

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 453 190**

(51) Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.03.2003 E 03716742 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2014 EP 1487841**

(54) Título: **Inhibidores de tiopirimidina e isotiazolopirimidina quinasa**

(30) Prioridad:

21.03.2002 US 103621
03.03.2003 US 378481

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.04.2014

(73) Titular/es:

ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US

(72) Inventor/es:

MICHAELIDES, MICHAEL R.;
DAI, YUJIA;
DAVIDSEN, STEVEN K.;
FREY, ROBIN R.;
GUO, YAN;
JI, ZHIQIN y
CURTIN, MICHAEL

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 453 190 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de tiopirimidina e isotiazolopirimidina quinasa

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a compuestos que son útiles para inhibir proteína tirosina quinasas, a métodos para preparar los compuestos, a composiciones que contienen los compuestos, y a métodos de tratamiento usando los compuestos.

10

10 Antecedentes de la invención

Las proteína tirosina quinasas (PTK) son enzimas que catalizan la fosforilación de residuos de tirosina específicos de las proteínas celulares. Esta modificación post-traduccional de estas proteínas sustrato, a menudo enzimas en sí mismas, actúan como interruptor molecular que regula la proliferación, activación, o diferenciación celular. Se ha observado actividad aberrante o excesiva de PTK en numerosas patologías incluyendo trastornos proliferativos benignos y malignos así como enfermedades que resultan de la activación inapropiada del sistema inmune (por ejemplo, trastornos autoinmunes), rechazo a aloinjerto, y enfermedad de injerto frente a huésped. Además, las PTK receptoras específicas de células endoteliales tales como KDR y Tie-2 median el proceso angiogénico, y por lo tanto están implicadas en el respaldo del desarrollo de cánceres y otras enfermedades que implican una vascularización inapropiada (por ejemplo, retinopatía diabética, neovascularización coroidal debido a la degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, artritis, retinopatía del prematuro, y hemangiomas infantiles).

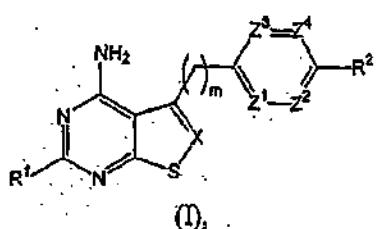
25 Es por lo tanto deseable la identificación de compuestos pequeños eficaces que inhiban específicamente la transducción de señal y la proliferación celular mediante la modulación de la actividad de tirosina quinasas para regular y modular la proliferación, diferenciación, o metabolismo celular anormal o inapropiado. En particular, sería beneficiosa la identificación de métodos y compuestos que inhiban específicamente la función de una tirosina quinasa que sea esencial para procesos angiogénicos o para la formación de hiperpermeabilidad vascular que conduce la edema, ascitis, derrames, exudados, y extravasación macromolecular y deposición de matriz así como 30 trastornos asociados.

El documento de Patente EP-A-0 438 261 describe derivados heterocíclicos condensados tales como tienopirimidina que contienen un resto de ácido glutámico para su uso como agentes antitumorales.

35 Los documentos de Patente WO 98/41525 y WO 00/17202 describen 4-aminopirrolopirimidina con un anillo aromático sustituido en posición 5 como inhibidores de quinasa para el tratamiento de enfermedades mediadas por quinasas tales como cáncer.

Sumario de la Invención

40 En su realización fundamental, la presente invención divulga un compuesto de fórmula (I)



o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1.

45

Descripción detallada de la invención

Como se usa en el presente documento, las formas en singular "un", "uno", "una", "el" y "la" incluyen las referencias en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

50

Como se usa en la presente memoria descriptiva, los siguientes términos tienen los significados indicados:

55 El término "alquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de cadena lineal o ramificada de hasta seis átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 2-metil-1-propenilo, y 1-buteno.

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular principal a través de un átomo de oxígeno.

5 El término "alcoxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi unido al resto molecular principal a través de un grupo alquilo.

El término "aloxicarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

10 El término "aloxicarbonilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo aloxicarbonilo unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

15 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo monovalente derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, e isopropilo.

El término "alquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

20 El término "alquilsulfanilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular principal a través de un átomo de azufre.

El término "alquilsulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular principal a través de un grupo sulfonilo.

25 El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo fenilo, o un sistema de anillos condensado bicíclico o tricíclico donde uno o más de los anillos condensados es un grupo fenilo. Sistemas de anillos condensados bicíclicos a modo de ejemplo son un grupo fenilo condensado con un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquilo, u otro grupo fenilo. Sistemas de anillos condensados tricíclicos a modo de ejemplo son un sistema de anillos condensado bicíclico condensado con un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquilo, u otro grupo fenilo. Ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, antracenilo, azulenilo, fluorenilo, indanilo, indenilo, naftilo, fenilo, y tetrahidronaftilo. Los grupos arilo de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquenilo, alcoxi, alcoxialquilo, aloxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxi, carboxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalcoxi, heteroarilalquilo, heteroariloxi, heterociclico, (heterociclico)alquilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, NR^aR^b , $(NR^aR^b)alquilo$, $(NR^aR^b)C(O)$, $(NR^aR^b)C(O)alquilo$, y oxo; donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalcoxi, el arilalquilo, y el ariloxi, el heteroarilo, la parte heteroarilo de heteroarilalcoxi, el heteroarilalquilo, y el heteroariloxi, el heterociclico, y la parte heterociclico del (heterociclico)alquilo pueden estar además opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquenilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquilo, alquilsulfanilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, NR^aR^b , y oxo.

El término "arylalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular principal a través de un grupo alcoxi.

45 El término "arylalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo arilo.

50 El término "arylcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

El término "ariloxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular principal a través de un átomo de oxígeno.

55 El término "carbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a $-C(O)-$.

El término "carboxi", como se usa en el presente documento, se refiere a $-CO_2H$.

60 El término "carboxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo carboxi.

El término "ciano", como se usa en el presente documento, se refiere a $-CN$.

65 El término "cycloalquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos no aromático cíclico o bicíclico que tiene de tres a diez átomos de carbono y de uno a tres anillos, donde cada anillo de cinco miembros tiene un doble enlace, cada anillo de seis miembros tiene uno o dos dobles enlaces, cada anillo de siete y

ocho miembros tiene de uno a tres dobles enlaces, y cada anillo de nueve a diez miembros tiene de uno a cuatro dobles enlaces. Ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero no se limitan a, ciclobutenilo, ciclohexenilo, octahidronaftalenilo, y norbornenilo. Los grupos cicloalquenilo de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alquilo, arilo, arilalquilo, ciano, halo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclico, heterociclilalquilo, nitro, -NR^cR^d, y oxo.

El término "cycloalquenylalkyl", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo cicloalquenilo.

El término "cycloalkyl", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos hidrocarburo saturado monocíclico, bicíclico, o tricíclico que tiene de tres a doce átomos de carbono. Ejemplos de grupos cycloalkyl incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[3.1.1]heptilo, y adamantilo. Los grupos cycloalkyl de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alquilo, arilo, arilalquilo, ciano, halo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclico, heterocyclilalquilo, nitro, -NR^cR^d, y oxo.

El término "(cycloalkyl)alkyl", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cycloalkyl unido al resto molecular principal a través de un grupo alquilo.

Los términos "halo" y "halógeno", como se usa en el presente documento, se refieren a F, Cl, Br, o I.

El término "haloalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto molecular principal a través de un átomo de oxígeno.

El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un átomo de halógeno.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo aromático de cinco o seis miembros donde al menos un átomo se selecciona entre el grupo que consiste en N, O, y S, y los demás átomos son carbono. Los anillos de cinco miembros tienen dos dobles enlaces, y los anillos de seis miembros tienen tres dobles enlaces. Los grupos heteroarilo están conectados al grupo molecular principal a través de un átomo sustituible de carbono o de nitrógeno en el anillo. El término "heteroarilo" también incluye sistemas donde un anillo de heteroarilo está condensado con un grupo arilo, un grupo cycloalquenilo, un grupo cycloalkyl, un grupo heterociclico, u otro grupo heteroarilo. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, benzodioxolilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzoxazolilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tienopiridinilo, tienilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, quinolinilo, y triazinilo. Los grupos heteroarilo de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes

seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquenilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heteroarilo, heteroarilalcoxi, heteroarilalquilo, heteroariloxi, heterociclico, (heterocyclic)alquilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, NR^aR^b, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)C(O), (NR^aR^b)C(O)alquilo, y oxo; donde el arilo, la parte arilo del arilalcoxi, el arilalquilo, y el ariloxi, el segundo grupo heteroarilo, la parte heteroarilo del heteroarilalcoxi, el heteroarilalquilo, y el heteroariloxi, el heterociclico, y la parte heterociclico del (heterocyclic)alquilo pueden estar además opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquenilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquilo, alquilsulfanilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, NR^aR^b, y oxo.

El término "heteroarilalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heteroarilo unido al resto molecular principal a través de un grupo alcoxi.

El término "heteroarilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo heteroarilo.

El término "heteroariloxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heteroarilo unido al resto molecular principal a través de un átomo de oxígeno.

El término "heterociclico", como se usa en el presente documento, se refiere a anillos cíclicos, no aromáticos, de cinco, seis, o siete miembros que contienen al menos un átomo seleccionado entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno, y azufre. Los anillos de cinco miembros tienen cero o un doble enlace y los anillos de seis y siete miembros tienen cero, uno, o dos dobles enlaces. Los grupos heterociclico de la invención están conectados al grupo molecular principal a través de un átomo sustituible de carbono o de nitrógeno en el anillo. El término "heterociclico" también incluye sistemas donde un anillo heterociclico está condensado con un grupo arilo, un grupo cycloalquenilo, un grupo cycloalkyl, u otro grupo heterociclico. Los grupos heterociclico incluyen, pero no se limitan a, benzotiazolilo, dihidroindolilo, dihidropiridinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, isoindolinilo, morfolinilo, piperazinilo,

pirrolidinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, y tiomorfolinilo. Los grupos heterociclico de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquenilo, alcoxi, alcoxialquilo, aloxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, aminoalquilo, aminocarbonilo, arilo, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo,

- 5 heteroarilo, heteroarilalcoxi, heteroarilalquilo, heteroariloxi, un segundo grupo heterociclico, (heterociclico)alquilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, NR^aR^b, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)C(O), (NR^aR^b)C(O)alquilo, y oxo; donde el arilo, la parte arilo del arilalcoxi, el arilalquilo, y el ariloxi, el heteroarilo, la parte heteroarilo del heteroarilalcoxi, el heteroarilalquilo, y el heteroariloxi, el segundo grupo heterociclico, y la parte heterociclico del (heterociclico)alquilo pueden estar además opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquenilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquilo, alquilsulfanilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, NR^aR^b, y oxo.
- 10

El término "(heterociclico)alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo heterociclico.

- 15 15 El término "hidroxi", como se usa en el presente documento, se refiere a -OH.

El término "hidroxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo hidroxi.

- 20 20 El término "nitro", como se usa en el presente documento, se refiere a -NO₂.

El término "NR^aR^b", como se usa en el presente documento, se refiere a dos grupos, R^a y R^b, que están unidos al resto molecular principal a través de un átomo de nitrógeno. R^a y R^b se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo, aloxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, aloxicarbonilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, cicloalquenilo, (cicloalquenilo)alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, (NR^cR^d)alquilo, (NR^cR^d)C(O), y (NR^cR^d)C(O)alquilo, donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo, y el arilcarbonilo, el heteroarilo, la parte heteroarilo del heteroarilalquilo y el heteroarilcarbonilo, el heterociclico, y la parte heterociclico del heterocicliclalquilo y el heterocicliclcarbonilo están además opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, nitro, y oxo.

- 30 35 El término "(NR^aR^b)alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo NR^aR^b.

35 40 El término "(NR^aR^b)C(O)", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo NR^aR^b unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

- 40 45 El término "(NR^aR^b)C(O)alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo (NR^aR^b)C(O).

El término "NR^cR^d", como se usa en el presente documento, se refiere a dos grupos, R^c y R^d, que están unidos al resto molecular principal a través de un átomo de nitrógeno. R^c y R^d se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo, aloxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, y arilalquilo; donde el arilo y la parte arilo del arilalquilo pueden estar además opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, nitro, y oxo.

- 50 55 El término "(NR^cR^d)alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo NR^cR^d.

55 60 El término "(NR^cR^d)C(O)", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo NR^cR^d unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

- 60 65 El término "(NR^cR^d)C(O)alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo (NR^cR^d)C(O).

El término "oxo", como se usa en el presente documento, se refiere a =O.

- 65 70 El término "sulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a -SO₂.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de sales terapéuticamente aceptables. La expresión "sal terapéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos de la presente invención que son solubles o dispersables en agua o aceite, que son adecuados para el tratamiento de enfermedades sin la toxicidad, irritación, y respuesta alérgica indebidas; que corresponden a una relación beneficio/riesgo razonable, y que son eficaces para su uso destinado. Las sales se

- pueden preparar durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos o separadamente por reacción de un átomo de nitrógeno adecuado con un ácido adecuado. Sales de adición de ácido representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, mesitilenosulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato, y undecanoato. Además, los átomos de nitrógeno adecuados de los compuestos de la presente invención se puede cuaternizar con cloruros, bromuros, y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; cloruros, bromuros, y yoduros de decilo, laurilo, miristilo, y estearilo; y bromuros de benzilo y fenetilo. Ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición terapéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como oxálico, maleico, succínico, y cítrico.
- 5 Se pueden preparar sales de adición básicas durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos por reacción de un grupo carboxi con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato, o bicarbonato de un catión metálico o con amoniaco o una amina orgánica primaria, secundaria, o terciaria. Los cationes de las sales terapéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, y aluminio, así como cationes amina cuaternaria no tóxicos tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, diciclohexilamina, procaína, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, 1-efenamina, y N,N'-dibenciletilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, y piperazina.
- 10 15 Se acuerda con los métodos de tratamiento y las composiciones farmacéuticas de la invención, los compuestos se pueden administrar solos o en combinación con otros agentes anticancerígenos. Cuando se usan los compuestos, el nivel de dosificación terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente particular depende de factores tales como el trastorno se va a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto particular usado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, y dieta del paciente; el período de administración; la vía de administración; la tasa de excreción del compuesto empleado; la duración del tratamiento; y los fármacos usados en combinación o de forma coincidente con el compuesto usado. Los compuestos se pueden administrar por vía oral, parenteral, osmótica (pulverizaciones nasales), rectal, vaginal, o tópica en formulaciones de dosificación unitaria que contienen portadores, adyuvantes, diluyentes, vehículos, o combinaciones de los mismos. El término "parenteral" incluye infusión así como inyección subcutánea, intravenosa, 20 25 intramuscular, e intraesternal.
- 30 35 Se pueden formular suspensiones acuosas u oleaginosas de los compuestos para administración por vía parenteral con agentes de dispersión, humectación, o suspensión. La preparación inyectable también puede ser una solución o suspensión inyectable en un diluyente o disolvente. Entre los diluyentes o disolventes aceptables empleados se encuentran agua, solución salina, solución de Ringer, tampones, monoglicéridos, diglicéridos, ácidos grasos tales como ácido oleico, y aceites no volátiles tales como monoglicéridos o diglicéridos.
- 40 45 El efecto inhibitorio de los compuestos administrados por vía parenteral se puede prolongar ralentizando su absorción. Una manera de ralentizar la absorción de un compuesto particular es la administración de formas inyectables de liberación prolongada que comprenden suspensiones de formas cristalinas, amorfas, o de otro modo insolubles en agua del compuesto. La velocidad de absorción del compuesto depende de su velocidad de disolución que depende, a su vez, de su estado físico. Otra vía de ralentizar la absorción de un compuesto particular es la administración de formas inyectables de liberación prolongada que comprenden el compuesto en forma de una solución o suspensión oleaginosa. Otra forma más de ralentizar la absorción de un compuesto particular es la administración de formas inyectables de liberación prolongada que comprenden matrices de microcápsulas del compuesto atrapadas en liposomas, microemulsiones, o polímeros biodegradables tales como polilactida-polglicolida, poliortoésteres o polianhídridos. Dependiendo de la relación del fármaco con respecto al polímero y de la composición del polímero, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco.
- 50 55 Los parches transdérmicos también pueden proporcionar el suministro controlado de los compuestos. La velocidad de absorción se puede ralentizar usando membranas de control de la velocidad o atrapando los compuestos en una matriz o gel polimérico. Por otra parte, se pueden usar potenciadores de absorción para aumentar la absorción.
- 60 65 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En estas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede comprender opcionalmente diluyentes tales como sacarosa, lactosa, almidón, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio, poliamida en polvo, lubricantes de compresión, y adyuvantes de compresión tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. Las cápsulas, comprimidos y píldoras también pueden comprender agentes de tamponamiento, y los comprimidos y las píldoras se pueden preparar con revestimientos entéricos u otros revestimientos de control de liberación. Los polvos y las pulverizaciones también pueden contener excipientes tales como talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicato de calcio, poliamida en polvo, o mezclas de los mismos. Las pulverizaciones pueden

contener adicionalmente propelentes habituales tales como clorofluorohidrocarburos o sustitutos de los mismos.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, y elixires que comprenden diluyentes inertes tales como agua. Estas composiciones también 5 pueden comprender adyuvantes tales como agentes humectantes, emulgentes, de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, y perfumantes.

Las formas de dosificación tópica incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, 10 pulverizaciones, inhalaciones, y parches transdérmicos. El compuesto se mezcla en condiciones estériles con un vehículo y cualquier conservante o tampón necesario. Estas formas de dosificación también pueden incluir excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos. Los supositorios para administración rectal o vaginal se pueden preparar mezclando los compuestos con un excipiente 15 adecuado no irritante tal como manteca de cacao o polietilenglicol, cada uno de los cuales es sólido a la temperatura ordinaria pero fluido en el recto o la vagina. También se contempla que estén dentro del ámbito de la presente invención las formulaciones oftálmicas que comprenden gotas oculares, pomadas oculares, polvos, y soluciones.

La dosis diaria total de los compuestos que se administra a un huésped en dosis individuales o divididas puede ser 20 de cantidades de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal o preferentemente de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis individual pueden contener estas cantidades o submúltiplos de las mismas que constituyan la dosis diaria.

Los compuestos de la presente invención son compuestos de fórmula (I) donde R² es -LR⁸; L es - 25 (CH₂)_nNR⁹C(O)NR¹⁰(CH₂)_p; R⁹ y R¹⁰ son hidrógeno; y m es 0.

Determinación de la actividad biológica

La potencia *in vitro* de los compuestos para la inhibición de estas proteína quinasas se puede determinar mediante 30 los procedimientos que se detallan a continuación.

La potencia de los compuestos se puede determinar mediante la cantidad de inhibición de fosforilación de un sustrato exógeno (por ejemplo, un péptido sintético (Z. Songyang *et al.*, *Nature*. 373:536-539)) de un compuesto de ensayo con respecto a un control.

Producción de tirosina quinasa KDR usando un sistema de baculovirus:

La secuencia codificante del dominio intracelular de KDR humana (aa789-1354) se generó a través de PCR usando ADNc aislado de células HUVEC. También se introdujo una secuencia poli-His6 en el extremo N-terminal de esta proteína. Este fragmento se clonó en el vector de transfección pVL1393 en los sitios Xba 1 y Not 1. Se generó el 40 baculovirus (BV) recombinante a través de co-transfección usando el reactivo BaculoGold Transfection (PharMingen). El BV recombinante se purificó en placa y se verificó a través de análisis de Western. Para la producción de proteína, se hicieron crecer células SF-9 en un medio SF-900-II a 2 x 106/ml, y se infectaron a 0,5 unidades formadoras de placas por célula (MOI). Las células se cosecharon 48 horas después de la infección.

Purificación de KDR

Las células SF-9 que expresan (His)₆KDR(aa789-1354) se lisaron añadiendo 50 ml de tampón de lisis Triton X-100 (Tris 20 mM, pH 8,0, NaCl 137 mM, glicerol al 10 %, Triton X-100 al 1 %, PMSF 1 mM, 10 µg/ml de aprotinina, 1 µg/ml de leupeptina) al sedimento celular de 1 l de cultivo celular. El lisado se centrifugó a 19.000 rpm en un rotor 50 Sorval SS-34 durante 30 minutos a 4 °C. El lisado celular se aplicó a una columna de sefarosa de quelación con 5 ml de NiCl₂, equilibrada con HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 0,3 M. Se eluyó la KDR usando el mismo tampón que contenía imidazol 0,25 M. Las fracciones de la columna se analizaron usando SDS-PAGE y un ensayo ELISA (véase posteriormente) que mide la actividad de quinasa. La KDR purificada se intercambió con tampón HEPES 25 mM, pH 7,5, NaCl 25 mM, DTT 5 mM y se almacenó a -80 °C.

55 Los compuestos de la presente invención inhibieron la KDR con unos valores de Cl₅₀ entre aproximadamente 0,003 µM y > 50 µM. Los compuestos preferentes inhibieron la KDR con valores de Cl₅₀ entre aproximadamente 0,003 µM y aproximadamente 0,5 µM.

Producción y purificación de Tie-2 quinasa humana

La secuencia codificante del dominio intracelular de Tie-2 humana (aa775-1124) se generó a través de PCR usando ADNc aislado de placenta humana como modelo. Se introdujo una secuencia poli-His₆ en el extremo N-terminal de esta proteína y este constructo se clonó en el vector de transfección pVL 1939 en los sitios Xba 1 y Not 1. Se generó el 65 baculovirus (BV) recombinante a través de co-transfección usando el reactivo BaculoGold Transfection (PharMingen). El BV recombinante se purificó en placa y se verificó a través de análisis de Western. Para la

producción de proteína, se hicieron crecer células SF-9 en un medio SF-900-II a 2 x 106/ml, y se infectaron con una MOI de 0,5. La purificación de la quinasa marcada con His usada en el análisis sistemático fue análoga a la que se ha descrito para la KDR.

- 5 Los compuestos de la presente invención inhibieron Tie-2 con valores de IC_{50} entre aproximadamente 0,01 μM y > 50 μM . Los compuestos preferentes inhibieron Tie-2 con valores de IC_{50} entre aproximadamente 0,01 μM y 0,5 μM .

Producción y purificación de Flt-1 tirosina quinasa humana

- 10 Se usó el vector de expresión baculoviral pVL1393 (Phar Mingen, Los Ángeles, CA). Se colocó una secuencia de nucleótidos que codifica poli-His6 en 5' con respecto a la región del nucleótido que codifica el dominio de quinasa intracelular completo de la Flt-1 humana (aminoácidos 786-1338). La secuencia de nucleótidos que codifica el dominio de quinasa se generó a través de PCR usando librerías de ADNc aislado de células HUVEC. Los restos de histidina permitieron la purificación por afinidad de la proteína de forma análoga a la de KDR y ZAP70, se infectaron 15 en células de insecto SF-9 con una multiplicidad de 0,5 y se cosecharon 48 horas después de la infección.

Fuente de EGFR tirosina quinasa

- 20 Se adquirió EGFR en Sigma (Nº de catálogo E-3641; 500 unidades/50 μl) y se adquirió el ligando EGF en Oncogene Research Products/Calbiochem (Nº de catálogo PF011-100).

Expresión de ZAP70

- 25 El vector de expresión baculoviral usado fue pVL1393, (Pharmingen, Los Ángeles, Ca). Se colocó la secuencia de nucleótidos que codifica los aminoácidos M(H)6 LVPR₉S en 5' con respecto a la región que codifica la totalidad de ZAP70 (aminoácidos 1-619). La secuencia de nucleótidos que codifica la región codificante de ZAP70 se generó a través de PCR usando librerías de ADNc aislado de células T inmortalizadas Jurkat. Los restos de histidina permitieron la purificación por afinidad de la proteína (véase anteriormente). El puente LVPR₉S constituye una secuencia de reconocimiento para la escisión proteolítica mediante trombina, permitiendo la retirada de la marca de 30 afinidad de la enzima. Se infectaron células de insecto SF-9 con una multiplicidad de infección de 0,5 y se cosecharon 48 horas después de la infección.

Extracción y purificación de ZAP70

- 35 Se lisaron las células SF-9 en un tampón que consistió en Tris 20 mM, pH 8,0, NaCl 137 mM, glicerol al 10 %, Triton X-100 al 1 %, PMSF 1 mM, 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de leupeptina, 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de aprotinina y ortovanadato sódico 1 mM. El lisado soluble se aplicó a una columna HiTrap de sefarosa de quelación (Pharmacia) equilibrada en HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 0,3 M. La proteína de fusión se eluyó con imidazol 250 mM. La enzima se almacenó en un tampón que contenía HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 50 mM y DTT 5 mM.

40 Fuente de proteína quinasa

- 45 Lck, Fyn, Src, Blk, Csk, y Lyn, y las formas truncadas de las mismas se pueden obtener comercialmente (por ejemplo, en Upstate Biotechnology Inc. (Saranac Lake, N.Y) y Santa Cruz Biotechnology Inc. (Santa Cruz, Ca.)) o purificar a partir de fuentes naturales o recombinantes conocidas usando métodos convencionales.

Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) para las PTK

- 50 Se usaron ensayos de inmunoabsorción ligados a enzimas (ELISA) para detectar y medir la presencia de actividad de tirosina quinasa. El ELISA se llevó a cabo de acuerdo con protocolos conocidos que se describen en, por ejemplo, Voller, *et al.*, 1980, "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay", en: Manual of Clinical Immunology, 2^a ed., editado por Rose y Friedman, páginas 359-371 Am. Soc. de Microbiology, Washington, D.C.

- 55 El protocolo divulgado se adaptó para determinar la actividad con respecto a una PTK específica. Por ejemplo, a continuación se proporcionan protocolos preferentes para llevar a cabo los experimentos de ELISA. La adaptación de estos protocolos para determinar la actividad de compuesto para otros miembros de la familia de PTK receptoras, así como para tirosina quinasas no receptoras, están dentro de las facultades de los expertos en la materia. Con fines de determinar la selectividad del inhibidor, se empleó un sustrato de PTK universal (por ejemplo, copolímero aleatorio de poli(Glu₄ Tyr), Pm de 20.000-50.000) junto con ATP (habitualmente 5 μM) a concentraciones 60 aproximadamente dos veces la Km aparente del ensayo.

Se usó el siguiente procedimiento para evaluar el efecto inhibitorio de compuestos de la presente invención en la actividad de tirosina quinasa de KDR, Flt-1, Flt-4, Tie-1, Tie-2, EGFR, FGFR, PDGFR, IGF-1-R, c-Met, Lck, hck, Blk, Csk, Src, Lyn, fgr, Fyn y ZAP70:

Tampones y soluciones:

PGTPoli(Glu,Tyr) 4:1

- 5 Almacenar en polvo a -20 °C. Disolver el polvo en solución salina tamponada con fosfato (PBS) para solución de 50 mg/ml. Almacenar alícuotas de 1 ml a -20 °C. Cuando se hacen las placas, diluir a 250 µg/ml en PBS Gibco.
 Tampón de reacción: Hepes 100 mM, MgCl₂ 20 mM, MnCl₂ 4 mM, DTT 5 mM, BSA al 0,02 %, NaVO₄ 200 µM, pH 7,10.
 ATP: almacenar alícuotas 100 mM a -20 °C. Diluir a 20 µM en agua.
- 10 Tampón de lavado: PBS con Tween 20 al 0,1 %.
 Tampón de dilución de anticuerpo: albúmina de suero bovino al 0,1 % (BSA) en PBS.
 Sustrato de TMB: mezclar el sustrato de TMB y las soluciones de peróxido 9:1 justo antes de su uso o usar sustrato K-Blue de Neogen.
 Solución de parada: ácido fosfórico 1 M.

15

Procedimiento

1. Preparación de la placa:

- 20 Diluir solución de reserva de PGT (50 mg/ml, congelada) en PBS hasta 250 µg/ml. Añadir 125 µL por pocillo de placas de ELISA de alta afinidad de fondo plano modificadas Corning (Nº de catálogo Corning 25805-96). Añadir 125 µl de PBS a los pocillos de blanco. Cubrir con cinta selladora e incubar durante una noche a 37 °C. Lavar 1 x con 250 µl de tampón de lavado y secar durante aproximadamente 2 horas en una incubadora seca a 37 °C. Almacenar las placas revestidas en una bolsa cerrada herméticamente a 4 °C hasta su uso.

25

2. Reacción de tirosina quinasa:

- Preparar las soluciones de inhibidor con una concentración 4 x en DMSO al 20 % en agua.
 - Preparar el tampón de reacción.
- 30 - Preparar la solución de enzima de modo que las unidades deseadas se encuentren en 50 µl, por ejemplo para KDR preparar a 1 ng/µl para un total de 50 ng por pocillo en las reacciones. Almacenar en hielo.
- Preparar solución de ATP 4 x a 20 µM a partir de solución de reserva 100 mM en agua. Almacenar en hielo.
 - Añadir 50 µL de la solución de enzima por pocillo (habitualmente 5-50 ng de enzima/pocillo dependiendo de la actividad específica de la quinasa).
- 35 - Añadir 25 µl de inhibidor 4 x.
- Añadir 25 µl de ATP 4 x para el ensayo del inhibidor.
 - Incubar durante 10 minutos a temperatura ambiente.
 - Parar la reacción por adición de 50 µl de HCl 0,05 N por pocillo.
 - Lavar la placa.

40

** concentraciones finales para la reacción: ATP 5 µM, DMSO al 5 %.

3. Unión de anticuerpo

- 45 - Diluir una alícuota de 1 mg/ml de anticuerpo PY20-HRP (Pierce) (anticuerpo de fosftotirosina) a 50 ng/ml en BSA al 0,1 % en PBS mediante una dilución en 2 etapas (100 x, a continuación 200 x).
- Añadir 100 µl de Ab por pocillo. Incubar 1 hora a temperatura ambiente. Incubar 1 hora a 4 °C.
 - Lavar 4 x la placa.

50

4. Reacción de coloración

- Preparar sustrato de TMB y añadir 100 µl por pocillo.
 - Monitorizar la DO a 650 nm hasta que se alcanza 0,6. Parar con ácido fosfórico 1 M.
 - Agitar en el lector de placas.
- 55 - Leer la DO inmediatamente a 450 nm.

Los tiempos de incubación y las condiciones de reacción de enzima óptimos varían ligeramente con las preparaciones de enzima y se determinan empíricamente para cada lote.

- 60 Para Lck, el tampón de reacción utilizado fue MOPS 100 mM, pH 6,5, MnCl₂ 4 mM, MgCl₂ 20 mM, DTT 5 mM, BSA al 0,2 %, NaVO₄ 200 mM en condiciones de ensayo análogas.

Fuente de Cdc2

La enzima recombinante humana y el tampón de ensayo se pueden obtener comercialmente (New England Biolabs, Beverly, MA. EE.UU.) o purificar a partir de fuentes naturales o recombinantes conocidas usando métodos convencionales.

Ensayos de Cdc2

Un protocolo que se puede usar es el que se proporciona con los reactivos adquiridos con modificaciones de poca importancia. En resumen, la reacción se lleva a cabo en un tampón que consiste en Tris 50 mM pH 7,5, NaCl 100 mM, EGTA 1 mM, DTT 2 mM, Brij al 0,01 %, DMSO al 5 % y MgCl₂ 10 mM (tampón comercial) suplementado con concentraciones finales de 300 μM de ATP reciente (31 μCi/ml) y 30 μg/ml de histona de tipo IIss. Se procesa un volumen de reacción de 80 μl, que contiene las unidades de enzima, durante 20 minutos a 25 °C en presencia o ausencia de inhibidor. La reacción se termina por adición de 120 μl de ácido acético al 10 %. El sustrato se separa de la marca no incorporada salpicando la mezcla en papel de fosfocelulosa, seguido de 3 lavados de 5 minutos cada uno con ácido fosfórico 75 mM. Las cuentas se miden con un contador beta en presencia de líquido de centelleo.

Fuente de PKC quinasa

La subunidad catalítica de PKC se puede obtener comercialmente (Calbiochem).

Ensayo de PKC quinasa

Se emplea un ensayo radioactivo de quinasa siguiendo un procedimiento publicado (Yasuda, I., Kirshimoto, A., Tanaka, S., Tominaga, M., Sakurai, A., Nishizuka, Y. Biochemical and Biophysical Research Communication 3:166, 1220-1227 (1990)). En resumen, todas las reacciones se llevaron a cabo en un tampón de quinasa que consistió en Tris-HCl 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 2 mM, EGTA 1 mM, ATP 100 μM, péptido 8 μM, DMSO al 5 % y ³³P ATP (8 Ci/mM). Se mezclan el compuesto y la enzima en el recipiente de reacción y la reacción se inicia mediante la adición del ATP y la mezcla de sustrato. Después de terminar la reacción mediante la adición de 10 μl de tampón de parada (ATP 5 mM en ácido fosfórico 75 mM), una porción de la mezcla se salpica en filtros de fosfocelulosa. Las muestras salpicadas se lavan 3 veces en ácido fosfórico 75 mM a temperatura ambiente durante 5 a 15 minutos. La incorporación de radiomarcador se cuantifica mediante cuenta de líquido de centelleo.

Fuente de enzima Erk2

La enzima murina recombinante y el tampón de ensayo se pueden obtener comercialmente (New England Biolabs, Beverly MA. EE.UU.) o purificar a partir de fuentes naturales o recombinantes conocidas usando métodos convencionales.

Ensayo de enzima Erk2

En resumen, la reacción se lleva a cabo en un tampón que consiste en Tris 50 mM pH 7,5, EGTA 1 mM, DTT 2 mM, Brij al 0,01 %, DMSO al 5 % y MgCl₂ 10 mM (tampón comercial) suplementado con ATP 100 μM reciente (31 μCi/ml) y proteína básica de mielina 30 μM en las condiciones recomendadas por el proveedor. Los volúmenes de reacción y el método de ensayo de radiactividad incorporada son como se han descrito para el ensayo de PKC (véase anteriormente).

Ensayos de PTK receptora celular

Los siguientes ensayos celulares se usaron para determinar el nivel de actividad y el efecto de los diferentes compuestos de la presente invención en KDR/VEGFR2. Se pueden diseñar ensayos de PTK receptora similares que emplean un estímulo de ligando específico siguiendo las mismas líneas que para otras tirosina quinasas usando técnicas bien conocidas en la técnica.

Fosforilación de KDR inducida por VEGF en células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC) medida mediante transferencia de Western:

1. Las células HUVEC (de una mezcla de donantes) se pueden adquirir en Clonetech (San Diego, CA) y cultivar de acuerdo con las indicaciones del fabricante. Se usan para este ensayo únicamente los pasajes tempranos (3-8). Las células se cultivan en platos de 100 mm (Falcon para cultivo celular; Becton Dickinson; Plymouth, Inglaterra) usando un medio EBM completo (Clonetech).
2. Para la evaluación de la actividad inhibitoria de un compuesto, las células se trituran y se siembran a 0,5-1,0 x 10⁵ células/pocillo en cada pocillo de placas de aglomeración de 6 pocillos (Costar; Cambridge, MA).
3. 3-4 días después de la siembra, las placas tienen habitualmente un 90-100 % de confluencia. Se retira el medio de todos los pocillos, las células se aclaran con 5-10 ml de PBS y se incuban 18-24 h con 5 ml de medio

base EBM sin ningún suplemento añadido (es decir, inanición de suero).

4. Se añaden diluciones seriadas de inhibidores en 1 ml de medio EBM (concentración final de 25 μ M, 5 μ M, o 1 μ M) a las células y se incuban durante una hora a 37 °C. A continuación se añade VEGF₁₆₅ humana recombinante (R&D Systems) a todos los pocillos en 2 ml de medio EBM con una concentración final de 50 ng/ml y se incuba a 37 °C durante 10 minutos. Las células control sin tratar o tratadas con VEGF se usan únicamente para evaluar la fosforilación de fondo y la inducción de fosforilación mediante VEGF.

5 A continuación se aclaran de todos los pocillos con 5-10 ml de PBS frío que contiene ortovanadato sódico 1 mM (Sigma) y las células se lisan y se raspan en 200 μ l de tampón RIPA (Tris-HCl 50 mM) pH 7, NaCl 150 mM, NP-40 al 1 %, deoxicolato sódico al 0,25 %, EDTA 1 mM) que contenía inhibidores de proteasa (PMSF 1 mM, 1 μ g/ml de aprotinina, 1 μ g/ml de pepstatina, 1 μ g/ml de leupeptina, vanadato sódico 1 mM, fluoruro sódico 1 mM) y 1 μ g/ml de ADNasa (todos los productos químicos de Sigma Chemical Company, St Louis, MO). El lisado se centrifuga a 14.000 rpm durante 30 minutos, para eliminar los núcleos.

10 15 A continuación se hacen precipitar cantidades iguales de proteínas mediante la adición de etanol frío (-20 °C) (2 volúmenes) durante un período mínimo de 1 hora o un período máximo de una noche. Los sedimentos se reconstituyen en tampón de muestra Laemli que contiene mercaptoetanol al 5 % (BioRad; Hercules, CA) y se cuecen durante 5 minutos. Las proteínas se resuelven mediante electroforesis en gel de poliacrilamida (6 %, 1,5 mm Novex, San Diego, CA) y se transfieren sobre una membrana de nitrocelulosa usando el sistema Novex. Después de 20 bloquear con albúmina de suero bovino (3 %), las proteínas se incuban durante una noche con anticuerpo policlonal anti-KDR (C20, Santa Cruz Biotechnology; Santa Cruz, CA) o con anticuerpo monoclonal anti-fosfotirosina (4G10, Upstate Biotechnology Lake Placid, NY) a 4 °C. Después de lavar e incubar durante 1 hora con F(ab)₂ de cabra anti-conejo o IgG de cabra anti-ratón conjugado con HRP se visualizan las bandas usando un sistema de emisión de 25 quimioluminiscencia (ECL) (Amersham Life Sciences, Arlington Heights, IL).

Modelo de edema uterino *in vivo*

Este ensayo mide la capacidad de los compuestos para inhibir el aumento agudo de peso uterino en ratones tras las primeras horas que siguen a estimulación estrogénica. Se sabe que este inicio temprano de aumento de peso 30 uterino se debe al edema causado por el aumento de la permeabilidad de la vasculatura uterina. Cullinan-Bove y Koss (Endocrinology (1993), 133:829-837) demostraron una estrecha relación temporal entre el edema uterino estimulado por estrógenos y el aumento de la expresión de ARNm de VEGF en el útero. Estos resultados se han confirmado mediante el uso de un anticuerpo monoclonal neutralizante frente a VEGF que reduce considerablemente el aumento agudo de peso uterino después de estimulación estrogénica (documento de Patente 35 WO 97/42187). Por lo tanto, este sistema puede servir como modelo de inhibición *in vivo* de la señalización de VEGF y de la hiperpermeabilidad y el edema asociados.

Materiales: todas las hormonas se adquirieron en Sigma (St. Louis, MO) o Cal Biochem (La Jolla, CA) en forma de 40 polvos liofilizados y se prepararon de acuerdo con las instrucciones del proveedor. Los componentes de vehículo (DMSO, Cremaphor EL) se pueden adquirir en Sigma (St. Louis, MO). Los ratones (Balb/c, 8-12 semanas de edad) se pueden adquirir en Taconic (Germantown, NY) y alojar en una instalación animal libre de patógenos de acuerdo con las directrices del Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales (Institutional Animal Care and Use Committee).

45 Método:

Día 1: se practica a los ratones Balb/c una inyección intraperitoneal (i.p.) de 12,5 unidades de gonadotropina de suero de yegua preñada (PMSG).

Día 3: los ratones reciben 15 unidades de gonadotropina coriónica humana (hCG) i.p.

50 Día 4: los ratones se randomizan y se dividen en grupos de 5-10. Se administran los compuestos de ensayo por vía i.p., i.v. o p.o. dependiendo de la solubilidad y del vehículo a dosis que varían de 1-100 mg/kg. El grupo de control de vehículo recibe únicamente vehículo y se mantienen dos grupos sin tratar.

Después de treinta minutos, se practica a los grupos experimental, de vehículo y a 1 de los grupos sin tratar una 55 inyección i.p. de 17-estradiol (500 mg/kg). Después de 2-3 horas, los animales se sacrifican por inhalación de CO₂. Despues de una incisión en la línea media, se aisló cada útero y se retiró por corte justo por debajo del cérvix y en las uniones del útero y los oviductos. Se retiraron al tejido graso y conectivo con cuidado de no alterar la integridad de los úteros antes de la pesada (pesada en húmedo). Los úteros se secaron para retirar los fluidos presionando entre dos hojas de papel de filtro con una botella de vidrio de 1 l llena de agua. Los úteros se pesaron después del secado (pesado en seco). Se toma la diferencia entre los pesos en húmedo y en seco como el contenido de fluido 60 en el útero. Se compara el contenido medio de fluido entre los grupos tratados y los grupos sin tratar o tratados con vehículo. Se determina la significación mediante el ensayo de Student. El grupo de control no estimulado se usa para monitorizar la respuesta al estradiol.

Ciertos compuestos de la presente invención que son inhibidores de tirosina quinasas receptoras angiogénicas también se pueden mostrar activos en un modelo de implante de neovascularización Matrigel. El modelo de neovascularización Matrigel implica la formación de vasos sanguíneos nuevos dentro de una bola transparente de matriz extracelular implantada subcutáneamente que está inducida por la presencia de un factor proangiogénico que produce células tumorales (por ejemplo, véase: Passaniti, A., et al. Lab. Investig. (1992), 67(4), 519-528; Anat. Rec. (1997), 249(1), 63-73; Int. J. Cancer (1995), 63(5), 694-701; Vase. Biol. (1995), 15 (11), 1857-6). El modelo se procesa preferentemente durante 3-4 días y los signos finales incluyen la puntuación de la visual/imagen macroscópica de la neovascularización, determinaciones de la densidad microscópica de la microvasculatura, y la cuantificación de hemoglobina (método de Drabkin) después de la retirada del implante frente a controles de animales sin tratar con inhibidores. El modelo puede emplear alternativamente bFGF o HGF como estímulo.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en el tratamiento de afecciones mediadas por proteína quinasas, tales como enfermedades y trastornos proliferativos benignos y neoplásicos del sistema inmune. Tales enfermedades incluyen enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide, tiroiditis, diabetes de tipo 1, esclerosis múltiple, sarcoidosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, miastenia gravis y lupus eritematoso sistémico; psoriasis, rechazo de transplante de órganos (por ejemplo, rechazo de riñón, enfermedad del injerto frente al huésped), enfermedades proliferativas benignas y neoplásicas, cánceres humanos tales como cáncer de pulmón, mama, estómago, vejiga, colon, pancreático, de ovario, próstata y rectal y tumores malignos hematopoyéticos (leucemia y linfoma), glioblastoma, hemangioma infantil, y enfermedades que implican vascularización inapropiada (por ejemplo retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, neovascularización coroidal debido a degeneración macular relacionada con la edad, y hemangiomas infantiles en seres humanos). Tales inhibidores pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos que implican edema, ascitis, derrames, y exudados mediados por VEGF, incluyendo por ejemplo edema macular, edema cerebral, lesión pulmonar aguda y síndrome de distrés respiratorio del adulto (ARDS). Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de hipertensión pulmonar, particularmente en pacientes con enfermedad tromboembólica (J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2001, 122 (1), 65-73).

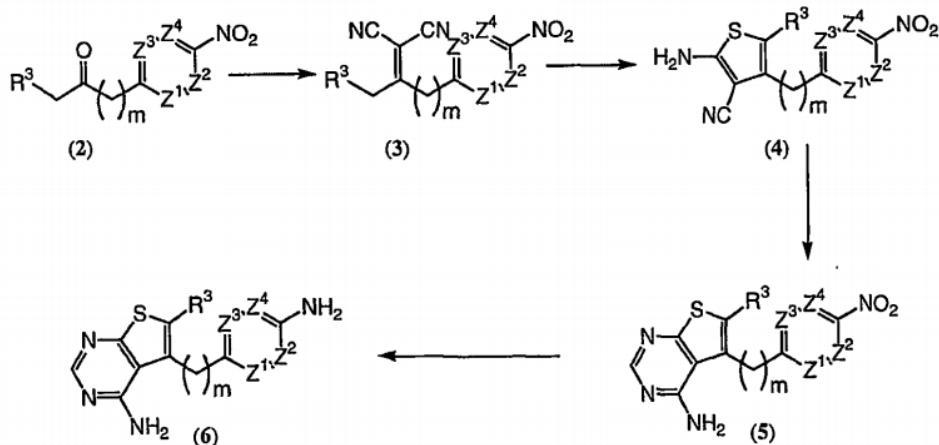
Los compuestos de la invención preferentes son los compuestos que han mostrado la capacidad de inhibir múltiples quinasas y pueden no ser necesariamente los inhibidores más potentes de una quinasa cualesquiera en particular.

Métodos sintéticos

Las abreviaturas que se han usado en las descripciones de los esquemas y de los ejemplos que siguen son las siguientes: THF para tetrahidrofurano; NBS para N-bromosuccinimida; AIBN para 2,2'-azobisisobutironitrilo; DMF para N,N-dimetilformamida; NMP para 1-metil-2-pirrolidinona; EDC para clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; DCC para 1,3-diciclohexilcarbodiimida; HOBT para 1-hidroxibenzotriazol; PPh₃ para trifenilfosfina; DMSO para dimetilsulfóxido; NMM para N-metilmorfolina; y TBAF para fluoruro de tetrabutilamonio.

Los compuestos y los procesos de la presente invención se entenderán mejor en conexión con los siguientes esquemas sintéticos que ilustran los métodos mediante los que se pueden preparar los compuestos de la invención. Los materiales de partida se pueden obtener a partir de fuentes comerciales o prepararse mediante métodos bien establecidos en la bibliografía conocidos por los expertos habituales en la materia. Los grupos R³, R⁸, R⁹, R¹⁰, X, Z¹, Z², Z³, Z⁴, y m son como se han definido anteriormente a menos que se indique posteriormente otra cosa.

Esquema 1



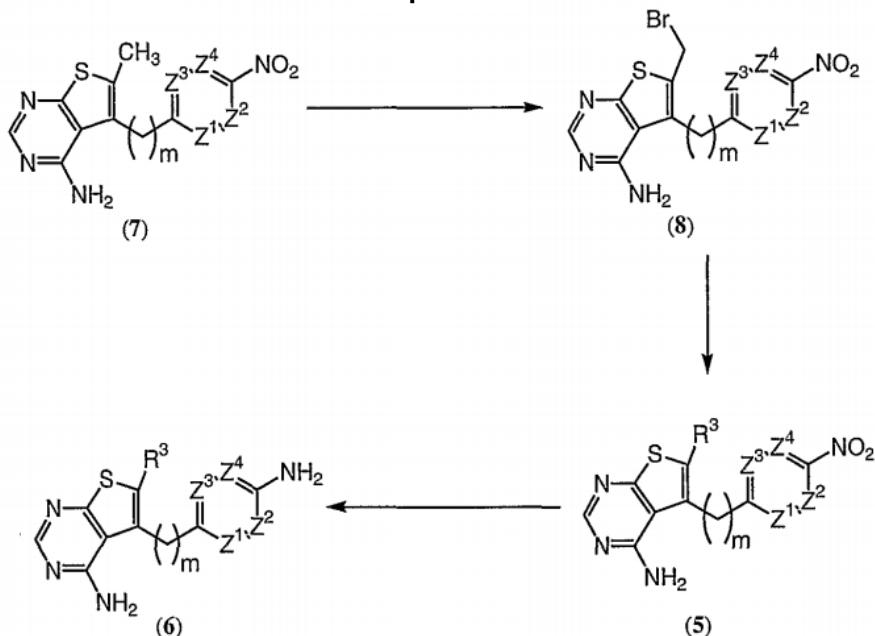
45

El Esquema 1 muestra la síntesis de los compuestos de fórmula (6). Los compuestos de fórmula (2) se pueden convertir en los compuestos de fórmula (3) por tratamiento con malonitrilo, acetato amónico, y ácido acético. La

reacción se lleva a cabo habitualmente en benceno en condiciones azeotrópicas a temperaturas de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 90 °C. Los tiempos de reacción son de aproximadamente 12 a aproximadamente 96 horas.

- 5 Los compuestos de fórmula (4) se pueden formar a partir de los compuestos de fórmula (3) por tratamiento con una base tal como trietilamina, dietilamina, o diisopropiletilamina y azufre. Ejemplos de disolventes usados en estas reacciones incluyen etanol, metanol, e isopropanol. La reacción se lleva a cabo habitualmente de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 1 a aproximadamente 6 horas.
- 10 La conversión de los compuestos de fórmula (4) en los compuestos de fórmula (5) se puede conseguir por tratamiento con formamida. La reacción se procesa habitualmente sin disolvente a temperaturas de aproximadamente 150 °C a aproximadamente 160 °C durante aproximadamente 8 a aproximadamente 24 horas o en un horno microondas a temperaturas de aproximadamente 180 °C a aproximadamente 250 °C durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 90 minutos.
- 15 Los compuestos de fórmula (4) también se pueden convertir en los compuestos de fórmula (5) por tratamiento con sulfato de amonio en ortoformiato de trietilo seguido de tratamiento con amoniaco. La reacción se lleva a cabo habitualmente a temperaturas entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 180 °C durante aproximadamente 4 a aproximadamente 12 horas.
- 20 Los compuestos de fórmula (5) se pueden convertir en los compuestos de fórmula (6) por tratamiento con un agente reductor. Agentes reductores representativos incluyen polvo de hierro y cloruro de amonio, polvo de hierro y HCl, estaño y HCl, y cinc y HCl. Ejemplos de disolventes usados en estas reacciones incluyen etanol, THF, agua, metanol, y mezclas de los mismos. La reacción se lleva a cabo habitualmente de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 85 °C y los tiempos de reacción son de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 horas.
- 25

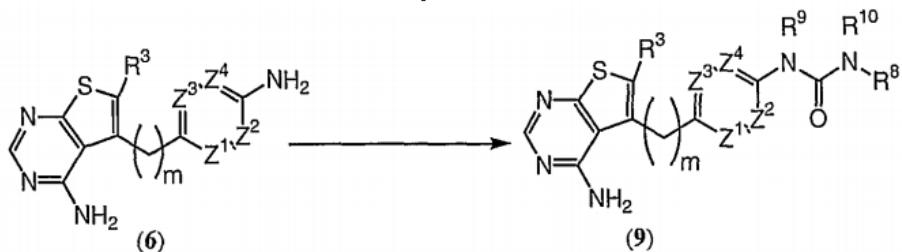
Esquema 2



- 30 Una síntesis alternativa de los compuestos de fórmula (6) se muestra en el Esquema 2. Los compuestos de fórmula (7) (preparados de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Esquema 1), se pueden convertir en los compuestos de fórmula (8) mediante bromación radicalaria con NBS y AIBN. Disolventes representativos usados en estas reacciones incluyen benceno y THF. La reacción se lleva a cabo habitualmente de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 2 a aproximadamente 6 horas.
- 35 Los compuestos de fórmula (8) se pueden tratar con un nucleófilo tal como un grupo heterociclico, una amina, o un grupo alcoxi para proporcionar los compuestos de fórmula (5) donde R³ es alcoxialquilo, (NR^aR^b)alquilo, o (heterociclico)alquilo. Disolventes representativos usados en estas reacciones incluyen DMF, NMP, y dioxano. La reacción se lleva a cabo habitualmente de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 35 °C durante aproximadamente 12 a aproximadamente 24 horas.
- 40 La conversión de los compuestos de fórmula (5) en los compuestos de fórmula (6) se puede conseguir por

tratamiento con un agente reductor como se ha descrito en el Esquema 1.

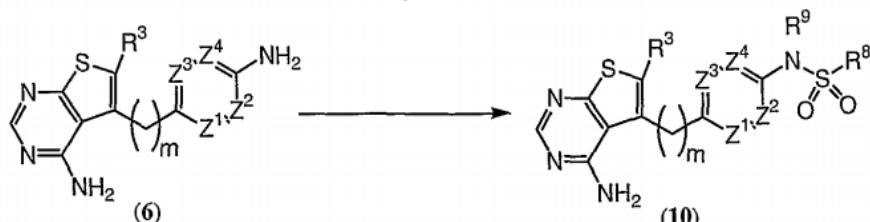
Esquema 3



- 5 La síntesis de los compuestos de fórmula (9) (compuestos de fórmula (I) donde R^2 es $-LR^8$ y L es $-(CH_2)_nNR^9C(O)NR^{10}(CH_2)_p-$) se muestra en el Esquema 3. Los compuestos de fórmula (6) se pueden convertir en los compuestos de fórmula (9) por tratamiento con un isocianato sustituido adecuadamente ($R^{10}N(R^8)C(O)$). Ejemplos de disolventes usados en estas reacciones incluyen diclorometano, cloroformo, y tetracloruro de carbono, y DMF. La reacción se lleva a cabo habitualmente de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 25 °C durante 12 a 24 horas.

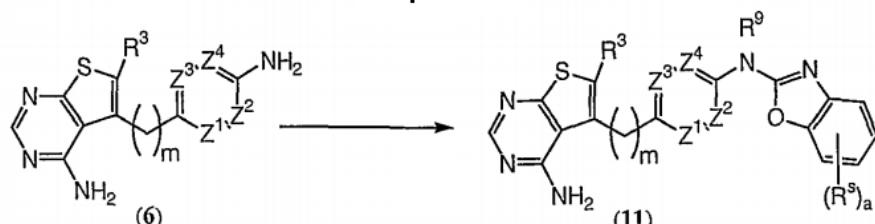
- 10 De forma alternativa, los compuestos de fórmula (6) se pueden hacer reaccionar con un agente de acilación tal como cloroformato de p-nitrofenilo y a continuación tratarse con una amina sustituida adecuadamente ($HNR^{10}R^8$) en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, o piridina para proporcionar los compuestos de fórmula (9). La reacción se lleva a cabo habitualmente en un disolvente tal como THF, metil *terc*-butil éter, o éter dietílico. La reacción se procesa habitualmente a temperaturas entre -5 °C y 35 °C durante aproximadamente 1 hora y 24 horas.

Esquema 4



- 20 El Esquema 4 muestra la síntesis de los compuestos de fórmula (10) (compuestos de fórmula (I) donde R^2 es $-LR^8$ y L es $-NR^9SO_2-$). Los compuestos de fórmula (6) se pueden tratar con un cloruro de sulfonilo sustituido adecuadamente (R^8SO_2Cl) y una base tal como piridina o trietilamina. Disolventes representativos usados en estas reacciones incluyen diclorometano, tetracloruro de carbono, y cloroformo. La reacción se lleva a cabo habitualmente de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 20 °C durante 12 a 24 horas.

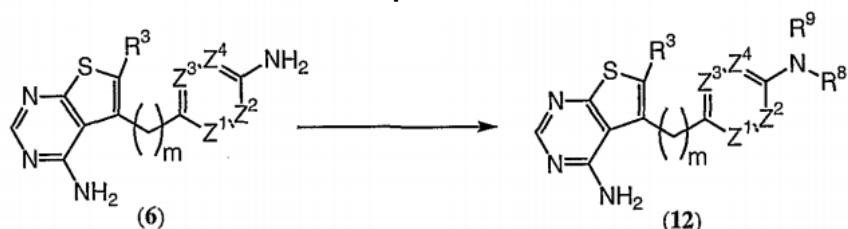
Esquema 5



- 30 Como se muestra en el Esquema 5, los compuestos de fórmula (6) se pueden convertir en los compuestos de fórmula (11) (R^8 se selecciona entre el grupo de sustituyentes que se ha enumerado en la definición de heteroarilo; a es 0, 1, 2, 3 o 4; estos son compuestos de fórmula (I) donde R^2 es $-LR^8$; L es $-NR^9-$; y R^8 es heteroarilo) por tratamiento con 1,1-tiocarbonildiimidazol en presencia de piridina y un 2-aminoenol opcionalmente sustituido; seguido de tratamiento con un agente de acoplamiento tal como EDC o DCC. La reacción se lleva a cabo habitualmente de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 65 °C durante 32 a

aproximadamente 48 horas.

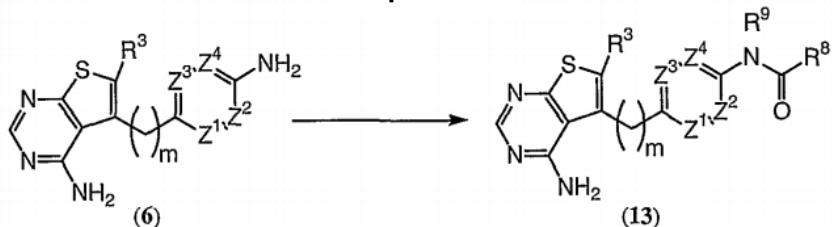
Esquema 6



- 5 Como se muestra en el Esquema 6, los compuestos de fórmula (6) se pueden convertir en los compuestos de fórmula (12) (compuestos de fórmula (I) donde R² es -LR⁸; L es -NR^C-; y R⁸ es heteroarilo) por tratamiento con un grupo heteroarilo sustituido con un grupo saliente tal como un cloruro o un fluoruro. La reacción se procesa habitualmente sin disolvente a temperaturas de aproximadamente 150 °C a aproximadamente 210 °C. Los tiempos de reacción son de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 24 horas.

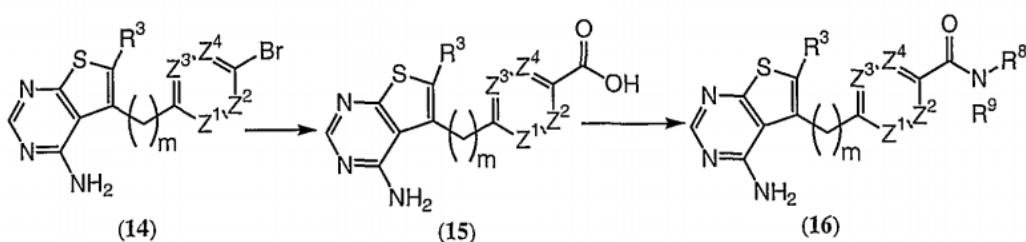
10

Esquema 7



- 15 El Esquema 7 muestra la síntesis de los compuestos de fórmula (13) (compuestos de fórmula (I) donde R² es -LR⁸ y L es -NR^C(O)-). Los compuestos de fórmula (6) se pueden tratar con un cloruro de ácido sustituido adecuadamente (R⁸C(O)Cl) y una base tal como piridina, trietilamina, o diisopropiletilamina. Disolventes representativos usados en estas reacciones incluyen diclorometano, cloroformo, y éter dietílico. La reacción se lleva a cabo habitualmente de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 30 °C durante aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas.

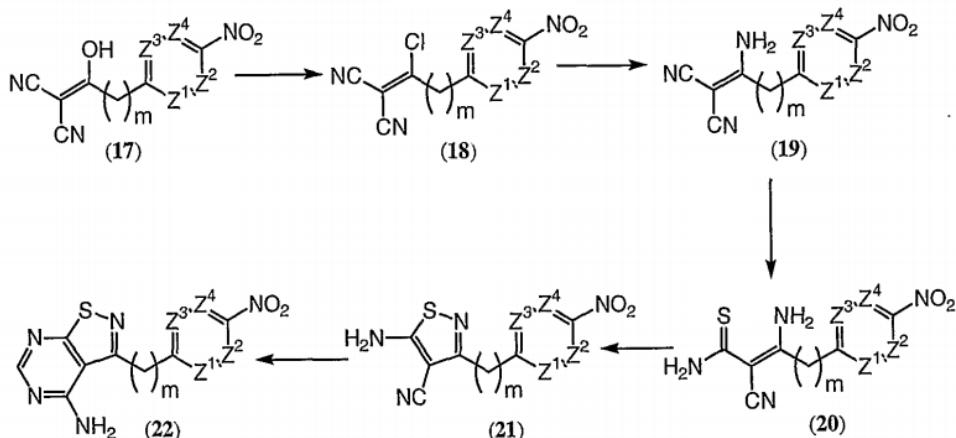
Esquema 8



- 20 Los compuestos de fórmula (16) (compuestos de fórmula (I) donde R² es -LR⁸ y L es -C(O)NR⁹-) se pueden preparar como se describe en el Esquema 8. Los compuestos de fórmula (14) (que se pueden preparar por sustitución de la correspondiente 4-bromofenil cetona con el compuesto de fórmula (2) en la síntesis de los compuestos de fórmula (5) que se ha descrito en el Esquema 1) se pueden tratar con un alquillito tal como n-butillitio o t-butillito y hielo seco para proporcionar los compuestos de fórmula (15). Disolventes representativos usados en estas reacciones incluyen hexanos, THF y heptano. La reacción se lleva a cabo habitualmente de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas.

- 25 La conversión de los compuestos de fórmula (15) en los compuestos de fórmula (16) se puede conseguir por tratamiento con una amina sustituida adecuadamente (HNR⁹R⁸) en presencia de agentes tales como HOBT y EDC o DCC o 1,1'-carbonildiimidazol en presencia de una base tal como N-metilmorfolina. Ejemplos de disolventes usados en estas reacciones incluyen DMF y NMP. La reacción se lleva a cabo habitualmente de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 35 °C durante aproximadamente 12 a aproximadamente 24 horas.

Esquema 9



El Esquema 9 muestra la síntesis de los compuestos de fórmula (22) (compuestos de fórmula (I) donde X es N y R² es NO₂). Los compuestos de fórmula (17) se pueden tratar con PCl₅ para proporcionar los compuestos de fórmula (18).

5 Los compuestos de fórmula (18) se convierten en los compuestos de fórmula (19) mediante tratamiento con hidróxido de amonio. Ejemplos de disolventes incluyen etanol y metanol. La reacción se lleva a cabo habitualmente de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C durante aproximadamente 2 a aproximadamente 6 horas.

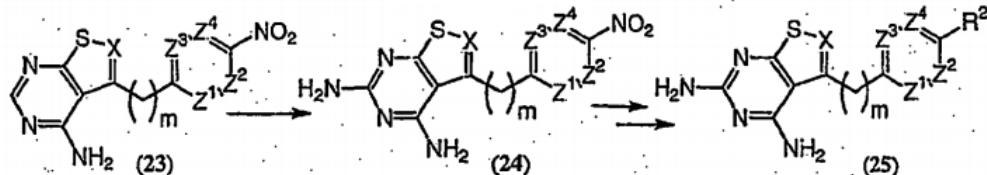
10 Los compuestos de fórmula (19) se convierten en los compuestos de fórmula (20) mediante tratamiento con ditiofosfato de dietilo. Ejemplos de disolventes incluyen etanol y metanol. La reacción se lleva a cabo habitualmente de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 12 a aproximadamente 36 horas.

15 La conversión de los compuestos de fórmula (20) en los compuestos de fórmula (21) se puede conseguir por tratamiento con peróxido de hidrógeno. Disolventes representativos usados en estas reacciones incluyen etanol y metanol. La reacción se lleva a cabo habitualmente de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C durante aproximadamente 12 a aproximadamente 24 horas.

20 Los compuestos de fórmula (21) se convierten en los compuestos de fórmula (22) siguiendo los procedimientos que se han descrito en el Esquema 1. Después de reducir el grupo nitro a una amina siguiendo los procedimientos del Esquema 1, estos compuestos se pueden modificar adicionalmente para proporcionar compuestos de una estructura similar a los que se muestran en los Esquemas 3 a 8.

25 Los compuestos de fórmula (23) se convierten en los compuestos de fórmula (24) por tratamiento con cloroformamidina en diglime. La reacción se lleva a cabo habitualmente a temperaturas entre aproximadamente 120 °C y 140 °C durante aproximadamente 12 a aproximadamente 18 horas.

Esquema 10



30 El Esquema 10 muestra la síntesis de los compuestos de fórmula (25) (compuestos de fórmula (I) donde R¹ es NH₂). Los compuestos de fórmula (23) (preparados de acuerdo con los métodos que se han descrito en los Esquemas 1, 2, o 9) se convierten en los compuestos de fórmula (24) por tratamiento con cloroformamidina en diglime. La reacción se lleva a cabo habitualmente a temperaturas entre aproximadamente 120 °C y 140 °C durante aproximadamente 12 a aproximadamente 18 horas.

35 Los compuestos de fórmula (24) se convierten en los compuestos de fórmula (25) usando los procedimientos que se han descrito en los esquemas previos.

La presente invención se describirá a continuación en conexión con ciertas realizaciones preferentes que no se pretende que limiten su ámbito. Por el contrario, la presente invención cubre todas las alternativas, modificaciones, y equivalentes que se pueden incluir dentro del ámbito de las reivindicaciones. Por lo tanto, los siguientes ejemplos, que incluyen realizaciones preferentes, ilustrarán la práctica preferente de la presente invención, entendiéndose que

5 los ejemplos se ofrecen con el fin de ilustrar ciertas realizaciones preferentes y se presentan para proporcionar la que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de sus procedimientos y aspectos conceptuales.

10 Los compuestos de la invención se nombraron con la versión 5.0 de ACD/ChemSketch (desarrollada por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canadá) o se dieron nombres que parecen ser consistentes con la nomenclatura de ACD.

15 Únicamente los Ejemplos 98, 99, 100, 101, 103, 302, 338, 339 y 340 entran dentro del ámbito de las presentes reivindicaciones. Sin embargo, al menos los Ejemplos 96 y 97 se refieren a compuestos intermedios que se usan para preparar los compuestos de la reivindicación 1. El resto de Ejemplos se ofrecen con fines comparativos.

Ejemplo 1

N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-fenilurea

20 Ejemplo 1A

1-(4-nitrofenil)propan-1-ona

25 Una solución de ZnCl₂ 0,5 M en THF (60 ml, 30 mmol) en THF (20 ml) se trató con cloruro de etil magnesio 2 M en THF (15 ml, 30 mmol) gota a gota mediante una jeringa, se enfrió con un baño de hielo durante aproximadamente 10 minutos, se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 minutos, se enfrió a 0 °C, y se trató secuencialmente con Pd(PPh₃)₄ (1,73 g, 1,5 mmol) y una solución de cloruro de 4-nitrobenzoilo (6,12 g, 33 mmol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 40 minutos, se diluyó con agua, se ajustó a pH 1 con HCl 2 N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con Na₂CO₃ saturado, agua, y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 6:1 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 2,17 g (40 %) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. R_f = 0,6 (3:1 de hexanos/acetato de etilo).

35 Ejemplo 1B

2-[1-(4-nitrofenil)propiliden]malononitrilo

40 Una solución del Ejemplo 1A (3,4 g, 19 mmol), malononitrilo (1,25 g, 19 mmol), acetato amónico (1,46 g) y ácido acético (2 ml) en benceno (50 ml) se calentó a refluo en un matraz equipado con un purgador Dean-Stark durante 14 horas. Se añadieron cantidades adicionales de acetato amónico (1,46 g) y ácido acético (2 ml) y la reacción se agitó a la temperatura de refluo durante 4 horas más. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 3:1 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 4,01 g (93 %) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. R_f = 0,45 (3:1 de hexanos/acetato de etilo).

Ejemplo 1C

50 2-amino-5-metil-4-(4-nitrofenil)tiofeno-3-carbonitrilo

55 Se añadió gota a gota dietilamina (1,57 ml) a una suspensión del Ejemplo 1B (4,0 g, 17,6 mmol) y azufre (0,563 g, 17,6 mmol) en etanol (60 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 3:2 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 4,05 g (89 %) del producto deseado. MS (Cl) m/e 277 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 1D

6-metil-5-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

60 Una suspensión del Ejemplo 1C (4,03 g, 15,5 mmol) en formamida (60 ml) se agitó a 155 °C durante 17 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se filtró. La torta de filtro se secó para proporcionar 4,126 g (93 %) del producto deseado. MS (Cl) m/e 287 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,36 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 8,30 (s, 1H); 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 2,32 (s, 3H); Anál. calc. para C₁₃H₁₀N₄O₂S: C, 54,53; H, 3,52; N, 19,57. Encontrado: C, 54,75; H, 3,39; N, 19,17.

Ejemplo 1E5-(4-aminofenil)-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

- 5 Una suspensión del Ejemplo 1D (1,01 g, 3,53 mmol) en etanol (60 ml), THF (20 ml), y agua (10 ml) se trató con NH₄Cl (0,19 g, 3,53 mmol) y polvo de hierro (1,18 g, 21,2 mmol) y se agitó a 70-80 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con etanol (40 ml) y se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) mientras aún estaba caliente. El lecho se lavó con etanol y el filtrado se concentró. El concentrado se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron para proporcionar 1 g del producto deseado. MS (Cl) m/e 257 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23 (s, 1H); 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 5,39 (s, 2H); 2,27 (s, 3H); Anál. calc. para C₁₃H₁₂N₄S·0,2C₄H₈O₂·0,2H₂O: C, 59,72; H, 5,08; N, 20,19. Encontrado: 59,64; H, 4,99; N, 20,22.
- 10

Ejemplo 1F

- 15 N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-fenilurea

Una solución a 0 °C del Ejemplo 1E (80 mg, 0,3 mmol) en diclorometano (4 ml) se trató con isocianato de fenilo (0,037 ml, 0,34 mmol), se agitó durante una noche, y se filtró. La torta del filtro se secó para proporcionar 0,103 g (87 %) del producto deseado. MS (Cl) m/e 376 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,89 (s, 1H); 8,75 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,33-7,26 (m, 4H); 6,99 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 2,30 (s, 3H); Anál. calc. para C₂₀H₁₇N₅OS·0,1CH₂Cl₂: C, 62,88; H, 4,52; N, 18,24. Encontrado: C, 62,85; H, 4,64; N, 18,15.

Ejemplo 2

- 25 N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]bencenosulfonamida

Una solución a 0 °C del Ejemplo 1E (0,1 g, 0,39 mmol) en diclorometano (4 ml) se trató con piridina (0,038 ml, 0,47 mmol) y cloruro de bencenosulfonilo (0,05 ml, 0,4 mmol), se agitó a 0 °C durante 1 hora, y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. El concentrado se trituró en diclorometano/hexanos para proporcionar 91 mg (59 %) del producto deseado. MS(ESI(+)) m/e 397 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,49 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,77 (m, 2H); 7,65-7,55 (m, 3H); 7,24 (m, 4H); 1,99 (s, 3H); Anál. calc. para C₁₉H₁₆N₄O₂S₂·0,3C₂H₄O₂: C, 57,37; H, 4,39; N, 13,25. Encontrado: C, 57,22; H, 4,48; N, 13,32.

Ejemplo 3

- 40 5-[4-(1,3-benzoxazol-2-ilamino)fenil]-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

Una solución del Ejemplo 1E (100 mg, 0,39 mmol) en piridina (3 ml) se añadió gota a gota durante 5 minutos a una solución a 0 °C de 1,1-tiocarbonildiimidazol (77 mg, 0,39 mmol) en piridina (3 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 horas, a continuación se trató con 2-aminofenol (43 mg, 0,39 mmol), se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se trató con clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (90 mg, 0,47 mmol), y se calentó a 50 °C durante 20 horas. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo para proporcionar 28 mg (20 %) del producto deseado. MS (Cl) m/e 374 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,89 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,51 (m, 2H); 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,25 (td, J = 7,5 Hz, 1,5 Hz, 1H); 7,16 (td, J = 7,5 Hz, 1,5 Hz, 1H); 3,10 (s, 3H); Anál. calc. para C₂₀H₁₅N₅OS·0,2C₄H₈O₂·0,2H₂O: C, 63,30; H, 4,34; N, 17,75. Encontrado: C, 63,52; H, 4,30; N, 17,33.

Ejemplo 4

- 55 N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]benzamida

Una solución a 0 °C del Ejemplo 1E (80 mg, 0,31 mmol) en diclorometano (4 ml) se trató con piridina (0,03 ml, 0,38 mmol) y cloruro de benzoílo (0,038 ml, 0,32 mmol), se agitó a 0 °C durante 1 hora, y a continuación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo para proporcionar 39 mg (35 %) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,46 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 4H); 7,63-7,54 (m, 3H); 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 2,31 (s, 3H); HRMS(ESI) Calc. para C₂₀H₁₇N₄OS: 361,1118. Encontrado: 36,1122.

65

Ejemplo 5N-[4-(4-amino-6-isopropiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(4-metilfenil)urea5 Ejemplo 5A6-isopropil-5-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó por sustitución de bromuro de isobutil magnesio por bromuro de etil magnesio en los Ejemplos 1A-1D. p.f. > 260 °C; MS(ESI(+)) m/e 315 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20-1,22 (d, J = 6,9 Hz, 6H); 2,94-3,03 (m, 1H); 7,68-7,70 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 8,29 (s, 1H); 8,35-8,38 (d, J = 8,7 Hz, 2H); Anál. calc. para C₁₅H₁₄N₄O₂S: C, 57,31; H, 4,49; N, 17,82. Encontrado: C, 57,42; H, 4,51; N, 17,89.

Ejemplo 5B15 5-(4-aminofenil)-6-isopropiltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 5A por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E. p.f. 187-189 °C; MS(ESI(+)) m/e 285 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,18-1,21 (d, J = 6,9 Hz, 6H); 3,02-3,11 (m, 1H); 6,68-6,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 6,99-7,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 8,22 (s, 1H); Anál. calc. para C₁₅H₁₆N₄S·0,2C₄H₈O₂: C, 62,84; H, 5,87; N, 18,55. Encontrado: C, 62,90; H, 5,47; N, 18,35.

Ejemplo 5C25 N-[4-(4-amino-6-isopropiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(4-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 5B e isocianato de 4-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 418 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20-1,22 (d, J = 6,9 Hz, 6H); 2,25 (s, 3H); 3,00-3,09 (m, 1H); 7,09-7,11 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,29-7,32 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,34-7,37 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,60-7,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 8,26 (s, 1H); 8,64 (s, 1H); 8,85 (s, 1H); Anál. calc. para C₂₃H₂₃N₅OS·0,3H₂O: C, 65,32; H, 5,62; N, 16,56. Encontrado: C, 65,24; H, 5,68; N, 16,40.

Ejemplo 635 N-[4-(4-amino-6-isopropiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 5B e isocianato de 3-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. p.f. 169-171 °C; MS(ESI(+)) m/e 418 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20-1,23 (d, J = 6,9 Hz, 6H); 2,29 (s, 3H); 3,00-3,09 (m, 1H); 6,79-6,82 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,14-7,19 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,24-7,27 (d, 1H, 8,1 Hz); 7,30-7,33 (m, 3H); 7,61-7,64 (d, J = 9 Hz, 2H); 8,26 (s, 1H); 8,67 (s, 1H); 8,88 (s, 1H); Anál. calc. para C₂₃H₂₃N₅OS: C, 66,16; H, 5,55; N, 16,77. Encontrado: C, 65,95; H, 5,60; N, 16,53.

Ejemplo 745 N-[4-(4-amino-6-isopropiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]bencenosulfonamida

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 5B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 2. MS(ESI(+)) m/e 425 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,14-1,16 (d, J = 6,6 Hz, 6H); 2,84-2,93 (m, 1H); 7,19-7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,27-7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,55-7,64 (m, 3H); 7,74-7,77 (d, 2H, J = 6,6 Hz); 8,25 (s, 1H); 10,48 (s, 1H); Anál. calc. para C₂₁H₂₀N₄O₂S₂: C, 59,41; H, 4,75; N, 13,20. Encontrado: C, 59,22; H, 4,48; N, 13,10.

Ejemplo 855 N-[4-(4-amino-6-isopropiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]benzamida

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 5B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 4. p.f. > 250 °C; MS(ESI) m/e 389 (M+H)⁺, 387 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22-1,25 (d, J = 6,6 Hz, 6H); 3,03-3,12 (m, 1H); 7,41-7,43 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,53-7,65 (m, 3H); 7,93-7,02 (m, 4H); 8,46 (s, 1H); 10,51 (s, 1H); HRMS (FAB) Calc. para C₂₂H₂₀N₄OS: 389,1436. Encontrado: 389,1451.

Ejemplo 9N-[4-(4-amino-6-benciltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N-(4-metilfenil)urea

65

Ejemplo 9A6-bencil-5-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

5 El producto deseado se preparó por sustitución de bromuro de fenetilmagnesio por bromuro de etil magnesio en los Ejemplos 1A-1D. p.f. 231-233 °C; MS(ESI) m/e 363 (M+H)⁺, 361 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,00 (s, 2H); 7,11-7,14 (d, 2H, J = 6,9 Hz); 7,19-7,31 (m, 3H); 7,70-7,73 (d, J = 9 Hz, 2H); 8,29 (s, 1H); 8,35-8,38 (d, J = 9 Hz, 2H); Anál. calc. para C₁₉H₁₄N₄O₂S: C, 62,97; H, 3,89; N, 15,46. Encontrado: C, 62,78; H, 3,99; N, 15,47.

10 Ejemplo 9B5-(4-aminofenil)-6-benciltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

15 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 9A por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E. p.f. 208-210 °C; MS(ESI) m/e 333 (M+H)⁺, 331 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,98 (s, 2H); 5,43 (s, 2H); 6,70-6,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,05-7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,13-7,15 (d, 2H, 6,9 Hz); 7,18-7,32 (m, 3H); 8,23 (s, 1H); Anál. calc. para C₁₉H₁₆N₄S·0,1CH₂Cl₂: C, 67,29; H, 4,79; N, 16,43. Encontrado: C, 67,47; H, 4,78; N, 16,52.

Ejemplo 9C20 N-[4-(4-amino-6-benciltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(4-metilfenil)urea

25 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 9B e isocianato de 4-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. p.f. 169-173 °C. MS(ESI) m/e 466 (M+H)⁺, 464 (M-H)⁻, 500 (M+Cl)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,25 (s, 3H); 3,99 (s, 2H); 7,08-7,37 (11H); 7,63-7,65 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 8,26 (s, 1H); 8,64 (s, 1H); 8,86 (s, 1H); Anál. calc. para C₂₇H₂₃N₅OS: C, 69,66; H, 4,98; N, 15,04. Encontrado: C, 69,49; H, 4,94; N, 14,79.

Ejemplo 1030 N-[4-(4-amino-6-benciltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

35 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 9B e isocianato de 3-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 466 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H); 3,99 (s, 2H); 6,79-6,82 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,14-7,32 (m, 8H); 7,35-7,38 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,63-7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 8,26 (s, 1H); 8,67(s, 1H); 8,89 (s, 1H); Anál. calc. para C₂₇H₂₃N₅OS·0,75H₂O: C, 67,69; H, 5,15; N, 14,62. Encontrado: C, 67,75; H, 5,01; N, 14,60.

Ejemplo 1140 N-[4-(4-amino-6-benciltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(2-metilfenil)urea

45 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 9B e isocianato de 2-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. p.f. 245-248 °C; MS(ESI) m/e 466 (M+H)⁺, 464 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,26 (s, 3H); 3,99 (s, 2H); 6,94-6,99 (dt, J = 1,2, 7,5 Hz, 1H); 7,14-7,32 (m, 7H); 7,35-7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,65-7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,80-7,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 8,02 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 9,25 (s, 1H); Anál. calc. para C₂₇H₂₃N₅OS·0,1CH₂Cl₂: C, 68,66; H, 4,93; N, 14,77. Encontrado: C, 68,53; H, 4,74; N, 14,48.

Ejemplo 1250 N-[4-(4-amino-6-isopropiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(2-metilfenil)urea

55 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 5B e isocianato de 2-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. p.f. 233-234 °C; MS(ESI(+)) m/e 418 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,21-1,23 (d, J = 6,6 Hz, 6H); 2,26 (s, 3H); 3,01-3,10 (m, 1H); 6,94-6,70 (dt, J = 1,2 Hz, 7,5 Hz, 1H); 7,13-7,21 (m, 2H); 7,30-7,33 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,63-7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,81-7,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 8,01(s, 1H); 8,26 (s, 1H); 9,24 (s, 1H); Anál. calc. para C₂₃H₂₃N₅OS: C, 66,16; H, 5,55; N, 16,77. Encontrado: C, 66,20; H, 5,49; N, 16,82.

60 Ejemplo 13N-[4-(4-amino-6-benciltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]bencenosulfonamida

65 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 9B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 2. p.f. 100-105 °C; MS(ESI) m/e 437(M+H)⁺, 435 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,87(s, 2H); 7,01-7,04 (d, 2H, J = 8,1 Hz);

7,16-7,33 (m, 7H); 7,53-7,65 (m, 3H); 7,75-7,78 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz); 8,25 (s, 1H); 10,51 (s, 1H); Anál. calc. para $C_{25}H_{20}N_4O_2S_2$: C, 63,54; H, 4,27; N, 11,86. Encontrado: C, 63,27; H, 4,14; N, 11,82.

Ejemplo 14

5 N -{4-[4-amino-6-(piridin-4-ilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}- N' -(3-metilfenil)urea

Ejemplo 14A

10 (2E)-1-(4-nitrofenil)-3-piridin-4-ilprop-2-en-1-ona

Una suspensión de 4'-nitroacetofenona (5 g, 30,3 mmol) y 4-piridinacarboxaldehído (2,89 ml, 30,3 mmol) en agua (45 ml) a temperatura ambiente se trató con NaOH al 6 % en H_2O /etanol (2:1) (0,606 ml), se agitó durante una noche, y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua y una pequeña cantidad de etanol y a continuación se trituró con diclorometano para proporcionar 1,95 g (25 %) del producto deseado. MS(ESI(+)) m/e 255 ($M+H^+$).

Ejemplo 14B

20 1-(4-nitrofenil)-3-piridin-4-ilpropan-1-ona

Se añadió lentamente hidruro de tri-n-butilestaño (0,36 ml, 1,34 mmol) mediante una bomba de jeringa a una mezcla a temperatura ambiente del Ejemplo 14A (0,2 g, 0,78 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (27 mg, 0,023 mmol), se agitó durante una noche, se diluyó con agua, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 80 % de acetato de etilo/hexanos para proporcionar 227 mg (100 %) del producto deseado. MS(ESI(-)) m/e 255 ($M-H^-$).

Ejemplo 14C

30 N -{4-[4-amino-6-(piridin-4-ilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}- N' -(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 14B e isocianato de 3-metilfenilo por el Ejemplo 1A e isocianato de fenilo, respectivamente, en los Ejemplos 1B-1F. MS(ESI) m/e 467($M+H^+$), 465 ($M-H^-$); RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,28 (s, 3H); 3,32 (s, 2H); 6,79-6,82 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,13-7,30 (m, 5H); 7,32-7,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,61-7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 8,28 (s, 1H); 8,45-8,47 (dd, $J = 4,2, 1,5$ Hz, 2H); 8,67 (s, 1H); 8,88 (s, 1H); HRMS (FAB) Calc. para $C_{26}H_{23}N_6OS$: 467,1654. Encontrado: 467,1649.

Ejemplo 15

40 N -[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]- N' -(4-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 4-metilfenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 390 ($M+H^+$); RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,84 (s, 1H); 8,63 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 2,29 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); Anál. calc. para $C_{21}H_{19}N_5OS \cdot 0,5H_2O \cdot 0,1C_6H_{18}$: C, 63,88; H, 5,36; N, 17,09. Encontrado: C, 63,98; H, 5,41; N, 16,90.

Ejemplo 16

50 N -[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]- N' -(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 3-metilfenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(-)) m/e 388 ($M-H^-$); RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,87 (s, 1H); 8,67 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,63 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,32-7,23 (m, 4H); 7,17 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 6,81 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 2,30 (s, 3H); 2,29 (s, 3H); Anál. calc. para $C_{21}H_{19}N_5OS \cdot 0,5H_2O$: C, 63,30; H, 5,06; N, 17,58. Encontrado: C, 63,62; H, 5,20; N, 17,38.

55 Ejemplo 17

N -[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]- N' -(2-metilfenil)urea

60 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 2-metilfenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 390 ($M+H^+$); RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,24 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,82 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,64 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,31 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,21-7,13 (m, 2H); 6,97 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 2,30 (s, 3H); 2,27 (s, 3H); Anál. calc. para $C_{21}H_{19}N_5OS \cdot 0,7H_2O$: C, 62,73; H, 5,11; N, 17,42. Encontrado: C, 62,91; H, 5,15; N, 17,10.

65

Ejemplo 18N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3,5-dimetilfenil)urea

- 5 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 3,5-dimetilfenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 404 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,85 (s, 1H); 8,59 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,09 (s, 2H); 6,63 (s, 1H); 2,30 (s, 3H); 2,24 (s, 6H); Anál. calc. para C₂₂H₂₁N₅OS: C, 65,49; H, 5,25; N, 17,36. Encontrado: C, 65,19; H, 5,18; N, 17,24.

10 Ejemplo 19N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-metoxifenil)urea

- 15 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 3-metoxifenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 406 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (s, 1H); 8,76 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,22-7,17 (m, 2H); 6,95 (m, 1H); 6,57 (m, 1H); 3,74 (s, 3H); 2,30 (s, 1H); Anál. calc. para C₂₁H₁₉N₅O₂S·0,3H₂O: C, 61,39; H, 4,81; N, 17,04. Encontrado: C, 61,41; H, 4,65; N, 17,04.

20 Ejemplo 20N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea

- 25 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 3-trifluorometilfenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 444 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,12 (s, 1H); 9,01 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,67-7,59 (m, 3H); 7,53 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,33 (m, 3H); 2,30 (s, 1H); Anál. calc. para C₂₁H₁₆F₃N₅OS: C, 56,88; H, 3,64; N, 15,79. Encontrado: C, 56,65; H, 3,51; N, 15,52.

Ejemplo 2130 N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-bromofenil)urea

- El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 3-bromofenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 454, 456 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,97 (s, 1H); 8,96 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,88 (t, J = 1,8 Hz, 1H); 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,36-7,29 (m, 3H); 7,25 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,19-7,14 (m, 1H); 2,30 (s, 3H); Anál. calc. para C₂₀H₁₆BrN₅OS: C, 52,87; H, 3,55; N, 15,41. Encontrado: C, 52,56; H, 3,46; N, 15,21.

Ejemplo 22N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(4-bromofenil)urea

- 40 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 4-bromofenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 454, 456 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,93 (s, 1H); 8,90 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,46 (s, 4H); 7,32 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 2,29 (s, 3H); Anál. calc. para C₂₀H₁₆BrN₅OS·0,4H₂O·0,2C₈H₁₈: C, 53,56; H, 4,24; N, 14,46. Encontrado: C, 53,32; H, 3,96; N, 14,24.

45 Ejemplo 23N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(2-fluorofenil)urea

- 50 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 2-fluorofenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 394 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,30 (s, 1H); 8,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,17 (td, J = 8,1 Hz, 1,5 Hz, 1H); 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,26 (ddd, J = 12,0 Hz, 8,1 Hz, 1,2 Hz, 1H); 7,16 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,05-6,99 (m, 1H); 2,30 (s, 3H); Anál. calc. para C₂₀H₁₆FN₅OS·0,2C₈H₁₈: C, 62,32; H, 4,10; N, 16,82. Encontrado: C, 62,05; H, 4,68; N, 16,87.

55 Ejemplo 24N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-clorofenil)urea

- 60 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 3-clorofenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 410 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,97 (s, 2H); 8,27 (s, 1H); 7,73 (m, 1H); 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,34-7,29 (m, 4H); 7,06-7,02 (m, 1H); 2,30 (s, 1H); Anál. calc. para C₂₀H₁₆ClN₅OS·0,2H₂O: C, 58,09; H, 4,00; N, 16,94. Encontrado: C, 58,45; H, 3,99; N, 16,58.

Ejemplo 25N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3,5-dimetoxifenil)urea

- 5 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 3,5-dimetoxifenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 436 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,85 (s, 1H); 8,75 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 6,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 6,70 (d, J = 2,1 Hz, 2H); 6,16 (t, J = 2,1 Hz, 1H); 3,72 (s, 6H); 2,29 (s, 3H); Anál. calc. para C₂₂H₂₁N₅O₃S: C, 60,67; H, 4,86; N, 16,08. Encontrado: C, 60,59; H, 4,89; N, 15,92.

10 Ejemplo 26N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

- 15 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 3-fluoro-5-trifluorometilfenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 462 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,33 (s, 1H); 9,13 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,67-7,62 (m, 3H); 7,33 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 2,30 (s, 3H); Anál. calc. para C₂₁H₁₅F₄N₅OS: C, 54,66; H, 3,28; N, 15,18. Encontrado: 54,47; H, 3,06; N, 15,02.

20 Ejemplo 27N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea

- 25 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 4-fluoro-3-trifluorometilfenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 462 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,12 (s, 1H); 9,02 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,02 (dd, J = 6,6 Hz, 2,7 Hz, 1H); 7,70-7,62 (m, 3H); 7,45 (t, J = 9,6 Hz); 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 2,30 (s, 3H); Anál. calc. para C₂₁H₁₅F₄N₅OS·0,2H₂O: C, 54,24; H, 3,34; N, 15,06. Encontrado: C, 54,13; H, 2,98; N, 14,85.

Ejemplo 2830 N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-1,3-benzodioxol-5-ilurea

- 35 El producto deseado se preparó por sustitución de 5-isocianato-1,3-benzodioxol por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 420 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 1H); 8,63 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,22 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 6,86-6,76 (m, 2H); 5,98 (s, 2H); 2,29 (s, 3H); Anál. calc. para C₂₁H₁₇N₅O₃S: C, 60,13; H, 4,09; N, 16,70. Encontrado: C, 57,91; H, 4,07; N, 15,65.

Ejemplo 29N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(4-metoxifenil)urea

- 40 40 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 4-metoxifenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 406 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,38 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 6,89 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 3,73 (s, 3H); 2,30 (s, 3H).

45 Ejemplo 30N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(4-clorofenil)urea

- 50 50 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 4-clorofenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 410 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,92 (s, 1H); 8,89 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,51 (s, J = 9,0 Hz, 2H); 3,37-7,29 (m, 4H); 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 3155 N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

- 60 60 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 462 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,39 (s, 1H); 8,98 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 8,64 (dd, J = 7,2 Hz, 1,8 Hz, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,52 (t, J = 9,0 Hz, 1H); 7,44-7,37 (m, 1H); 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 323-[({4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil}amino}carbonil)amino]benzoato de metilo

65

El producto deseado se preparó por sustitución de 3-isocianatobenzoato de metilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 434 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,04 (s, 1H); 8,94 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,22 (t, 1H); 7,65 (d, 3H); 7,59 (dt, 1H); 7,44 (t, 1H); 7,32 (d, 2H); 3,86 (s, 3H); 2,30 (s, 3H).

5 Ejemplo 33

N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(4-fenoxifenil)urea

10 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 4-fenoxifenilo por isocianato de fenilo. MS(ESI) m/e 468 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (s, 1H); 8,77 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,40-7,28 (m, 4H); 7,11 (t, J = 7,1 Hz, 1H); 7,02-6,94 (m, 4H); 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 34

15 N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-(metilsulfanil)fenil)urea

20 El producto deseado se preparó por sustitución de 1-isocianato-3-(metilsulfanil)benceno por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 422 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,91 (s, 1H); 8,80 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,49 (t, J = 1,5 Hz, 1H); 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,23 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,17 (dt, J = 9,0 Hz, 1,5 Hz, 1H); 6,88 (dt, J = 8,4 Hz, 1,5 Hz, 1H); 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 35

25 N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-)fenil]-N'-(2,5-dimetilfenil)urea

30 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 2,5-dimetilfenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 404 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,22 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,94 (s, 1H); 7,66 (s, 1H); 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,06 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 7,87 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 2,30 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,21 (s, 3H).

Ejemplo 36

N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(2-clorofenil)urea

35 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 2-clorofenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 410, 412 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,64 (s, 1H); 8,40 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,17 (dd, J = 8,4 Hz, 1,8 Hz, 1H); 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,48 (dd, J = 7,8 Hz, 1,8 Hz, 1H); 7,36-7,28 (m, 3H); 7,05 (td, J = 8,4 Hz, 1,8 Hz, 1H); 2,30 (s, 1H).

40 Ejemplo 37

N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3,5-diclorofenil)urea

45 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 3,5-diclorofenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 444, 446 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,14 (s, 1H); 9,11 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,56 (d, J = 1,8 Hz, 2H); 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,19 (t, J = 1,8 Hz, 1H); 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 38

50 N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-cloro-4-metilfenil)urea

55 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 3-cloro-4-metilfenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 424 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,93 (s, 1H); 8,85 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,21 (dd, J = 8,4 Hz, 1,8 Hz, 1H); 2,29 (s, 3H); 2,27 (s, 3H).

Ejemplo 39

N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(2,6-difluorofenil)urea

60 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 2,6-difluorofenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 412 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,18 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,36-7,27 (m, 3H); 7,22-7,10 (m, 2H); 2,29 (s, 1H).

Ejemplo 40N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]urea

- 5 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 2-cloro-5-trifluorometilfenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI) m/e 478 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,78 (s, 1H); 8,70 (s, 1H); 8,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 4,41 (dd, J = 8,4 Hz, 2,1 Hz, 1H); 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 2,30 (s, 3H).

10 Ejemplo 41N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-etilfenil)urea

- 15 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 3-etilfenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 404 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,86 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,35-7,25 (m, 2H); 7,20 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 6,84 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 2,58 (c, J = 7,5 Hz, 2H); 2,30 (s, 3H); 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

20 Ejemplo 42N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(4-etilfenil)urea

- 25 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 4-etilfenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 404 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,85 (s, 1H); 8,65 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 9,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 2,51 (c, J = 7,8 Hz, 2H); 2,29 (s, 3H); 1,16 (t, J = 7,8 Hz, 3H).

Ejemplo 4330 N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(4-bromo-2-fluorofenil)urea

- 35 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 2-fluoro-4-bromofenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 474 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,31 (s, 1H); 8,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,15 (t, J = 8,7 Hz, 1H); 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,59 (dd, J = 10,8 Hz, 2,1 Hz, 1H); 7,38 (m, 1H); 7,33 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 2,29 (s, 1H).

Ejemplo 44N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

- 40 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 2-fluoro-5-metilfenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI) m/e 408 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,28 (s, 1H); 8,56 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,00 (dd, J = 8,1 Hz, 2,1 Hz, 1H); 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,32 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,12 (dd, J = 11,4 Hz, 8,1 Hz, 1H); 6,82 (m, 1H); 2,30 (s, 3H); 2,28 (s, 3H).

45 Ejemplo 45N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]urea

- 50 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 478 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,25 (s, 1H); 9,07 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,13 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,70-7,60 (m, 4H); 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 4655 N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3,4-dimetilfenil)urea

- 60 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 3,4-dimetilfenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 404 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,25 (s, 1H); 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 2,30 (s, 3H); 2,20 (s, 3H); 2,16 (s, 3H).

Ejemplo 47N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(2-cloro-5-metilfenil)urea

- 5 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 2-cloro-5-metilfenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 424 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,61 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,02 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,36-7,31 (m, 3H); 6,87 (dd, J = 8,7 Hz, 2,1 Hz, 1H); 2,30 (s, 6H).

Ejemplo 48N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(2-metoxifenil)urea

- 10 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 2-metoxifenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 406 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,55 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,15 (dd, J = 7,8 Hz, 2,1 Hz, 1H); 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,04 (dd, J = 8,1 Hz, 1,8 Hz, 1H); 6,70-6,87 (m, 2H); 3,90 (s, 3H); 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 49N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(2,5-diclorofenil)urea

- 20 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 2,5-diclorofenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 444 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,74 (s, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,33 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,12 (dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1H); 2,20 (s, 3H).

Ejemplo 50N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(2,4-difluorofenil)urea

- 30 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 2,4-difluorofenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 412 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,24 (s, 1H); 8,59 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,09 (td, J = 9,6 Hz, 6,0 Hz, 1H); 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,37-7,28 (m, 3H); 7,07 (m, 1H); 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 51N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3,4,5-trimetoxifenil)urea

- 40 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 3,4,5-trimetoxifenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 466 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (s, 1H); 8,70 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 6,83 (s, 2H); 3,76 (s, 6H); 3,62 (s, 3H); 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 52N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(2,5-dimetoxifenil)urea

- 50 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 2,5-dimetoxifenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 436 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,58 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,88 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 6,51 (dd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 53N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-2-naftilurea

- 55 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 2-naftilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI) m/e 426 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,99 (s, 1H); 8,98 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,13 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 7,83 (m, 3H); 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,52 (dd, J = 8,7 Hz, 2,1 Hz, 1H); 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,40-7,31 (m, 3H).

Ejemplo 54N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-bencilurea

- 60 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de bencilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F.

MS (ESI(+)) m/e 390 ($M+H$)⁺; RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 8,38-7,28 (m, 4H); 7,27-7,22 (m, 3H); 6,71 (t, J = 6,0 Hz, 1H); 4,33 (d, J = 6,0 Hz, 2H); 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 55

5 N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(4-cianofenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 4-cianofenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 401 ($M+H$)⁺; RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,29 (s, 1H); 9,08 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,75 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,69-7,62 (m, 4H); 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 56

15 N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-[4-(dimetilamino)fenil]urea

El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 4-dimetilaminofenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 419 ($M+H$)⁺; RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (s, 1H); 8,37 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,28 (m, 4H); 6,71 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 2,84 (s, 6H); 2,29 (s, 3H).

20 Ejemplo 57

N-(4-{4-amino-6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-N'-(3-metilfenil)urea

25 Ejemplo 57A

6-(bromometil)-5-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

Una suspensión del Ejemplo 1D (500 mg, 1,75 mmol) en benceno (50 ml) se trató con NBS (340 mg, 1,91 mmol) y AIBN (50 mg), se agitó a reflujo durante 3,5 horas, y se concentró. El concentrado se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo para proporcionar 330 mg de una mezcla 1,7:1 del producto deseado y material de partida recuperado.

Ejemplo 57B

35 6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-5-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

Una mezcla del Ejemplo 57A (330 mg) y N-metilpiperazina (0,3 ml, 2,71 mmol) en DMF (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró. El concentrado se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo seguido de 12 % de metanol/diclorometano para proporcionar 115 mg el producto deseado. R_f = 0,38 (12 % de metanol/diclorometano).

Ejemplo 57C

45 5-(4-aminofenil)-6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 57B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E. MS(ESI(+)) m/e 355 ($M+H$)⁺; RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,24 (s, 1H); 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 5,41 (s a, 2H); 3,50 (s, 2H); 2,48 (s, 3H); 2,45 (s a, 4H); 2,26 (s a, 4H).

50 Ejemplo 57D

N-(4-{4-amino-6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-N'-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 57C e isocianato de 3-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,62 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,32-7,23 (m, 4H); 7,17 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 6,81 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 3,50 (s, 2H); 2,45-2,20 (s a, 8H); 2,29 (s, 3H); 2,14 (s, 3H).

60 Ejemplo 58

N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-metil-fenil)urea

Ejemplo 58A

65 2-[1-(4-nitrofenil)etiliden]malononitrilo

Una mezcla de 1-(4-nitrofenil)etanona (15 g, 90,8 mmol), malononitrilo (6 g, 90,8 mmol), acetato amónico (7 g, 90,8 mmol) y ácido acético (10 ml) en benceno (200 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche en un matraz equipado con un purgador Dean-Stark. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 25 % de acetato de etilo/hexanos para proporcionar 9,42 g del producto deseado. $R_f = 0,33$ (25 % de acetato de etilo/hexanos).

Ejemplo 58B

10 2-amino-4-(4-nitrofenil)tiofeno-3-carbonitrilo

Una solución del Ejemplo 58A (4,14 g, 19,6 mmol) en etanol (200 ml) y THF (80 ml) a temperatura ambiente se trató secuencialmente con azufre (621 mg, 19,4 mmol) y trietilamina (1,82 ml, 19,4 mmol), se agitó durante una noche, y se filtró. La torta del filtro se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con 3:2 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 2,51 g del producto deseado.

Ejemplo 58C

20 5-(4-nitro-fenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

Una suspensión del Ejemplo 58B (1,23 g, 5,01 mmol) en formamida (20 ml) se calentó entre 150 y 160 °C durante 19 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró. La torta del filtro se secó para obtener 1,09 g del producto deseado. MS (ESI(+)) m/e 273 ($M+H$)⁺.

25 Ejemplo 58D

5-(4-aminofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

30 Una suspensión del Ejemplo 58C (0,5 g, 1,83 mmol) en THF (30 ml), agua (15 ml), y etanol (40 ml) se calentó a 50 °C, se trató con polvo de hierro (0,616 g, 11,02 mmol), se calentó entre 70 y 80 °C durante dos horas, y se filtró mientras estaba caliente a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con THF (10 ml) y etanol y los filtrados combinados se concentraron. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron para obtener 0,432 g del producto deseado. MS (CI) m/e 243 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (s, 1H); 7,28 (s, 1H); 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 6,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 5,39 (s a, 2H).

Ejemplo 58E

40 N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 58D e isocianato de 3-metilfenilo por el Ejemplo 4E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 376 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (s, 1H); 8,67 (s, 1H); 8,34 (s, 1H); 7,61 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,43 (s, 1H); 7,39 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,31 (s, 1H); 7,25 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,17 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 6,81 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); Anál. calc. para C₂₀H₁₇N₅OS: C, 63,98; H, 4,56; N, 18,65. Encontrado: C, 63,65; H, 4,56; N, 18,36.

Ejemplo 59

50 N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-fenilurea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 58D por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 362 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,89 (s, 1H); 8,75 (s, 1H); 8,34 (s, 1H); 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,43 (s, 1H); 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,30 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 6,98 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); Anál. calc. para C₁₉H₁₅N₅OS·0,2H₂O: C, 62,52; H, 4,25; N, 19,19. Encontrado: C, 52,65; H, 4,13; N, 18,86.

Ejemplo 60

60 N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-etilfenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 58D e isocianato de 3-etilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 390 ($M+H$); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,86 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 7,61 (d, 2H); 7,43 (s, 1H); 7,39 (d, 2H); 7,34 (s, 1H); 7,27 (d, 1H); 7,19 (s, 1H); 6,83 (s, 1H); 2,58 (c, 2H); 1,18 (t, 3H); Anál. Calc. para C₂₁H₁₉N₅OS: C, 64,76; H, 4,92; N, 17,98. Encontrado: C, 64,38; H, 4,93; N, 17,68.

Ejemplo 61N-[4-(4-amino-6-bromotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea5 Ejemplo 61A6-bromo-5-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

10 Una suspensión del Ejemplo 58C (50 mg, 0,18 mmol) en ácido acético (1 ml) y DMF (3 ml) se calentó con una pistola de aire caliente para obtener una solución transparente, se enfrió a 0 °C, y se trató con bromo (0,02 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, se diluyó con NaHCO₃ saturado, y se filtró. La torta del filtro se secó para proporcionar 56 mg del producto deseado.

15 Ejemplo 61B5-(4-aminofenil)-6-bromotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

20 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 61A por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E. MS(ESI(+)) m/e 321, 323 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,29 (s, 1H); 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 5,50 (s, 2H).

Ejemplo 61CN-[4-(4-amino-6-bromotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

25 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 61B e isocianato de 3-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 454, 456 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,92 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,32 (s, 1H); 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,17 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 6,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H); Anál. calc. para C₂₀H₁₆BrN₅OS·0,4H₂O: C, 52,05; H, 3,67; N, 15,17. Encontrado: C, 52,07; H, 3,36; N, 15,13.

Ejemplo 624-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(3-clorofenil)benzamida

35 El producto deseado se preparó por sustitución de 3-cloroanilina por anilina en el Ejemplo 66. MS(ESI(-)) m/e 393 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,57 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 8,01 (t, J = 1,8 Hz, 1H); 7,73 (m, 1H); 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,41 (t, J = 7,2 Hz, 1H); 7,19 (m, 1H); 2,32 (s, 3H).

40 Ejemplo 635-{4-[(5,7-dimetil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]fenil}-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

45 El producto deseado se preparó por sustitución de 2-amino-4,6-dimetilfenol por 2-aminofenol en el Ejemplo 3. MS(ESI(+)) m/e 402 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,89 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,11 (s, 1H); 6,80 (s, 1H); 2,41 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); Anál. calc. para C₂₂H₁₉N₅OS·0,2H₂O: C, 65,78; H, 5,08; N, 16,82. Encontrado: C, 65,41; H, 4,90; N, 17,15.

Ejemplo 6450 N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2-(3-metilfenil)acetamida

El producto deseado se preparó por sustitución de cloruro de 3-metilfenilacetilo por cloruro de benzoílo en el Ejemplo 4. MS(ESI(+)) 389 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,37 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,26-7,13 (m, 3H); 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 3,64 (s, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,27 (s, 3H); Anal. Calc. para C₂₂H₂₀N₄OS: C, 68,02; H, 5,19; N, 14,42. Encontrado: C, 67,76; H, 5,29; N, 14,31.

Ejemplo 6560 N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-3-metilbenzamida

El producto deseado se preparó por sustitución de cloruro de 3-metilbenzoílo por cloruro de benzoílo en el Ejemplo 4. MS (Cl) m/e 375 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,42 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,80-7,75 (m, 2H); 7,45-7,36 (m, 4H); 2,42 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); Anál. calc. para C₁₂H₁₈N₄OS·0,2C₄H₈O₂: C, 66,78; H, 5,04; N, 14,29. Encontrado: H, 66,55; H, 6,29; N, 13,95.

Ejemplo 664-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-fenilbenzamida5 Ejemplo 66A5-(4-bromofenil)-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó por sustitución de 4-bromofeniletínilo por el Ejemplo 1A en los Ejemplos 1B y 1C. MS(ESI(+)) 320, 322 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,278 (s, 1H); 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 66B15 ácido 4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)benzoico

Una solución a -78 °C del Ejemplo 66A (1,5 g, 4,68 mmol) en THF (50 ml) se trató gota a gota con n-butillitio 2,5 M en hexanos (4,7 ml, 11,71 mmol), se agitó durante 30 minutos a -78 °C, y a continuación se trató con un exceso de hielo seco. La reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, se calentó a temperatura ambiente, se diluyó con agua, se ajustó a pH 3 con HCl 2 N, y se filtró. La torta del filtro se secó para proporcionar 686 mg (51 %) del producto deseado. MS (CI) m/e 285 (M^+); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,13 (s a, 1H); 8,29 (s, 1H); 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 66C25 4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-fenilbenzamida

Una suspensión del Ejemplo 66B (89 mg, 0,31 mmol) y HOBT (46 mg, 0,35 mmol) en DMF (4 ml) a temperatura ambiente se trató con anilina (0,029 ml, 0,31 mmol), NMM (0,086 ml, 0,78 mmol) y EDC-HCl (66 mg, 0,34 mmol), se agitó durante una noche, y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron hasta un volumen de aproximadamente 3 ml. El producto se trató con hexanos y el precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar 84 mg (75 %) del producto deseado. MS(ESI(+)) m/e 361 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,40 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,80 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,37 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 2,32 (s, 3H); Anál. calc. para C₂₀H₁₆N₄OS·0,1C₄H₈O₂: C, 66,36; H, 4,59; N, 15,17. Encontrado: 66,07; H, 4,76; N, 15,32.

Ejemplo 6740 4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(3-metilfenil)benzamida

El producto deseado se preparó por sustitución de 3-metilanilina por anilina en el Ejemplo 66C. MS(ESI(+)) 375 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,33 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,66 (s, 1H); 7,61-7,55 (m, 3H); 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 6,94 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 2,32 (s, 6H).

Ejemplo 68N-(4-{4-amino-6-[(dimetilamino)methyl]tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-N'-(3-metilfenil)urea

50 El producto deseado se preparó por sustitución de dimetilamina por N-metilpiperazina en los Ejemplos 57B-D. MS(ESI(+)) m/e 433 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,92 (s, 1H); 8,71 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,32-7,22 (m, 4H); 7,17 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 6,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 3,45 (s a, 2H); 2,29 (s, 3H); 2,17 (s, 6H).

Ejemplo 6955 N-{4-[4-amino-6-(morfolin-4-il)metil]tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-N'-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución de morfolina por N-metilpiperazina en los Ejemplos 57B-D. MS (ESI(+)) m/e 475 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,33-7,23 (m, 4H); 7,17 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 6,81 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 3,56 (s a, 4H); 3,51 (s, 2H); 2,36 (s a, 4H); 2,29 (s, 3H); Anál. calc. para C₂₅H₂₆N₆O₂S·0,5H₂O: C, 62,09; H, 5,63; N, 17,38. Encontrado: C, 62,20; H, 5,46; N, 17,41.

Ejemplo 70N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metoxifenil]bencenosulfonamida5 Ejemplo 70A5-(4-amino-3-metoxifenil)-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

10 El producto deseado se preparó por sustitución de cloruro de 3-metoxi-4-nitrobenzoílo por cloruro de 4-nitrobenzoílo en los Ejemplos 1A-1E.

Ejemplo 70BN-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metoxifenil]bencenosulfonamida15 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 70A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 2. MS(ESI(+)) m/e 427 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,64 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,70-7,67 (m, 2H); 7,65-7,53 (m, 3H); 7,37 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 6,93-6,90 (m, 2H); 3,44 (s, 3H); 2,26 (s, 3H).20 Ejemplo 715-[4-(1,3-benzoxazol-2-ilamino)-3-metoxifenil]-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina25 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 70A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 3. MS(ESI (+)) m/e 404 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,86 (s, 1H); 8,44 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 8,28 (s, 1H); 7,51-7,46 (m, 2H); 7,26-7,21 (m, 1H); 7,17-7,10 (m, 2H); 7,05 (dd, 1H, J = 1,7, 8,1 Hz); 3,90 (s, 3H); 2,35 (s, 3H).Ejemplo 7230 N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metoxifenil]-N'-(3-clorofenil)urea35 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 70A e isocianato de 3-clorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 440 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,60 (s, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,29 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,76 (t, J = 2,0 Hz, 1H); 7,32 (t, J = 8,1 Hz, 1H); 7,26-7,22 (m, 1H); 7,06-7,01 (m, 2H); 6,93 (dd, J = 1,7, 8,1 Hz, 1H); 3,92 (s, 3H); 2,33 (s, 3H).Ejemplo 7340 N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metoxifenil]-N'-(4-metilfenil)urea45 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 70A e isocianato de 4-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 420 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,29 (s, 1H); 8,37 (s, 1H); 8,31 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 8,26 (s, 1H); 7,35 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,10 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 7,03 (d, 1H, J = 2,0 Hz); 6,93-6,89 (m, 1H); 3,91 (s, 3H); 2,32 (s, 3H); 2,25 (s, 3H).50 Ejemplo 74N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metoxifenil]-N'-(3-metilfenil)urea55 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 70A e isocianato de 3-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 420 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,32 (s, 1H); 8,40 (s, 1H); 8,32 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 8,27 (s, 1H); 7,33-7,31 (s a, 1H); 7,27-7,24 (m, 1H); 7,17 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 7,04 (d, 1H, J = 1,7 Hz); 6,92 (dd, 1H, J = 1,7, 8,2 Hz); 6,80 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 3,91 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 2,29 (s, 3H).55 Ejemplo 75N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metoxifenil]-N'-(3,5-dimetilfenil)urea60 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 70A e isocianato de 3,5-dimetilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 434 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,25 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 8,31 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 8,27 (s, 1H); 7,10 (s, 2H); 7,03 (d, 1H, J = 1,7 Hz); 6,91 (dd, 2H, J = 1,7, 8,1 Hz); 6,63 (s, 1H); 3,91 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 2,24 (s, 6H).

65

Ejemplo 76N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metoxifenil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

5 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 70A y cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo por el Ejemplo 1E y cloruro de bencenosulfonilo, respectivamente, en el Ejemplo 2. MS(ESI(+)) m/e 495 ($M+H^+$); RMN 1H (DMSO-d₆) δ 10,03 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,91 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,80-7,77 (m, 1H); 7,48 (t, 1H, J = 7,8 Hz); 7,33 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 6,93-6,90 (m, 2H); 3,46 (s, 3H); 2,26 (s, 3H).

10 Ejemplo 77N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metoxifenil]quinolin-2-amina

15 Una mezcla del Ejemplo 70A (100 mg, 0,35 mmol) y 2-cloroquinolina (62 mg, 0,38 mmol) se calentó a 200 °C en atmósfera de nitrógeno durante 20 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, y se repartió entre NaHCO₃ saturado y diclorometano. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. El concentrado se trituró con éter dietílico para proporcionar 6 mg (5 %) del producto deseado. MS(ESI(+)) m/e 414 ($M+H^+$); RMN 1H (DMSO-d₆) δ 9,08 (d, 1H, J = 8,2 Hz); 8,70 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,08 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 7,73 (t, 2H, J = 8,8 Hz); 7,61-7,56 (m, 1H); 7,44 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 7,34-20 7,29 (m, 1H); 7,06 (d, 1H, J = 2,0 Hz); 7,02-6,99 (m, 1H); 3,93 (s, 3H); 2,37 (s, 3H).

Ejemplo 78N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea25 Ejemplo 78A5-(4-aminofenil)-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

30 El producto deseado se preparó por sustitución de cloruro de n-propilmagnesio por cloruro de etilmagnesio en los Ejemplos 1A-1E. RMN 1H (DMSO-d₆) δ 8,22 (s, 1H); 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 5,39 (s, 2H); 2,63 (c, J = 7,5 Hz, 2H); 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

35 Ejemplo 78BN-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 78A e isocianato de 3-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 404,10 ($M+H^+$); RMN 1H (DMSO-d₆) δ 8,84 (s, 1H); 8,64 (s, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,10-7,35 (m, 5H); 6,80 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 2,62 (c, J = 7,5 Hz, 2H); 2,24 (s, 3H); 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 7945 N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 78A e isocianato de 2-fluoro-5-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. RMN 1H (DMSO-d₆) δ 9,24 (s, 1H); 8,59 (d, J = 2 Hz, 1H); 8,24 (s, 1H); 8,00 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1H); 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,12 (dd, J = 12,0, 8,5 Hz, 2H); 6,92 (m, 1H); 3,24 (s, 3H); 2,64 (c, J = 7,5 Hz, 2H); 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 80N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(4-metoxifenil)urea

55 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 78A e isocianato de 4-metoxifenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. RMN 1H (DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 1H); 8,58 (s, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,38 (d, J = 9,2 Hz, 2H); 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 6,88 (d, J = 9,2 Hz, 2H); 3,66 (s, 3H); 2,63 (c, J = 7,5 Hz, 2H); 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

60 Ejemplo 81N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(4-clorofenil)urea

65 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 78A e isocianato de 4-clorofenilo por el Ejemplo 1E e

isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,93 (s, 1H); 8,90 (s, 1H); 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,51 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,20-7,40 (m, 4H); 2,63 (c, J = 7,5 Hz, 2H); 1,16 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 82

5

N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 78A e isocianato de 3-trifluorometil-4-fluorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,16 (s, 1H); 9,07 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,28 (dd, J = 6,3, 2,5 Hz, 1H); 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 3H); 7,45 (t, J = 9,9 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 2,64 (c, J = 7,5 Hz, 2H); 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 83

15

N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(2,5-difluorofenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 78A e isocianato de 2,5-difluorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,38 (s, 1H); 8,83 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,0-8,10 (m, 1H); 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,26 (m, 1H); 6,8-6,90 (m, 1H); 2,63 (c, J = 7,5 Hz, 2H); 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 84

25

N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(2-fluorofenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 78A e isocianato de 2-fluorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,30 (s, 1H); 8,62 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,17 (dt, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H); 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,0-7,32 (m, 3H); 2,66 (c, J = 7,5 Hz, 2H); 1,98 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

30

Ejemplo 85

N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(2,4-difluorofenil)urea

35 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 78A e isocianato de 2,4-difluorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,25 (s, 1H); 8,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,00-8,15 (m, 1H); 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,25-8,00 (m, 3H); 7,00-7,16 (m, 1H); 2,63 (c, J = 7,5 Hz, 2H); 1,98 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 86

N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(2,6-difluorofenil)urea

45 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 78A e isocianato de 2,6-difluorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,22 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,22-7,40 (m, 3H); 7,10-7,20 (m, 2H); 2,62 (c, J = 7,5 Hz, 2H); 1,98 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 87

50

N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-metoxifenil)urea

55 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 78A e isocianato de 3-metoxifenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,95 (s, 1H); 8,80 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,12-7,22 (m, 2H); 6,90-7,00 (m, 1H); 6,50-6,60 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 2,62 (c, J = 7,5 Hz, 2H); 1,98 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 88

60

N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea

65 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 78A e isocianato de 3-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,18 (s, 1H); 9,06 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,50-7,70 (m, 4H); 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 3H); 2,62 (c, J = 7,5 Hz, 2H); 1,98 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

65

Ejemplo 89N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(2-metoxifenil)urea

- 5 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 78A e isocianato de 2-metoxifenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,58 (s, 1H); 8,30 (s, 2H); 8,17 (dd, J = 9,0, 1,5 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 6,80-7,10 (m, 3H); 3,92 (s, 3H); 2,62 (c, J = 7,5 Hz, 2H); 1,98 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 90N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-bromofenil)urea

- 10 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 78A e isocianato de 3-bromofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,04 (s, 1H); 9,01 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 7,88 (t, J = 1,8 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,10-7,40 (m, 5H); 2,62 (c, J = 7,5 Hz, 2H); 1,98 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 91N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(4-(trifluorometil)fenil)urea

- 20 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 78A e isocianato de 4-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,22 (s, 1H); 9,03 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 7,60-7,80 (m, 6H); 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 2,62 (c, J = 7,5 Hz, 2H); 1,98 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 925-[4-(1,3-benzoxazol-2-ilamino)fenil]-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

- 25 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 78A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 3. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,90 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,50 (dd, J = 12, 7,4 Hz, 2H); 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,10-7,30 (m, 2H); 2,62 (c, J = 7,5 Hz, 2H); 1,98 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 93N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]benzamida

- 30 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 78A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 4. p.f. 213-214 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,46 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 4H); 7,50-7,70 (m, 3H); 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 2,66 (c, J = 7,5 Hz, 2H); 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 94N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]bencenosulfonamida

- 35 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 78A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 2. p.f. 209-210 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,44 (s, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,70-7,80 (m, 2H); 7,50-7,70 (m, 3H); 7,10-7,30 (m, 4H); 2,56 (c, J = 7,5 Hz, 2H); 1,04 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 95N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2-(3-metilfenil)acetamida

- 40 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 78A y cloruro de 3-metilfenilacetilo por el Ejemplo 1E y cloruro de benzoílo, respectivamente, en el Ejemplo 4. RMN ¹H (DMSO-d₆) 10,36 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,33 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,00-7,30 (m, 4H); 3,63 (s, 2H); 2,62 (c, J = 7,5 Hz, 2H); 2,31 (s, 3H); 1,14 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 963-(4-nitrofenil)isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-amina

Ejemplo 96A2-[hidroxi(4-nitrofenil)métile]malononitrilo

- 5 Una solución a 0 °C de cloruro de 4-nitrobenzoílo (24,12 g, 130 mmol) y malononitrilo (8,60 g, 130 mmol) en diclorometano (200 ml) se trató con PhCH₂N(CH₂CH₃)₃Cl (3,0 g), se trató gota a gota con NaOH 10 N (30 ml), se agitó a 0 °C durante 1 hora, y se filtró. La torta del filtro se lavó con diclorometano y éter dietílico, se disolvió en HCl al 5 %, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El concentrado se recristalizó en acetato de etilo/hexanos para proporcionar 23 g del producto deseado. MS(ESI(-)) m/e 214 (M-H)⁻.

10

Ejemplo 96B2-[cloro(4-nitrofenil)métile]malononitrilo

- 15 Una mezcla de PCl₅ (16,6 g, 80 mmol) en diclorometano (500 ml) se añadió gota a gota a una suspensión del Ejemplo 96A (8,6 g, 40 mmol) en diclorometano (80 ml). La mezcla resultante se calentó a refluo durante 20 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se filtró a través de un lecho de gel de sílice. El lecho se lavó con diclorometano y el filtrado se concentró. El concentrado se recristalizó en diclorometano/hexanos para proporcionar 5,4 g (57 % de rendimiento) del producto deseado. R_f = 0,7 (5 % de metanol/diclorometano).

20

Ejemplo 96C2-[amino(4-nitrofenil)métile]malononitrilo

- 25 Una suspensión del Ejemplo 96B (5,4 g) en etanol (100 ml) a temperatura ambiente se trató gota a gota con NH₄OH concentrado (100 ml), se agitó durante 4 horas, se vertió en agua enfriada con hielo, y se filtró. La torta del filtro se secó para proporcionar 4,7 g (93 % de rendimiento) del producto deseado. MS(ESI(-)) m/e 213 (M-H)⁻.

30

Ejemplo 96D(2Z)-3-amino-2-ciano-3-(4-nitrofenil)prop-2-enotioamida

- 35 Una suspensión del Ejemplo 96C (2,1 g, 9,8 mmol) y ditiofosfato de dietilo al 90 % (1,8 ml, 10,8 mmol) en etanol (15 ml) y agua (15 ml) se calentó a refluo durante 24 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua enfriada con hielo (300 ml), y se filtró. La torta del filtro se secó para proporcionar 2,3 g (95 % de rendimiento) del producto deseado. MS(ESI(-)) m/e 247 (M-H)⁻.

40

Ejemplo 96E5-amino-3-(4-nitrofenil)isotiazol-4-carbonitrilo

- 45 Una suspensión del Ejemplo 96D (23 g, 9,26 mmol) en etanol (100 ml) se trató con H₂O₂ al 31 % (2 ml, 1,85 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se vertió en agua enfriada con hielo, y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua y se secó para proporcionar 2,2 g (96 % de rendimiento) del producto deseado. MS(ESI(-)) m/e 245 (M-H)⁻.

55

Ejemplo 973-(4-aminofenil)isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-amina

- 60 Una mezcla del Ejemplo 96E (200 mg) en formamida (5 ml) en un vial tapado se calentó a 210 °C en un horno microondas Smith a 300 W durante 25 minutos, se vertió en agua, y se filtró. La torta del filtro se secó para proporcionar 2,02 g (84 % de rendimiento) del producto deseado. MS(ESI(+)) m/e 274 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 98N-[4-(4-aminoisotiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)fenil]-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea

- 5 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 97 e isocianato de 3-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS(ESI(-)) m/e 429 (M-H)⁻; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,18 (s, 1H); 9,12 (s, 1H); 8,46 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,50-7,80 (m, 6H); 7,35 (d, 1H, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 99

- 10 N-[4-(4-aminoisotiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 97 e isocianato de 3-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS(ESI(-)) m/e 375 (M-H)⁻; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 1H); 8,65 (s, 1H); 8,44 (s, 1H); 7,50-7,80 (m, 4H); 7,10-7,40 (m, 3H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 100

- 20 N-[4-(4-aminoisotiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)fenil]-N'-(3-clorofenil)urea

25 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 97 e isocianato de 3-clorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS(ESI(-)) m/e 395 (M-H)⁻; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,08 (s, 1H); 9,00 (s, 1H); 8,42 (s, 1H); 7,50-8,00 (m, 5H); 7,20-7,40 (m, 2H); 7,00-7,10 (m, 1H).

Ejemplo 101N-[4-(4-aminoisotiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)fenil]-N'-(3-etilfenil)urea

30 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 97 e isocianato de 3-etilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 391 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,98 (s, 1H); 8,72 (s, 1H); 8,45 (s, 1H); 7,50-7,80 (m, 4H); 7,10-7,40 (m, 3H); 6,84 (d, 1H); 2,58 (c, J = 7,2 Hz, 2H); 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H); Anál. calc. para C₂₀H₁₈N₆OS·0,7H₂O: C, 59,60; H, 4,85; N, 20,85. Encontrado: C, 60,07; H, 4,65; N, 20,34.

Ejemplo 1023-(4-fenoxifenil)isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-aminaEjemplo 102A2-[amino(4-fenoxifenil)methilen]malononitrilo

40 El producto deseado se preparó por sustitución de cloruro de 4-fenoxibenzoílo por cloruro de 4-nitrobenzoílo en los Ejemplos 96A-C.

Ejemplo 102B(2E)-3-amino-2-ciano-3-(4-fenoxifenil)prop-2-enotioamida

50 Una solución del Ejemplo 102A (1,6 g, 6,12 mmol) en piridina (10 ml) se trató con trietilamina (0,76 ml, 5,5 mmol) y se calentó a 80 °C. Se burbujeó gas H₂S a través de la solución durante 4 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 5 % de acetato de etilo/hexanos para proporcionar 1,4 g (77 % de rendimiento) del producto deseado. MS(DCI/NH₃) m/e 296 (M+H)⁺.

Ejemplo 102C3-(4-fenoxifenil)isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-amina

55 60 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 102B por el Ejemplo 96D en el Ejemplo 96E y el Ejemplo 96F. MS(ESI(+)) m/e 321 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,45 (s, 1H); 7,60-7,70 (m, 2H); 7,40-7,50 (m, 2H); 7,10-7,30 (m, 5H).

Ejemplo 103N-[4-(4-aminoisotiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea

- 5 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 97 e isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 449 (M+H)⁺; RMN ¹H(DMSO-d₆) δ 9,44 (s, 1H); 9,00 (d, J = 3 Hz, 1H); 9,63 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H); 8,47 (s, 1H); 7,30-7,80 (m, 6H).

Ejemplo 104

- 10 N-[4-[4-amino-6-(2-hidroxietil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

Ejemplo 104 A

- 15 4-(terc-butil(dimetil)silikoxi)-(4-nitrofenil)butan-1-ona

Una mezcla de par Zn-Cu (2,68 g, 41,3 mmol) y *terc*-butil(3-yodopropoxi)dimetilsilano (8,26 g, 27,5 mmol) en benceno (55 ml) y DMF (3,6 ml) se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora, se calentó a 60 °C durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se trató con una solución de cloruro de 4-nitrobenzoilo (3,4 g, 18,3 mmol) y (Ph₃P)₄Pd (0,847 g, 0,73 mmol) en benceno (36 ml) mediante una cánula. La mezcla se agitó durante 1 hora, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), y se repartió entre NH₄Cl saturado y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 5 % de acetato de etilo/hexanos para proporcionar 2,81 g del producto deseado. 25 MS(ESI(-)) m/e 322 (M-H)⁻.

Ejemplo 104B

- 30 5-(4-aminofenil)-6-(2-{{[terc-butil(dimetil)silikoxi]etyl}tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina}

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 104A por el Ejemplo 1A en los Ejemplos 1B-1E.

Ejemplo 104C

- 35 N-[4-[4-amino-6-(2-{{[terc-butil(dimetil)silikoxi]etyl}tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-N'-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 104B e isocianato de 3-metilfenilo por isocianato de fenilo y el Ejemplo 1E, respectivamente, en el Ejemplo 1F.

- 40 Ejemplo 104D

N-[4-[4-amino-6-(2-hidroxietil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

45 Una solución del Ejemplo 104C (92 mg, 0,17 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente se trató gota a gota con una solución 1 M de TBAF en THF (0,3 ml, 0,3 mmol), se agitó durante una noche, y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. El concentrado se recristalizó en diclorometano para proporcionar 54 mg (75 %) del producto deseado. MS(ESI) m/e 420 (M+H)⁺, 418 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H); 2,75-2,80 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 3,54-3,60 (m, 2H); 4,85-4,89 (t, J = 5,7 Hz, 1H); 6,79-6,82 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,14-7,19 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,24-7,32 (m, 4H); 7,61-7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 8,26 (s, 1H); 8,67 (s, 1H); 8,87 (s, 1H); Anál. calc. para C₂₂H₂₁N₅O₂S-0,4H₂O: C, 61,93; H, 5,15; N, 16,41. Encontrado: C, 61,80; H, 4,95; N, 16,31.

Ejemplo 105

- 55 N-[4-[4-amino-6-(2-hidroxietil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-(4-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 104B e isocianato de 4-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F, y a continuación por sustitución del producto por el Ejemplo 104C en el Ejemplo 104D. MS(ESI(+)) m/e 420 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,25 (s, 3H); 2,75-2,80 (m, 2H); 3,52-3,63 (m, 2H); 4,53-4,54 (m, 1H); 7,08-7,11 (d, J = 7,8 Hz, 2H); 7,29-7,32 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,34-7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,60-7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 8,26 (s, 1H); 8,64 (s, 1H); 8,84 (s, 1H).

Ejemplo 106

- 65 N-[4-[4-amino-6-(2-hidroxietil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-(3-clorofenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 104B e isocianato de 3-clorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F, y a continuación por sustitución del producto resultante por el Ejemplo 104C en el Ejemplo 104D. MS(ESI(+)) m/e 440, 442 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,74-2,79 (t, J = 6,3 Hz, 2H); 3,54-3,60 (m, 2H); 4,86 -4,89 (t, J = 5,1 Hz, 1H); 7,02-7,05 (td, J = 2,4, 6,3 Hz, 1H); 7,30-7,35 (m, 4H); 7,61-7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,73-7,74 (m, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,98 (s, 2H).

5

Ejemplo 107

10

N-[4-[4-amino-6-(2-hidroxietil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-(2-metilfenil)urea

15

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 104B e isocianato de 2-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F, y a continuación por sustitución del producto resultante por el Ejemplo 104C en el Ejemplo 104D. p.f. 159-162 °C; MS(ESI(+)) m/e 420 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,26 (s, 3H); 2,75-2,79 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 3,54-3,60 (m, 2H); 4,86-4,89 (t, J = 5,4 Hz, 1H); 6,94-6,99 (t, J = 7,2 Hz, 1H); 7,13-7,21 (m, 2H); 7,29-7,33 (d, J = 9 Hz, 2H); 7,62-7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,81-7,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 8,01 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 9,23 (s, 1H).

20

Ejemplo 108

25

5-(4-aminofenil)-6-(2-metoxietil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó por sustitución de 1-yodo-3-metoxipropano por *terc*-butil(3-yodopropoxi)dimetilsilano en los Ejemplos 104A y 104B. p.f. 144-146 °C.

30

Ejemplo 109N-[4-[4-amino-6-(2-metoxietil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

35

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 108 e isocianato de 3-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 434 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H); 2,83-2,87 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 3,22 (s, 3H); 3,47-3,52 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 6,79-6,82 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,14-7,19 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,24-7,32 (m, 4H); 7,61-7,64 (d, J = 9 Hz, 2H); 8,27 (s, 1H); 8,67 (s, 1H); 8,87 (s, 1H).

40

Ejemplo 110

45

N-[4-[4-amino-6-(2-metoxietil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-(4-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 108 e isocianato de 4-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. p.f. 128-132 °C; MS(ESI(+)) m/e 434 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,25 (s, 3H); 2,83-2,87 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 3,22 (s, 3H); 3,47-3,52 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 7,09-7,11 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,28-7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,34-7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,60-7,63 (d, J = 9 Hz, 2H); 8,27 (s, 1H); 8,64 (s, 1H); 8,84 (s, 1H).

50

Ejemplo 111

55

N-[4-[4-amino-6-(2-metoxietil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]bencenosulfonamida

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 108 por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 2. p.f. 206-208 °C; MS(ESI(+)) m/e 441 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,72-2,76 (t, J = 6,3 Hz, 2H); 3,14 (s, 3H); 3,39-3,44 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 7,19-7,28 (m, 4H); 7,57-7,59 (m, 3H); 7,74-7,77 (d, J = 6,9 Hz, 2H); 8,26 (s, 1H); 10,49 (s, 1H).

60

Ejemplo 112

65

N-[4-[4-amino-6-(2-metoxietil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-2-(3-metilfenil)acetamida

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 108 y cloruro de 3-metilfenilacetilo por el Ejemplo 1E y cloruro de benzoílo, respectivamente, en el Ejemplo 4. p.f. 200-202 °C; MS(ESI(+)) m/e 433 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,31 (s, 3H); 2,80-2,84 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 3,21 (s, 3H); 3,45-3,49 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 3,64 (s, 2H); 7,06-7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,13-7,25 (m, 3H); 7,31-7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,75-7,78 (d, J = 9 Hz, 2H); 8,26 (s, 1H); 10,36 (s, 1H).

65

Ejemplo 113

70

N-[4-[4-amino-6-(2-metoxietil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]benzamida

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 108 por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 4. p.f. 200-202 °C; MS(ESI(+)) m/e 405 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,84-2,88 (t, J = 6,3 Hz, 2H); 3,23 (s, 3H); 3,48-3,53 (d, J = 6,3 Hz, 2H); 7,38-7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,54-7,62 (m, 3H); 7,96-7,99 (m, 4H); 8,28 (s, 1H); 10,47 (s, 1H); Anál. calc. para C₂₂H₂₀N₄O₂S·0,4H₂O: C, 64,18; H, 5,09; N, 13,61. Encontrado: C, 64,28; H, 4,96; N, 13,34.

5

Ejemplo 114N-[4-[4-amino-6-(2-metoxietil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea

10 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 108 e isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 488 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,83-2,87 (t, J = 6,3 Hz, 2H); 3,22 (s, 3H); 3,48-3,52 (d, J = 6,3 Hz, 2H); 7,31-7,34 (d, J = 9 Hz, 3H); 7,51-7,56 (t, J = 8,1 Hz, 1H); 7,62-7,67 (m, 3H); 8,04 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 9,02 (s, 1H); 9,14 (s, 1H); Anál. calc. para C₂₃H₂₀N₅O₂SF₃: C, 56,67; H, 4,13; N, 14,37. Encontrado: C, 56,40; H, 4,18; N, 14,15.

15

Ejemplo 115N-[4-[4-amino-6-(piridin-3-ilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-(3-metilfenil)urea20 Ejemplo 115A1-(4-nitrofenil)-3-piridin-3-ilpropan-1-ona

25 El producto deseado se preparó por sustitución de 3-piridinacarboxaldehído por 4-piridinacarboxaldehído en el Ejemplo 14A, y a continuación por sustitución del producto resultante por el Ejemplo 14A en el Ejemplo 14B. MS(ESI(+)) m/e 257 (M+H)⁺.

Ejemplo 115BN-[4-[4-amino-6-(piridin-3-ilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

30 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 115A e isocianato de 3-metilfenilo por el Ejemplo 1A e isocianato de fenilo, respectivamente, en los Ejemplos 1B-1F. MS(ESI(+)) m/e 467 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H); 4,04 (s, 2H); 6,79-6,82 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,14-7,19 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,24-7,33 (m, 3H); 7,35-7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,53-7,56 (td, J = 2,1 Hz, 7,8 Hz, 1H); 7,63-7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 8,27 (s, 1H); 8,34-8,35 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 8,42-8,44 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H); 8,67 (s, 1H); 8,89 (s, 1H); Anál. calc. para C₂₆H₂₂N₆OS·0,2H₂O: C, 66,42; H, 4,80; N, 17,87. Encontrado: C, 66,38; H, 4,80; N, 17,92.

40

N-[4-[4-amino-6-(piridin-3-ilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-(4-metilfenil)urea

45 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 115A e isocianato de 4-metilfenilo por el Ejemplo 1A e isocianato de fenilo, respectivamente, en los Ejemplos 1B-1F. p.f. 220-223 °C; MS(ESI(+)) m/e 467 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,25 (s, 3H); 4,04 (s, 2H); 7,08-7,11 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,29-7,37 (m, 5H); 7,52-7,56 (td, J = 2,1, 7,8 Hz, 1H); 7,62-7,65 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 8,27 (s, 1H); 8,34-8,35 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 8,41-8,43 (dd, J = 1,2, 4,5 Hz, 1H); 8,64 (s, 1H); 8,86 (s, 1H); Anál. calc. para C₂₆H₂₂N₆OS: C, 66,93; H, 4,75; N, 18,01. Encontrado: C, 66,69; H, 4,65; N, 18,05.

50

Ejemplo 117N-[4-[4-amino-6-(piridin-3-ilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-(3-clorofenil)urea

55 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 115A e isocianato de 3-clorofenilo por el Ejemplo 1A e isocianato de fenilo, respectivamente, en los Ejemplos 1B-1F. p.f. 169-172 °C; MS(ESI(+)) m/e 487 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,04 (s, 2H); 7,02-7,06 (td, 1H, J = 2,4, 6,6 Hz); 7,29-7,35 (m, 3H); 7,36-7,39 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 7,52-7,56 (td, 1H, J = 1,8, 7,8 Hz); 7,64-7,67 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 7,72-7,73 (m, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,34-8,35 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 8,41-8,44 (dd, 1H, J = 1,5, 4,8 Hz); 8,97 (s, 1H); 8,99 (s, 1H); Anál. calc. para C₂₅H₁₉N₆OSCl·0,4H₂O: C, 60,76; H, 4,04; N, 17,01. Encontrado: C, 60,81; H, 4,04; N, 16,77.

60

Ejemplo 118N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-fluorofenil)urea

65 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 3-fluorofenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo

1F. MS(ESI(+)) m/e 394 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (s, 1H); 8,97 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,51 (dt, J = 12,0 Hz, 2,1 Hz, 1H); 7,36-7,28 (m, 3H); 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,80 (td, J = 8,1 Hz, 2,4 Hz); 2,30 (s, 3H).

5 Ejemplo 119

N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(4-fluorofenil)urea

10 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 4-fluorofenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 394 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,89 (s, 1H); 8,79 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,51-7,46 (m, 2H); 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,14 (t, J = 9,0 Hz, 2H); 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 120

15 N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3,5-difluorofenil)urea

20 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 3,5-difluorofenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 412 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,17 (s, 1H); 9,07 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,33 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,22 (dd, J = 9,9 Hz, 2,4 Hz, 2H); 6,81 (tt, J = 9,3 Hz, 2,4 Hz); 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 121

N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-fenoxyfenil)urea

25 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 3-fenoxyfenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 466 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (s, 1H); 8,86 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,60 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,41 (t, J = 8,1 Hz, 2H); 7,32-7,26 (m, 4H); 7,16 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 6,63 (dd, J = 8,1 Hz, 2,4 Hz, 1H); 2,29 (s, 3H).

30 Ejemplo 122

N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-fenoxyfenil)urea

35 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 58D e isocianato de 3-fenoxyfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 454 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (s, 1H); 8,87 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,44-7,36 (m, 5H); 7,32-7,26 (m, 2H); 7,20-7,12 (m, 2H); 7,07-7,03 (m, 2H); 6,65-6,61 (m, 1H).

40 Ejemplo 123

N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-cianofenil)urea

45 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 3-cianofenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 401 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,11 (s, 1H); 9,06 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,52 (t, J = 8,1 Hz, 1H); 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 2,30 (s, 3H).

50 Ejemplo 124

N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(4-(trifluorometil)fenil)urea

55 El producto deseado se preparó por sustitución de isocianato de 4-(trifluorometil)fenilo por isocianato de fenilo en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 444 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,29 (s, 1H); 9,02 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,71-7,63 (m, 6H); 7,33 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 125

N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-clorofenil)urea

60 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 58D e isocianato de 3-clorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 396 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,96 (s, 1H); 8,34 (s, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,44 (s, 1H); 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,32-7,28 (m, 2H); 7,03 (dt, J = 2,1 Hz, 1H).

65

Ejemplo 126N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

- 5 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 58D e isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 428 (M-H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,18 (s, 1H); 9,06 (s, 1H); 8,36 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,65-7,58 (m, 3H); 7,53 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,46 (s, 1H); 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

10 Ejemplo 127N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

- 15 Una suspensión del Ejemplo 58D (0,04 g, 0,165 mmol) en diclorometano (3 ml) en atmósfera de nitrógeno se enfrió a 0 °C, se trató con 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno (0,024 ml, 0,165 mmol), y se agitó durante una noche mientras se calentaba gradualmente a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y la torta del filtro se secó en un horno de vacío para proporcionar 0,056 g del producto deseado. MS(ESI(+)) m/e 448 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,40 (s, 1H); 8,98 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 8,63 (dd, J = 7,2 Hz, 2,1 Hz, 1H); 8,35 (s, 1H); 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,55-7,39 (m, 5H).

20 Ejemplo 128N-[4-(4-amino-6-bromotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

- 25 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 61B e isocianato de 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 526, 528 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,43 (s, 1H); 9,00 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 8,63 (dd, J = 7,5 Hz, 2,1 Hz, 1H); 8,33 (s, 1H); 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,52 (t, J = 8,7 Hz, 1H); 7,45-7,37 (m, 3H).

30 Ejemplo 129N-[4-(4-amino-6-bromotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

- 35 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 61B e isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 508, 510 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,15 (s, 1H); 9,06 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,53 (t, J = 8,1 Hz, 1H); 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H).

40 Ejemplo 130N-[4-(4-amino-6-bromotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-clorofenil)urea

- 45 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 61B e isocianato de 3-clorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 474, 476 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,02 (s, 1H); 8,99 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,37 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,33-7,30 (m, 2H); 7,04 (dt, J = 6,6 Hz, 2,4 Hz, 1H).

Ejemplo 13150 N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-1H-indol-2-carboxamida

- 55 El compuesto deseado se preparó por sustitución de cloruro de 1H-indol-2-carbonilo por cloruro de benzoilo en el Ejemplo 4. MS(ESI(+)) m/e 400 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,80 (s, 1H); 10,40 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,70 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,24 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,08 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 2,32 (s, 3H).

Ejemplo 132N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-cianoimidocarbamato de fenilo

- 60 Una solución del Ejemplo 1E (0,4 g, 1,56 mmol) y cianocarbonimidato de difenilo (0,372 g, 1,56 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 90 °C durante 2 días, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua, y se filtró. La torta del filtro se suspendió en etanol y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 5 a 8 % de metanol/diclorometano para proporcionar el producto deseado (150 mg). MS(ESI(+)) m/e 401 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,06 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,67 (d, J = 8,4 Hz,

2H); 7,50-7,43 (m, 4H); 7,36-7,29 (m, 3H); 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 133

5 N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N"-ciano-N'-(3-metilfenil)guanidina

Una solución del Ejemplo 132 (40 mg, 0,01 mmol) y 3-metilanilina (0,012 ml, 0,01 mmol) en DMF (1 ml) se calentó en un microondas Smith Synthesizer a 180 °C durante 22 minutos y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 8 % de metanol/diclorometano para proporcionar el producto deseado (15 mg). MS(ESI(+)) m/e 414 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,65 (s, 1H); 9,48 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,23 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,15-7,10 (m, 2H); 6,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 2,29 (s, 6H).

15 Ejemplo 134

N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N-metil-N'-(3-metilfenil)urea

20 Ejemplo 134A

6-metil-5-[4-(metilamino)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

Una suspensión a -20 °C del Ejemplo 1E (400 mg, 1,56 mmol) en diclorometano (10 ml) y THF (10 ml) se trató con anhídrido acético (0,135 ml, 1,7 mmol), se agitó durante 1 hora, y se concentró. El concentrado se suspendió en benceno (50 ml), se trató con 65 % de Rojo-A1 en tolueno (2,4 ml, 7,8 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y a continuación se calentó a reflujo durante 6 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre sal de Rochelle y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 7 % de metanol/diclorometano para proporcionar el producto deseado (86 mg). MS(ESI(+)) m/e 271 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 134B

N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N-metil-N'-(3-metilfenil)urea

35 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 134A e isocianato de 3-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 404 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,29-7,23 (m, 2H); 7,12 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 6,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 3,33 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 2,25 (s, 3H).

40 Ejemplo 135

N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N-metil-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

45 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 134A e isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 458 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,53-7,40 (m, 5H); 7,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 2,33 (s, 3H).

50 Ejemplo 136

N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N-(3-metilfenil)tiourea

55 Una solución del Ejemplo 1E (60 mg, 0,23 mmol) e isotiocianato de 3-metilfenilo en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente, durante 48 horas, se inactivó con agua, y se filtró. La torta del filtro se secó para proporcionar el producto deseado (75 mg, 80 %). MS(ESI(+)) m/e 406 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,96 (s, 1H); 9,84 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,30-7,18 (m, 3H); 6,97 (d, J = 6,9 Hz, 1H); 2,30 (s, 6H).

60 Ejemplo 137

N-[4-(4-amino-6-(2-metoxietil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(2-metilfenil)urea

65 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 108 e isocianato de 2-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. p.f. 217-219 °C; MS(ESI(+)) m/e 434 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; RMN ¹H (300

MHz, DMSO-d₆) δ 2,26 (s, 3H); 2,83-2,87 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 3,22 (s, 3H); 3,48-3,52 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 6,95-6,99 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,14-7,21 (m, 2H); 7,29-7,32 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,63-7,65 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,81-7,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 8,01 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 9,23 (s, 1H).

5 Ejemplo 138

N-[4-[4-amino-6-(piridin-3-ilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

10 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 115A e isocianato de 3-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1A e isocianato de fenilo, respectivamente, en los Ejemplos 1B-1F. MS(ESI(+)) m/e 521 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,04 (s, 2H); 7,29-7,34 (m, 2H); 7,37-7,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,50-7,62 (m, 3H); 7,65-7,68 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 8,03 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,34-8,35 (d, 1H, J = 2,1 Hz); 8,42-8,44 (dd, 1H, J = 1,5, 4,8 Hz); 9,05 (s, 1H); 9,15 (s, 1H).

15 Ejemplo 139

N-[4-[4-amino-6-(2-hidroxietil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

20 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 104B e isocianato de 3-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F, y a continuación por sustitución del producto resultante por el Ejemplo 104C en el Ejemplo 104D. p.f. 155-158 °C; MS(ESI(+)) m/e 474 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,75-2,79 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 3,56-3,57 (m, 2H); 4,85-4,90 (m, 1H); 7,32-7,34 (d, J = 8,7 Hz, 3H); 7,50-7,59 (m 2H); 7,62-7,65 (d, J = 9 Hz, 2H); 8,03 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 9,03 (s, 1H); 9,15 (s, 1H).

25 Ejemplo 140

N-[4-[4-amino-6-(2-metoxietil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

30 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 108 e isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. p.f. 209-211 °C; MS(ESI(+)) m/e 506 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,83-2,87 (t, J = 6 Hz, 2H); 3,22 (s, 3H); 3,48-3,52 (t, J = 6,3 Hz, 2H); 7,33-7,36 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,40-7,55 (m, 2H); 7,63-7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 8,27 (s, 1H); 8,62-8,65 (dd, J = 2,1, 6,9 Hz, 1H); 8,98-8,99 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 9,39 (s, 1H).

35 Ejemplo 141

N-[4-[4-amino-6-(piridin-3-ilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

40 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 115A e isocianato de 3-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1A e isocianato de fenilo, respectivamente, en los Ejemplos 1B-1F. MS(ESI(+)) m/e 539 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,04 (s, 2H); 7,29-7,33 (m, 1H); 7,38-7,44 (m, 3H), 7,48-7,57 (m, 2H); 7,65-7,68 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 8,28 (s, 1H); 8,34-8,35 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 8,42-8,44 (dd, J = 1,8, 4,8 Hz, 1H); 8,62-8,65 (dd, J = 2,4, 7,5 Hz, 1H); 8,98-8,99 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 9,41 (s, 1H).

45 Ejemplo 142

N-[4-[4-amino-6-(piridin-4-ilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

50 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 14B e isocianato de 3-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1A e isocianato de fenilo, respectivamente, en los Ejemplos 1B-1F. p.f. 162-166 °C; MS(ESI(+)) m/e 521 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,04 (s, 2H); 7,15-7,16 (m, 2H); 7,32-7,37 (m, 3H), 7,50-7,66 (m, 4H); 8,03 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 8,38-8,54 (m, 2H); 9,03 (s, 1H); 9,14 (s, 1H).

55 Ejemplo 143

N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-clorofenil]-N'-(3-metilfenil)urea

Ejemplo 143A

60 5-(3-clorofenil)-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó por sustitución de 1-(3-clorofenil)propan-1-ona por el Ejemplo 1A en los Ejemplos 1B-1D. MS(ESI(+)) m/e 276, 278 (M+H)⁺.

Ejemplo 143B5-(3-cloro-4-nitrofenil)-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

- 5 Una suspensión a 0 °C del Ejemplo 143A (2,13 g, 7,74 mmol) en H₂SO₄ concentrado (15 ml) se trató gota a gota durante 3 minutos con una solución de ácido nítrico fumante (0,38 ml) en H₂SO₄ concentrado (5 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos mientras se calentaba a temperatura ambiente, se vertió en hielo, se ajustó a pH 7 con Na₂CO₃ sólido, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para proporcionar 2,31 g (93 % de rendimiento) del producto deseado. MS(ESI(+)) m/e 321 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 143C5-(4-amino-3-clorofenil)-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

- 15 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 143B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E. MS(ESI(+)) m/e 276, 278 (M+H)⁺.

Ejemplos 143D

- 20 N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-clorofenil]-N'-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 143C e isocianato de 3-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 424,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,30 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 6,83 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,19 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,24-7,29 (m, 1H); 7,32-7,34 (m, 2H); 7,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,46 (s, 1H); 9,45 (s, 1H).

25

Ejemplo 144N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-clorofenil]-N'-(3,5-dimetilfenil)urea

30 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 143C e isocianato de 3,5-dimetilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 438,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,25 (s, 6H); 2,31 (s, 3H); 6,66 (s, 1H); 7,11 (s, 2H); 7,31 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 8,44 (s, 1H); 9,37 (s, 1H).

35

Ejemplo 145N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-clorofenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

40 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 143C e isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 496,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,32 (s, 3H); 7,34 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H); 7,41-7,45 (m, 1H); 7,52 (d, J = 10,7 Hz, 1H); 7,55 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 8,66 (dd, J = 7,4, 2,1 Hz, 1H); 9,09 (s, 1H); 9,79 (s, 1H).

45

Ejemplo 146N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-clorofenil]-N'-(3-etilfenil)urea

50 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 143C e isocianato de 3-etilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 438,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H); 2,31 (s, 3H); 2,60 (c, J = 7,6 Hz, 2H); 6,87 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 7,22 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,28-7,37 (m, 3H); 7,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,46 (s, 1H); 9,47 (s, 1H).

55

Ejemplo 147N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-clorofenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

60 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 143C e isocianato de 3-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 478,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,31 (s, 3H); 7,34 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H); 7,35-7,37 (m, 1H); 7,53-7,60 (m, 3H); 8,06 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,55 (s, 1H); 9,86 (s, 1H).

Ejemplo 148

- 65 N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-clorofenil]-N'-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 143C e isocianato de 4-fluoro-3-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,31 (s, 3H); 7,34 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H); 7,48 (t ap, J = 9,2 Hz, 1H); 7,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,64 (ddd, J = 8,7, 3,8, 3,0 Hz, 1H); 8,04 (dd, J = 6,3, 2,5 Hz, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,53 (s, 1H); 9,84 (s, 1H).

5

Ejemplo 149

N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-clorofenil]-N'-(3-fluorofenil)urea

10 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 143C e isocianato de 3-fluorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 428,0 (M+H)⁺; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,31 (s, 3H); 6,83 (td, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H); 7,13 (ddd, J = 8,2, 1,9, 0,7 Hz, 1H); 7,31-7,36 (m, 2H); 7,53 (dt, J = 12,2, 2,4 Hz, 1H); 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,34 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,53 (s, 1H); 9,73 (s, 1H).

15 Ejemplo 150

N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-clorofenil]-N'-(3,4-dimetilfenil)urea

20 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 143C e isocianato de 3,4-dimetilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 438,1 (M+H)⁺; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,17 (s, 3H); 2,21 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,20 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H); 7,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,31 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,42 (s, 1H); 9,35 (s, 1H).

25 Ejemplo 151

N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-clorofenil]-N'-(3-clorofenil)urea

30 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 143C e isocianato de 3-clorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 443,9 (M+H)⁺; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,31 (s, 3H); 7,07 (ddd, J = 7,7, 2,1, 1,0 Hz, 1H); 7,26 (ddd, J = 8,3, 2,0, 1,2 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,35 (dd, J = 8,5, 5,1 Hz, 1H); 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,76 (t, J = 2,0 Hz, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,34 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,53 (s, 1H); 9,70 (s, 1H).

35 Ejemplo 152

N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil]-N'-(3-metilfenil)urea

Ejemplo 152A

40 5-(4-amino-3-fluorofenil)-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó por sustitución de 1-(3-fluorofenil)propan-1-ona por 1-(3-clorofenil)propan-1-ona) en los Ejemplos 143A-C. MS (ESI(+)) m/e 275 (M+H)⁺.

Ejemplo 152B

N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil]-N'-(3-metilfenil)urea

50 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 152A e isocianato de 3-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 408,1 (M+H)⁺; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,30 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 6,83 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 7,15-7,37 (m, 5H); 8,27 (s, 1H); 8,35 (t, J = 8,5 Hz, 1H); 8,73 (s, 1H); 9,08 (s, 1H).

55 Ejemplo 153

N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil]-N'-(3,5-dimetilfenil)urea

60 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 152A e isocianato de 3,5-dimetilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 422,1 (M+H)⁺; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,25 (s, 6H); 2,31 (s, 3H); 6,65 (s, 1H); 7,09 (s, 2H); 7,15 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H); 7,34 (dd, J = 12,0, 1,9 Hz, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,35 (t, J = 8,5 Hz, 1H); 8,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 9,01 (s, 1H).

Ejemplo 154N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil]-N'-(3-clorofenil)urea

- 5 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 152A e isocianato de 3-clorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 428,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,31 (s, 3H); 7,06 (ddd, J = 7,8, 2,0, 1,0 Hz, 1H); 7,18 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H); 7,26 (ddd, J = 8,1, 2,0, 1,4 Hz, 1H); 7,31-7,38 (m, 2H); 7,75 (t, J = 2,0 Hz, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,31 (t, J = 8,5 Hz, 1H); 8,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 9,34 (s, 1H).

10

Ejemplo 155N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil]-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea

- 15 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 152A e isocianato de 3-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 462,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,31 (s, 3H); 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,35-7,39 (m, 2H); 7,52-7,56 (m, 2H); 8,06 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,31 (t, J = 8,5 Hz, 1H); 8,83 (s, 1H); 9,49 (s, 1H).

20 Ejemplo 156N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil]-N'-(3,4-dimetilfenil)urea

- 25 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 152A e isocianato de 3,4-dimetilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 422,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,17 (s, 3H); 2,21 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,15 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H); 7,19 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H); 7,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,33 (dd, J = 11,9, 1,7 Hz, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,35 (t, J = 8,5 Hz, 1H); 8,68 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 8,98 (s, 1H).

30 Ejemplo 157N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil]-N'-(3-etilfenil)urea

- 35 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 152A e isocianato de 3-etilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 422,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 2,31 (s, 3H); 2,59 (c, J = 7,5 Hz, 2H); 6,86 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 7,16 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H); 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,33-7,35 (m, 1H); 7,34 (dd, J = 11,7, 2,2 Hz, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,35 (t, J = 8,7 Hz, 1H); 8,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 9,10 (s, 1H).

40 Ejemplo 158N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil]-N'-fenilurea

- 45 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 152A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 394,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,31 (s, 3H); 7,01 (m, 1H); 7,17 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H); 7,31 (t, J = 8,5 Hz, 2H); 7,35 (dd, J = 12,0, 1,9 Hz, 1H); 7,48 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 2H); 8,27 (s, 1H); 8,35 (t, J = 8,5 Hz, 1H); 8,74 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 9,15 (s, 1H).

50 Ejemplo 159N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil]-N'-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea

- 55 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 152A e isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 480,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,31 (s, 3H); 7,18 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H); 7,38 (dd, J = 11,9, 2,0 Hz, 1H); 7,44 (dd, J = 4,2, 2,2 Hz, 1H); 7,53 (dd, J = 10,9, 8,8 Hz, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,36 (t, J = 8,7 Hz, 1H); 8,66 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H); 9,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 9,46 (d, J = 2,7 Hz, 1H).

60 Ejemplo 160N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil]-N'-(3-fluorofenil)urea

- 65 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 152A e isocianato de 3-fluorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 412,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,31 (s, 3H); 6,82 (tdd, J = 8,5, 2,7, 0,7 Hz, 1H); 7,12 (ddd, J = 8,2, 2,0, 0,7 Hz, 1H); 7,17 (ddd, J = 8,5, 2,0, 0,7

Hz, 1H); 7,30-7,38 (m, 2H); 7,53 (dt, $J = 11,9, 2,4$ Hz, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,32 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H); 8,79 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H); 9,36 (s, 1H).

Ejemplo 161

5-[4-(1,3-benzoxazol-2-ilamino)-3-fluorofenil]-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 152A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 3. MS (ESI(+)) m/e 392,0 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 2,33 (s, 3H); 7,17 (td, $J = 7,7, 1,2$ Hz, 1H); 7,22-7,31 (m, 2H); 7,40 (dd, $J = 11,7, 1,9$ Hz, 1H); 7,50 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H); 7,54 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,51 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H); 10,66 (s, 1H).

Ejemplo 162

N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilfenil]-N'-(3-clorofenil)urea

Ejemplo 162A

5-(4-amino-3-metilfenil)-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó por sustitución de cloruro de 3-metil-4-nitrobenzoílo por cloruro de 4-nitrobenzoílo en los Ejemplos 1A-1E. MS(ESI(+)) m/e 271 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 162B

N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilfenil]-N'-(3-clorofenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 162A e isocianato de 3-clorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 424,0 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,30 (s, 3H); 2,32 (s, 3H); 7,04 (ddd, $J = 7,5, 2,0, 1,4$ Hz, 1H); 7,19 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H); 7,24-7,28 (m, 2H); 7,33 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,77 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H); 8,06 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 8,15 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 9,33 (s, 1H).

Ejemplo 163

N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilfenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 162A e isocianato de 3-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 458,1 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,30 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 7,19 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz, 1H); 7,25 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H); 7,31-7,34 (m, 1H); 7,53 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,58 (dt, $J = 8,5, 1,7$ Hz, 1H); 8,04-8,08 (m, 2H); 8,18 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 9,49 (s, 1H).

Ejemplo 164

N-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilfenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 162A e isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 476,0 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,30 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 7,20 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1H); 7,26 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 7,40 (ddd, $J = 8,8, 4,0, 2,4$ Hz, 1H); 7,52 (dd, $J = 10,5, 8,8$ Hz, 1H); 8,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,64 (s, 1H); 8,68 (dd, $J = 7,6, 2,2$ Hz, 1H); 9,45 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H).

Ejemplo 165

N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metoxifenil]-N'-(3-clorofenil)urea

Ejemplo 165A

1-(3-metoxi-4-nitrofenil)etanona

Una suspensión de MgCl₂ (932 mg, 9,8 mmol) en tolueno (13 ml) se trató con trietilamina (4,65 ml, 33,4 mmol), malonato de dimetilo (1,9 ml, 16,6 mmol), se agitó durante 1,5 horas, y se trató en porciones durante 30 minutos con cloruro de 3-metoxi-4-nitrobenzoílo (3 g, 13,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos, a continuación se trató cuidadosamente con HCl concentrado (4 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. El residuo se disolvió en DMSO (11,5 ml) y agua (0,5 ml), se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con NaHCO₃ saturado, agua, y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se

concentró para proporcionar 1,63 g (60 % de rendimiento) del producto deseado. MS (ESI(-)) m/e 194 (M-H)⁻.

Ejemplo 165B

5 2-[1-(3-metoxi-4-nitrofenil)etiliden]malononitrilo

Un matraz equipado con un condensador y un tubo de secado se cargó con ácido acético (35 ml) y hexametildisilazano (11,2 ml, 53,1 mmol). La mezcla se agitó mientras se enfriaba a temperatura ambiente, se trató con el Ejemplo 165A (6,89 g, 35,3 mmol) y malononitrilo (4,66 g, 70,5 mmol), se agitó a 65 °C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se agitó durante una noche, y se repartió entre agua y tolueno. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El concentrado se recristalizó en etanol para proporcionar 6,11 g (71 % de rendimiento) del producto deseado. MS (ESI(-)) m/e 242 (M-H)⁻.

15 Ejemplo 165C

2-amino-4-(3-metoxi-4-nitrofenil)-3-tiofenocarbonitrilo

Una solución del Ejemplo 165B (6,11 g, 25,1 mmol) en THF (38 ml) se trató con azufre en polvo (305 mg, 25,1 mmol) y una solución de NaHCO₃ (422 mg, 5 mmol) en agua (12 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se filtró para proporcionar 4,71 g (68 % de rendimiento) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,98 (s, 3H); 6,85 (s, 1H); 7,28 (dd, J = 8,53, 1,7 Hz, 1H); 7,40 (s, 2H); 7,48 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

25 Ejemplo 165D

5-(4-amino-3-metoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 165C por el Ejemplo 1C en los Ejemplos 1D-1E. MS(ESI(+)) m/e 273 (M+H)⁺.

Ejemplo 165E

N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metoxifenil]-N'-(3-clorofenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 165D e isocianato de 3-clorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 426,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,94 (s, 3H); 7,02 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H); 7,03 (ddd, J = 7,8, 2,0, 1,3 Hz, 1H); 7,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,24 (ddd, J = 8,3, 2,0, 1,3 Hz, 1H); 7,32 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,47 (s, 1H); 7,75 (t, J = 2,0 Hz, 1H); 8,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,44 (s, 1H); 9,59 (s, 1H).

Ejemplo 166

N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metoxifenil]-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 165D e isocianato de 3-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 460,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,94 (s, 3H); 7,02 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 7,31-7,35 (m, 1H); 7,47 (s, 1H); 7,53-7,56 (m, 2H); 8,05 (s, 1H); 8,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,46 (s, 1H); 9,75 (s, 1H).

50 Ejemplo 167

N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metoxifenil]-N'-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 165D e isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 478,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,94 (s, 3H); 7,02 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 7,39 (m, 1H); 7,51 (m, 2H); 8,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,68 (dd, J = 7,1, 2,0 Hz, 1H); 9,08 (s, 1H); 9,65 (d, J = 2,7 Hz, 1H).

60 Ejemplo 168

N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metoxifenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 165D e isocianato de 2-fluoro-5-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 424,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 6,78-6,83 (m, 1H); 7,01 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H); 7,07-7,15 (m, 2H);

7,47 (s, 1H); 8,02 (dd, $J = 8,1, 2,0$ Hz, 1H); 8,28 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,92 (s, 1H); 9,24 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

Ejemplo 169

5 N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metoxifenil]-N'-(4-cloro-3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 165D e isocianato de 4-cloro-3-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 440,0 ($M+H^+$); RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,27 (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 7,01 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz, 1H); 7,13 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 7,16 (dd, $J = 8,1, 2,0$ Hz, 1H); 7,26 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,46 (s, 1H); 7,73 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 8,26 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,39 (s, 1H); 9,47 (s, 1H).

Ejemplo 170

15 N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metoxifenil]-N'-(4-bromo-3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 165D e isocianato de 4-bromo-3-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 483,9, 485,9, ($M+H^+$); RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,33 (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 7,01 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz, 1H); 7,13 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H); 7,26 (dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz, 1H); 7,45-7,48 (m, 3H); 8,27 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,41 (s, 1H); 9,45 (s, 1H).

Ejemplo 171

25 N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metoxifenil]-N'-(4-cloro-3-metoxifenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 165D e isocianato de 4-cloro-3-metoxifenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 456,0 ($M+H^+$); RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,82 (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 7,01 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz, 1H); 7,10 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,13 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H); 7,24 (dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz, 1H); 7,46 (s, 1H); 7,69 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 8,26 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 8,34 (s ap, 2H); 9,36 (s, 1H).

Ejemplo 172

35 N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metoxifenil]-N'-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 165D e isocianato de 3-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 406,1 ($M+H^+$); RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H); 3,94 (s, 3H); 6,80 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,01 (dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 1H); 7,12 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H); 7,17 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,24 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,46 (s, 1H); 8,29 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 9,31 (s, 1H).

Ejemplo 173

45 N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

Ejemplo 173A

50 5-(4-amino-3-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó por sustitución de 1-(3-fluorofenil)propan-1-ona por 1-(3-clorofenil)propan-1-ona en los Ejemplos 143A-C. MS(ESI(+)) m/e 261 ($M+H^+$).

Ejemplo 173B

55 N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 173A e isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 466,0 ($M+H^+$); RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,27 (dd, $J = 8,7, 1,5$ Hz, 1H); 7,40-7,45 (m, 2H); 7,51 (s, 1H); 7,53 (dd, $J = 10,5, 9,2$ Hz, 1H); 8,33 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,66 (dd, $J = 7,1, 2,4$ Hz, 1H); 9,33 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H); 9,45 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

Ejemplo 174

65 N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 173A e isocianato de 3-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 447,9 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,26 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H); 7,34-7,37 (m, 1H); 7,41 (dd, J = 12,2, 2,0 Hz, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,54-7,58 (m, 2H); 8,06 (s, 1H); 8,29 (t, J = 8,3 Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,81 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 9,47 (s, 1H).

5

Ejemplo 175

N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil]-N'-(3-metilfenil)urea

10 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 173A e isocianato de 3-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 394,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,30 (s, 3H); 6,83 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 7,18 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,23-7,27 (m, 2H); 7,32 (s a, 1H); 7,39 (dd, J = 12,0, 1,9 Hz, 1H); 7,49 (s, 1H); 8,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,70 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 9,06 (s, 1H).

15 Ejemplo 176

N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-clorofenil]-N'-(3-metilfenil)urea

Ejemplo 176A

2-amino-4-(3-clorofenil)-3-tiofenocarbonitrilo

El producto deseado se preparó por sustitución de 1-(3-clorofenil)etanona por el Ejemplo 165A en los Ejemplos 165B-C. MS (ESI(+)) m/e 233 (M-H)⁻.

25

Ejemplo 176B

5-(3-clorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

30 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 176A por el Ejemplo 1C en el Ejemplo 1D.

Ejemplo 176C

5-(4-amino-3-clorofenil)tieno[2,3-c]pirimidin-4-amina

35 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 176B por el Ejemplo 143A en los Ejemplos 143B y 143C.

Ejemplo 176D

40

N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-clorofenil]-N'-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 176C e isocianato de 3-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 409,9 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,30 (s, 3H); 6,83 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 7,19 (t ap, J = 7,6 Hz, 1H); 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,39 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,44 (s, 1H); 9,43 (s, 1H).

45

Ejemplo 177

50

N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-clorofenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 176C e isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 481,9 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,42 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H); 7,41-7,45 (m, 1H); 7,50-7,57 (m, 2H); 7,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,66 (dd, J = 7,6, 2,2 Hz, 1H); 9,08 (s, 1H); 9,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

55

Ejemplo 178

60

N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-clorofenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 176C e isocianato de 3-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 463,9 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,34-7,38 (m, 1H); 7,41 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H); 7,53 (s, 1H); 7,55-7,59 (m, 2H); 7,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,06 (s, 1H); 8,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,54 (s, 1H); 9,83 (s, 1H).

65

Ejemplo 179N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-metilbutil)urea

- 5 Una solución a 0 °C del Ejemplo 58D (150 mg, 0,62 mmol) en THF (5 ml) se trató con trietilamina (0,09 ml) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (137 mg, 0,68 mmol), se agitó a 0 °C durante 1 hora, se trató con 3-metilbutilamina (0,145 ml, 1,2 mmol) y trietilamina (0,09 ml), se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, 7 µm de tamaño de partícula) usando un gradiente de 10 % a 100 % de acetonitrilo:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (10 minutos de tiempo de proceso) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 24 mg (11 % de rendimiento) del producto deseado. MS (ESI(+)) m/e 356,0 ($M+H^+$); RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 6H); 1,34 (c, J = 6,9 Hz, 2H); 1,57-1,66 (m, 1H); 3,12 (c, J = 6,4 Hz, 2H); 6,16 (t, J = 5,8 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,39 (s, 1H); 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 8,33 (s, 1H); 8,60 (s, 1H).
- 10

Ejemplo 180N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(2-etilbutil)urea

- El producto deseado se preparó por sustitución de 2-etilbutilamina por 3-metilbutilamina en el Ejemplo 179. MS (ESI(+)) m/e 370,0 ($M+H^+$); RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,81-0,90 (m, 6H); 1,25-1,33 (m, 5H); 3,07 (t, J = 5,7 Hz, 2H); 6,19 (t, J = 5,7 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,39 (s, 1H); 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 8,33 (s, 1H); 8,60 (s, 1H).

Ejemplo 181N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-fluorofenil]-N'-(3-metilfenil)ureaEjemplo 181A5-(4-amino-2-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

- 30 El producto deseado se preparó por sustitución de cloruro de 2-fluoro-4-nitrobenzoilo por cloruro de 3-metoxi-4-nitrobenzoilo en los Ejemplos 165A-D. MS (ESI(+)) m/e 260,9 ($M+H^+$).

Ejemplo 181BN-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-fluorofenil]-N'-(3-metilfenil)urea

- El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 181A e isocianato de 3-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 394,0 ($M+H^+$); RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,29 (s, 3H); 6,82 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,18 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,25 (d, J = 10,0 Hz, 1H); 7,27 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,37 (t, J = 8,4 Hz, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,66 (dd, J = 12,6, 2,0 Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,75 (s, 1H); 9,09 (s, 1H).

Ejemplo 182N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-fluorofenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

- El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 181A e isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 466,0 ($M+H^+$); RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,28 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H); 7,40 (t, J = 8,4 Hz, 1H); 7,40-7,43 (m, 1H); 7,50 (d, J = 10,6 Hz, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,66 (dd, J = 12,2, 1,9 Hz, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,58 (dd, J = 7,5, 2,2 Hz, 1H); 9,04 (s, 1H); 9,57 (s, 1H).

Ejemplo 183N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-fluorofenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

- El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 181A e isocianato de 3-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 448,0 ($M+H^+$); RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,31 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,38 (t, J = 8,4 Hz, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,53 (t, J = 8,1 Hz, 1H); 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,65 (dd, J = 12,3, 2,0 Hz, 1H); 8,01 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 9,20 (s, 1H); 9,22 (s, 1H).

Ejemplo 184N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-fluorofenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 181A e isocianato de 2-fluoro-5-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 412,0 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,27 (s, 3H); 6,83 (ddd, J = 8,4, 4,7, 1,6 Hz, 1H); 7,11 (dd, J = 11,4, 8,3 Hz, 1H); 7,24 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H); 7,37 (t, J = 8,5 Hz, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,66 (dd, J = 12,3, 2,0 Hz, 1H); 7,94 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,62 (s, 1H); 9,47 (s, 1H).

Ejemplo 185

N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-fluorofenil]-N'-(3-clorofenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 181A e isocianato de 3-clorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(-)) m/e 412,0 ($M-H$)⁻; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,04 (td, J = 4,4, 2,2 Hz, 1H); 7,28-7,33 (m, 3H); 7,37 (t, J = 8,4 Hz, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,64 (dd, J = 12,3, 2,0 Hz, 1H); 7,71 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 9,06 (s, 1H); 9,20 (s, 1H).

Ejemplo 186

N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-fluorofenil]-N'-(3,5-dimetilfenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 181A e isocianato de 3,5-dimetilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 408,0 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,23 (s, 6H); 6,64 (s, 1H); 7,08 (s, 2H); 7,25 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H); 7,36 (t, J = 8,4 Hz, 1H); 7,50 (s, 1H); 7,65 (dd, J = 12,5, 2,2 Hz, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,67 (s, 1H); 9,08 (s, 1H).

Ejemplo 187

N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-fluorofenil]-N'-(4-cloro-3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 181A e isocianato de 4-cloro-3-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(-)) m/e 426,0 ($M-H$)⁻; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,27 (s, 3H); 7,23 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H); 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,29 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H); 7,38 (t, J = 8,4 Hz, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,64 (dd, J = 12,2, 1,9 Hz, 1H); 7,70 (d, J = 1,9 Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,97 (s, 1H); 9,19 (s, 1H).

Ejemplo 188

N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-fluorofenil]-N'-(3-cianofenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 181A e isocianato de 3-cianofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(-)) m/e 403,0 ($M-H$)⁻; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,32 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H); 7,40 (t, J = 8,4 Hz, 1H); 7,45 (ddd, J = 7,6, 1,3, 1,1 Hz, 1H); 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,53 (s, 1H); 7,65 (dd, J = 12,3, 2,0 Hz, 1H); 7,71 (ddd, J = 8,1, 2,2, 0,9 Hz, 1H); 7,99 (s, 1H); 8,34 (s, 1H); 9,19 (s, 1H); 9,28 (s, 1H).

Ejemplo 189

N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(2-metilbencil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución de 2-metilbencilamina por 3-metilbutilamina en el Ejemplo 179. MS (ESI(+)) m/e 390,0 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,31 (s, 3H); 4,30 (d, J = 5,4 Hz, 2H); 6,58 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 7,17-7,19 (m, 3H); 7,25-7,29 (m, 1H); 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,39 (s, 1H); 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,33 (s, 1H); 8,73 (s, 1H).

Ejemplo 190

N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-butilurea

El producto deseado se preparó por sustitución de butilamina por 3-metilbutilamina en el Ejemplo 179. MS (ESI (+)) m/e 342,0 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,90 (t, J = 7,1 Hz, 3H); 1,26-1,47 (m, 4H); 3,10 (c, J = 6,4 Hz, 2H); 6,20 (t, J = 5,3 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,43 (s, 1H); 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 8,36 (s, 1H); 8,61 (s, 1H).

Ejemplo 191

N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(2-metilbutil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución de 2-metilutilamina por 3-metilutilamina en el Ejemplo 179. MS (ESI(+)) m/e 356,0 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,87 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,88 (t, J = 7,8 Hz, 3H); 1,05-1,19 (m, 1H); 1,32-1,57 (m, 2H); 2,89-2,98 (m, 1H); 3,01-3,10 (m, 1H); 6,23 (t, J = 5,9 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,39 (s, 1H); 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,32 (s, 1H); 8,60 (s, 1H).

5

Ejemplo 192N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(2-metoxi-1-metiletil)urea

10 El producto deseado se preparó por sustitución de 1-metil-2-metoxietilamina por 3-metilutilamina en el Ejemplo 179. MS (ESI(+)) m/e 358,0 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,10 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 3,25-3,37 (m, 2H); 3,30 (s, 3H); 3,82-3,90 (m, 1H); 6,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,40 (s, 1H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,34 (s, 1H); 8,65 (s, 1H).

15 Ejemplo 193N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-metilbencil)urea

20 El producto deseado se preparó por sustitución de 3-metilbencilamina por 3-metilutilamina en el Ejemplo 179. MS (ESI(+)) m/e 390,0 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,30 (s, 3H); 4,28 (d, J = 5,8 Hz, 2H); 6,67 (t, J = 6,1 Hz, 1H); 7,05-7,13 (m, 3H); 7,23 (t, J = 7,3 Hz, 1H); 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,42 (s, 1H); 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 8,35 (s, 1H); 8,77 (s, 1H).

25 Ejemplo 194N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-[4-(dimetilamino)fenil]urea

30 El producto deseado se preparó en forma de la sal de TFA por sustitución de 4-N,N-dimetilanilina por 3-metilutilamina en el Ejemplo 179. MS (ESI(+)) m/e 405,0 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,84 (s, 6H); 6,71 (d, J = 9,2 Hz, 2H); 7,27 (d, J = 9,2 Hz, 2H); 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,42 (s, 1H); 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 8,33 (s, 1H); 8,37 (s, 1H); 8,74 (s, 1H).

Ejemplo 195N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-hidroxifenil)urea

35 El producto deseado se preparó en forma de la sal de TFA por sustitución de 3-hidroxianilina por 3-metilutilamina en el Ejemplo 179. MS (ESI(+)) m/e 378,0 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,39 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1H); 6,81 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H); 7,00-7,08 (m, 2H); 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,47 (s, 1H); 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,38 (s, 1H); 8,65 (s, 1H); 8,83 (s, 1H); 9,34 (s, 1H).

40 Ejemplo 196N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-isobutilurea

45 El producto deseado se preparó por sustitución de 2-metilpropilamina por 3-metilutilamina en el Ejemplo 179. MS (ESI(+)) m/e 342,0 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,88 (d, J = 6,4 Hz, 6H); 1,66-1,75 (m, 1H); 2,94 (t ap, J = 6,3 Hz, 2H); 6,26 (t, J = 5,9 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,44 (s, 1H); 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,38 (s, 1H); 8,62 (s, 1H).

50 Ejemplo 197N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-clorofenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea55 Ejemplo 197A2-amino-4-(2-cloro-4-nitrofenil)-3-tiofenocarbonitrilo

60 El producto deseado se preparó por sustitución de cloruro de 2-cloro-4-nitrobenzoilo por cloruro de 3-metoxi-4-nitrobenzoilo en los Ejemplos 165A-C. MS (ESI(+)) m/e 277,9 ($M+H$)⁺.

65 Ejemplo 197B5-(2-cloro-4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

Una suspensión del Ejemplo 197A (3,95 g, 141,1 mmol) en ortoformiato de trietilo (50 ml) se trató con sulfato de amonio (186 mg, 1,4 mmol), se calentó a reflujo durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se trató con amoníaco 2 M en etanol (100 ml), se agitó durante 2 horas, y se filtró. La torta del filtro (2,6 g) se suspendió en o-diclorobenceno (30 ml) y se calentó a reflujo hasta que se disolvió todo el material (aproximadamente 2 horas). La solución se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta del filtro se secó para proporcionar 2,14 g del producto deseado. MS (ESI(+)) m/e 306,9, 308,9 ($M+H^+$).

Ejemplo 197C

10 5-(4-amino-2-clorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 197B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E. MS (ESI(+)) m/e 277, 279 ($M+H^+$).

15 Ejemplo 197D

N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-clorofenil]-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 197C e isocianato de 3-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 20 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 463,9, 465,9 ($M+H^+$); RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,35 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,47 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H); 7,49 (s, 1H); 7,54 (t, J = 8,1 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,91 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 8,03 (s a, 1H); 8,34 (s, 1H); 9,20 (s, 1H); 9,22 (s, 1H).

25 Ejemplo 198

N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-clorofenil]-N'-(3-clorofenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 197C e isocianato de 3-clorofenilo por el Ejemplo 30 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 429,9, 431,9 ($M+H^+$), RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,04-7,07 (m, 1H); 7,31-7,33 (m, 2H); 7,42-7,44 (m, 2H); 7,49 (s, 1H); 7,72 (dd, J = 2,7, 1,7 Hz, 1H); 7,90 (d, J = 1,0 Hz, 1H); 8,33 (s, 1H); 9,05 (s, 1H); 9,16 (s, 1H).

35 Ejemplo 199

N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-clorofenil]-N'-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 197C e isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 40 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 481,9, 483,9 ($M+H^+$); RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,40-7,47 (m, 3H); 7,50 (s, 1H); 7,51-7,58 (m, 1H); 7,92 (d, J = 1,4 Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,59 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H); 9,03 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 9,52 (s, 1H).

Ejemplo 200

45 N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-clorofenil]-N'-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 197C e isocianato de 3-metilfenilo por el Ejemplo 50 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 409,9, 411,9 ($M+H^+$); RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H); 6,82 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,18 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,23-7,26 (m, 1H); 7,31-7,34 (s a, 1H); 7,41-7,42 (m, 2H); 7,49 (s, 1H); 7,91 (s a, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,75 (s, 1H); 9,05 (s, 1H).

Ejemplo 201

55 N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-metoxifenil]-N'-(3-metilfenil)urea

Ejemplo 201A

5-(4-amino-2-metoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

60 El producto deseado se preparó por sustitución de cloruro de 2-metoxi-4-nitrobenzoilo por cloruro de 3-metoxi-4-nitrobenzoilo en los Ejemplos 165A-D. MS (ESI(+)) m/e 273 ($M+H^+$).

Ejemplo 201B

65 N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-metoxifenil]-N'-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 201A e isocianato de 3-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. El producto se purificó por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 179 para proporcionar la sal de trifluoroacetato. MS (ESI(+)) m/e 406,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 6,81 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 7,05 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H); 7,14-7,25 (m, 3H); 7,34 (s, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,36 (s, 1H); 8,67 (s, 1H); 8,93 (s, 1H).

Ejemplo 202

N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-metoxifenil]-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 201A e isocianato de 3-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 460,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,72 (s, 3H); 7,08 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H); 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,32-7,35 (m, 2H); 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,04 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 9,05 (s, 1H); 9,12 (s, 1H).

Ejemplo 203

N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-metoxifenil]-N'-(3-clorofenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 201A e isocianato de 3-clorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 425,9 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,72 (s, 3H); 7,04 (dt, J = 6,7, 2,0 Hz, 1H); 7,07 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H); 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,27-7,35 (m, 2H); 7,39 (s, 1H); 7,49 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 7,75 (t, J = 2,0 Hz, 1H); 8,36 (s, 1H); 9,00 (s, 1H); 9,06 (s, 1H).

Ejemplo 204

N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-metoxifenil]-N'-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 201A e isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 478,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,74 (s, 3H); 7,06 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H); 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,42 (ddd, J = 8,5, 4,4, 2,4 Hz, 1H); 7,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,52 (dd, J = 10,5, 8,8 Hz, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,62 (dd, J = 7,3, 2,2 Hz, 1H); 8,96 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 9,43 (s, 1H).

Ejemplo 205

N-[5-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-N'-(3-metilfenil)urea

Ejemplo 205A

5-(6-cloro-3-piridinil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó por sustitución de cloruro de 6-cloronicotinoílo por cloruro de 3-metoxi-4-nitrobenzoílo en los Ejemplos 197A-B. MS (ESI(+)) m/e 263 (M+H)⁺.

Ejemplo 205B

5-(6-amino-3-piridinil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

Una solución del Ejemplo 205A (1,64 g, 6,25 mmol) en dioxano (75 ml) y NH₄OH (75 ml) se calentó a 175 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2,5 días. La solución en bruto se filtró y el filtrado se concentró en una corriente de nitrógeno. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con 3 a 5 % de metanol/diclorometano para proporcionar 0,69 g (45 % de rendimiento) del Ejemplo 205B en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI(+)) m/e 244 (M+H)⁺.

Ejemplo 205C

N-[5-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-N'-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 205B e isocianato de 3-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 377,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,30 (s, 3H); 6,85 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,20 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,54 (s, 1H); 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,83 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 9,60 (s, 1H); 10,42 (s, 1H).

Ejemplo 206N-[4-[4-amino-6-(3-hidroxipropil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

5 El producto deseado se preparó por sustitución de *terc*-butil(4-yodobutoxi)dimetilsilano) por *terc*-butil(3-yodo-propoxi)dimetilsilano) en los Ejemplos 104A-D. MS (ESI(+)) m/e 434 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,70 (m, 2H); 2,29 (s, 3H); 2,68 (m, J = 6,27 Hz, 2H); 3,37 (t, J = 6,27 Hz, 2H); 6,81 (d, J = 7,80 Hz, 1H); 7,17 (t, J = 7,63 Hz, 1H); 7,23-7,33 (m, 4H); 7,62 (d, J = 8,81 Hz, 2H); 8,27 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 8,90 (s, 1H).

10 Ejemplo 207N-[4-[4-amino-6-(3-hidroxipropil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea

15 El producto deseado se preparó por sustitución de *terc*-butil(4-yodobutoxi)dimetilsilano) e isocianato de 3-trifluorometilfenilo por *terc*-butil(3-yodopropoxi)dimetilsilano) e isocianato de 3-metilfenilo, respectivamente, en los Ejemplos 104A-D. MS (ESI(+)) m/e 488 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,70 (m, 2H); 2,68 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 3,37 (c, J = 6,0 Hz, 2H); 4,48 (t, J = 5,09 Hz, 1H); 7,32 (m, 3H); 7,29-7,35 (t, J = 7,97 Hz, 1H); 7,58-7,67 (m, 3H); 8,03 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 9,03 (s, 1H); 9,15 (s, 1H).

20 Ejemplo 208N-[4-[4-amino-6-(3-hidroxipropil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-(3-clorofenil)urea

25 El producto deseado se preparó por sustitución de *terc*-butil(4-yodobutoxi)dimetilsilano) e isocianato de 3-clorometilfenilo por *terc*-butil(3-yodopropoxi)dimetilsilano) e isocianato de 3-metilfenilo respectivamente, en los Ejemplos 104A-D. MS (ESI(+)) m/e 454 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,71 (m, 2H); 2,68 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 3,37 (m, 1H); 4,48 (t, J = 6,0 Hz, 1H); 7,04 (m, 1H); 7,31 (m, 4H); 7,63 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,73 (t, J = 1,86 Hz, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,98 (s, 2H).

30 Ejemplo 209N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-fluorofenil)urea

35 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 58D e isocianato de 3-fluorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 380 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,80 (m, 1H); 7,14 (m, J = 7,29, 1H); 7,32 (m, 1H); 7,40 (m, 3H); 7,51 (m, 1H); 7,60 (m, 2H); 8,34 (s, 1H); 8,96 (s, 1H); 8,99 (s, 1H).

40 Ejemplo 210N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-cianofenil)urea

45 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 58D e isocianato de 3-cianofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 3878 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,38-7,47 (m, 3H); 7,51 (t, J = 7,80 Hz, 2H); 7,62 (d, J = 8,82 Hz, 2H); 7,71 (m, 1H); 7,99 (s, 1H); 8,34 (s, 1H); 9,06 (s, 1H); 9,10 (s, 1H).

Ejemplo 21150 N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3,5-dimetilfenil)urea

55 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 58D e isocianato de 3,5-dimetilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 390 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,63 (s, 1H); 7,09 (s, 2H); 7,39 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,43 (s, 1H); 7,60 (d, J = 8,82 Hz, 2H); 8,34 (s, 1H); 8,58 (s, 1H); 8,84 (s, 1H).

Ejemplo 212N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-bromofenil)urea

60 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 58D e isocianato de 3-bromofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 440, 442 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,17 (d, J = 7,80 Hz, 1H); 7,25 (t, J = 7,80 Hz, 1H); 7,34 (m, 1H); 7,40 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,44 (s, 1H); 7,61 (d, J = 8,82 Hz, 2H); 7,87 (t, J = 1,87 Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,95 (s, 1H); 8,97 (s, 1H).

65

Ejemplo 213N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3,4-dimetilfenil)urea

- 5 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 58D e isocianato de 3,4-dimetilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 390 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,16 (s, 3H); 2,20 (s, 3H); 7,03 (d, J = 8,14 Hz, 1H); 7,18 (m, 1H); 7,24 (s, 1H); 7,38 (d, J = 8,81 Hz, 2H); 7,43 (s, 1H); 7,60 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 8,34 (s, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,82 (s, 1H).

10 Ejemplo 214N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-2,3-dihidro-1H-inden-5-ilurea

- 15 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 58D y 5-isocianatoindano por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 402 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,00 (m, 2H); 2,82 (m, 4H); 7,14 (m, 2H); 7,38 (d, J = 8,82 Hz, 2H); 7,40 (s, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,60 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 8,34 (s, 1H); 8,60 (s, 1H); 8,83 (s, 1H).

20 Ejemplo 215N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(4-bromo-3-metilfenil)urea

- 25 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 58D e isocianato de 4-bromo-3-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 454, 456 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,32 (s, 3H); 7,28 (m, 1H); 7,39 (d, J = 8,82 Hz, 2H); 7,43 (s, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,61 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 8,34 (s, 1H); 8,81 (s, 1H); 8,92 (s, 1H).

Ejemplo 21630 N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(4-fluorofenil)urea

- El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 58D e isocianato de 4-fluorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 380 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,13 (t, J = 8,81 Hz, 2H); 7,39 (d, J = 8,81 Hz, 2H); 7,43 (s, 1H); 7,48 (m, J = 9,15, 5,09 Hz, 2H); 7,60 (d, J = 8,81 Hz, 2H); 8,34 (s, 1H); 8,78 (s, 1H); 8,88 (s, 1H).

Ejemplo 217N-[4-(4-amino-6-bromotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(4-fluorofenil)urea

- 40 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 61B e isocianato de 4-fluorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 458, 460 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,14 (t, J = 8,82 Hz, 2H); 7,36 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,49 (dd, J = 8,99, 4,92 Hz, 2H); 7,65 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 8,33 (s, 1H); 8,81 (s, 1H); 8,94 (s, 1H).

45 Ejemplo 218N-[4-(4-amino-6-bromotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-fluorofenil)urea

- 50 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 61B e isocianato de 3-fluorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 458, 460 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,81 (m, 1H); 7,15 (d, J = 7,80 Hz, 1H); 7,34 (m, 3H); 7,51 (d, J = 11,87 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 8,33 (s, 1H); 9,02 (s, 2H).

55 Ejemplo 219N-[4-(4-amino-6-bromotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-cianofenil)urea

- 60 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 61B e isocianato de 3-cianofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 465, 467 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,38 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,45 (d, J = 7,80 Hz, 1H); 7,52 (t, J = 7,80 Hz, 1H); 7,67 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,71 (d, J = 8,82 Hz, 1H); 8,00 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 9,12 (s, 1H); 9,14 (s, 1H).

Ejemplo 220N-[4-(4-amino-6-bromotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3,5-dimetilfenil)urea

5 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 61B e isocianato de 3,5-dimetilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 468, 470 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,24 (s, 6H); 6,64 (s, 1H); 7,09 (s, 2H); 7,35 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,65 (d, J = 8,82 Hz, 2H); 8,33 (s, 1H); 8,61 (s, 1H); 8,90 (s, 1H).

10 Ejemplo 221N-[4-(4-amino-6-bromotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-bromofenil)urea

15 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 61B e isocianato de 3-bromofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 520 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,17 (d, J = 7,80 Hz, 1H); 7,26 (t, J = 7,97 Hz, 1H); 7,34 (d, J = 7,80 Hz, 1H); 7,37 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,66 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,88 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,99 (s, 1H); 9,03 (s, 1H).

20 Ejemplo 222N-[4-(4-amino-6-bromotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3,4-dimetilfenil)urea

25 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 61B e isocianato de 3,4-dimetilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 466, 468 (M+M)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,16 (s, 3H); 2,20 (s, 3H); 7,04 (d, J = 8,48 Hz, 1H); 7,19 (d, J = 10,17 Hz, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,34 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,64 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 8,32 (s, 1H); 8,58 (s, 1H); 8,88 (s, 1H).

Ejemplo 22330 N-[4-(4-amino-6-bromotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 61B e isocianato de 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 526, 528 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,37 (d, J = 8,82 Hz, 2H); 7,46 (t, J = 9,83 Hz, 1H); 7,66 (m, 3H); 8,03 (dd, J = 6,44, 2,71 Hz, 1H); 8,33 (s, 1H); 9,08 (s, 1H); 9,15 (s, 1H).

Ejemplo 224N-[4-(4-amino-6-bromotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(4-bromo-3-metilfenil)urea

40 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 61B e isocianato de 4-bromo-3-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 534 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,32 (d, J = 5,09 Hz, 3H); 7,28 (dd, J = 8,48, 2,71 Hz, 1H); 7,36 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,47 (m, 2H); 7,65 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 8,33 (s, 1H); 8,85 (s, 1H); 8,98 (s, 1H).

45 Ejemplo 225N-[4-(4-amino-6-(4-piridinilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-cianofenil)urea

50 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 14B e isocianato de 3-cianofenilo por el Ejemplo 1A e isocianato de fenilo, respectivamente, en los Ejemplos 1B-1F. MS (ESI(+)) m/e 478 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,04 (s, 2H); 7,28-7,33 (m, 1H); 7,37-7,40 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,42-7,46 (td, 1H, J = 1,2, 9 Hz); 7,49-7,56 (m, 2H); 7,65-7,67 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 7,68-7,72 (m, 1H); 7,99-7,80 (t, 1H, J = 1,8 Hz); 8,27 (s, 1H); 8,33-8,34 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 8,41-8,44 (dd, 1H, J = 1,5, 4,8 Hz); 9,09 (s, 1H); 9,12 (s, 1H).

55 Ejemplo 226N-[4-(4-amino-6-(3-pirimidinilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-bromofenil)urea

60 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 115A e isocianato de 3-bromofenilo por el Ejemplo 1A e isocianato de fenilo, respectivamente, en los Ejemplos 1B-1F. MS (ESI(+)) m/e 531, 533 (M+M)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,04 (s, 2H); 7,15-7,35 (m, 4H); 7,36-7,39 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 7,52-7,56 (td, 1H, J = 2,4, 7,5 Hz); 7,64-7,67 (d, 2H, J = 9 Hz); 7,87-7,88 (t, 1H, J = 2,1 Hz); 8,27 (s, 1H); 8,34-8,35 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 8,41-8,44 (dd, 1H, J = 1,8, 4,8 Hz); 8,97 (s, 1H); 8,99 (s, 1H).

65

Ejemplo 227N-[4-[4-amino-6-(3-piridinilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-(3-etilfenil)urea

- 5 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 115A e isocianato de 3-etilfenilo por el Ejemplo 1A e isocianato de fenilo, respectivamente, en los Ejemplos 1B-1F. MS(ESI(+)) m/e 481 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,16-1,21 (t, 3H, J = 7,5 Hz); 2,55-2,62 (c, 2H, J = 7,5 Hz); 4,04 (s, 2H); 6,83-6,86 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,17-7,22 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 7,26-7,38 (m, 5H); 7,53-7,56 (td, 1H, J = 1,5, 8,1 Hz); 7,63-7,66 (d, 2H, J = 9 Hz); 8,27 (s, 1H); 8,34-8,35 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 8,42-8,44 (dd, 1H, J = 1,8, 4,8 Hz); 8,70 (s, 1H); 8,9 (s, 1H).

10

Ejemplo 228N-[4-[4-amino-6-(3-piridinilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

- 15 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 115A e isocianato de 5-metil-2-fluorofenilo por el Ejemplo 1A e isocianato de fenilo, respectivamente, en los Ejemplos 1B-1F. MS(ESI(+)) m/e 485 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 3H); 4,04 (s, 2H); 6,79-6,85 (m 1H); 7,08-7,15 (dd, 1H, J = 8,4, 11,7 Hz); 7,30-7,34 (dd, 1H, J = 4,5, 7,2 Hz); 7,36-7,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,53-7,57 (td, 1H, J = 1,8, 7,8 Hz); 7,63-7,66 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 7,97-8,01 (dd, 1H, J = 2,1, 7,8 Hz); 8,27 (s, 1H); 8,34-8,35 (d, 1H, J = 1,8 Hz); 8,42-8,44 (dd, 1H, J = 1,5, 4,8 Hz); 8,56-8,57 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 9,30 (s, 1H).

20

Ejemplo 229N-[4-[4-amino-6-(2-hidroxietil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

25

Ejemplo 229AN-[4-[4-amino-6-(2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi)etil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

- 30 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 104B e isocianato de 5-trifluorometil-2-fluorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 229BN-[4-[4-amino-6-(2-hidroxietil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

- 35 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 229A por el Ejemplo 104C en el Ejemplo 104D. MS (ESI(+)) m/e 492 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,74-2,79 (t, 2H, J = 6,6 Hz); 3,54-3,60 (c, 2H, J = 6,6 Hz); 4,87-4,91 (t, 1H, J = 5,4 Hz); 7,33-7,36 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 7,38-7,44 (m, 1H); 7,49-7,55 (m, 1H); 7,63-7,66 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 8,27 (s, 1H); 8,62-8,65 (dd, 1H, J = 1,8, 6,9 Hz); 8,98-8,99 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 9,39 (s, 1H).

40

Ejemplo 230N-[4-[4-amino-6-(2-hidroxietil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-(3-etilfenil)urea

45

Ejemplo 230AN-[4-[4-amino-6-(2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi)etil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-(3-etilfenil)urea

- 50 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 104B e isocianato de 3-etilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 230BN-[4-[4-amino-6-(2-hidroxietil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-(3-etilfenil)urea

- 55 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 230A por el Ejemplo 104C en el Ejemplo 104D. MS (ESI(+)) m/e 434 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,16-1,21 (t, 3H, J = 7,8 Hz); 2,55-2,62 (c, 2H, J = 7,8 Hz); 2,75-2,79 (t, 2H, J = 6,3 Hz); 3,54-3,58 (c, 2H, J = 5,4 Hz); 4,85-4,89 (t, 1H, J = 5,7 Hz); 6,83-6,85 (d, 1H, J = 7,2 Hz); 7,17-7,22 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 7,26-7,34 (m, 4H,); 7,61-7,64 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 8,26 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 8,86 (s, 1H).

60

Ejemplo 231N-[4-[4-amino-6-(2-hidroxietil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-(3-cianofenil)urea

65

ES 2 453 190 T3

Ejemplo 231A

N-[4-[4-amino-6-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]ethyl)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-(3-cianofenil)urea

- 5 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 104B e isocianato de 3-cianofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 231B

N-[4-[4-amino-6-(2-hidroxietil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-(3-cianofenil)urea

- El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 231 A por el Ejemplo 104C en el Ejemplo 104D. MS (ESI (+)) m/e 431 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,75-2,79 (t, 2H, J = 6,9 Hz); 3,54-3,60 (c, 2H, J = 5,1 Hz); 4,86-4,89 (t, 1H, J = 5,1 Hz); 7,32-7,35 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 7,42-7,46 (td, 1H, J = 1,2, 7,5 Hz); 7,49-7,54 (t, 1H, J = 7,8 Hz); 7,62-7,65 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,69-7,73 (td, 1H, J = 1,2, 8,1 Hz); 7,99-8,00 (t, 1H, J = 1,8 Hz); 8,27 (s, 1H); 9,07 (s, 1H); 9,12 (s, 1H).

Ejemplo 232

N-[4-[4-amino-6-(2-hidroxietil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-(3-bromofenil)urea

Ejemplo 232A

N-[4-[4-amino-6-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]ethyl)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-(3-bromofenil)urea

- 25 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 104B e isocianato de 3-bromofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 232B

N-[4-[4-amino-6-(2-hidroxietil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-(3-bromofenil)urea

- 30 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 232A por el Ejemplo 104C en el Ejemplo 104D. MS (ESI(+)) m/e 484, 486 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,74-2,79 (t, 2H, J = 6,3 Hz); 3,54-3,59 (t, 2H, J = 6,0 Hz); 4,81-4,90 (a, 1H); 7,15-7,18 (m, 1H); 7,23-7,28 (t, 1H, J = 7,8 Hz); 7,31-7,36 (m, 3H); 7,61-7,64 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 7,87-7,88 (t, 1H, J = 1,8 Hz); 8,27 (s, 1H); 8,96 (s, 1H); 8,98 (s, 1H).

Ejemplo 233

N-[4-[4-amino-6-(2-metoxietil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-(3-cianofenil)urea

- 40 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 108 e isocianato de 3-cianofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 445 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,83-2,87 (t, 2H, J = 6,3 Hz); 3,22 (s, 3H); 3,47-3,52 (t, 2H, J = 6,3 Hz); 7,32-7,35 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 7,43-7,46 (td, 1H, J = 1,2, 7,8 Hz); 7,49-7,54 (t, 1H, J = 7,8 Hz); 7,63-7,66 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 7,68-7,73 (m, 1H); 7,99-8,00 (t, 1H, J = 1,8 Hz); 8,27 (s, 1H); 9,08 (s, 1H); 9,12 (s, 1H).

Ejemplo 234

N-[4-[4-amino-6-(2-metoxietil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-(3-etilfenil)urea

- 50 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 108 e isocianato de 3-etilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 448 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,16-1,21 (t, 3H, J = 7,5 Hz); 2,55-2,62 (c, 2H, J = 7,5 Hz); 2,83-2,87 (t, 2H, J = 6,0 Hz); 3,22 (s, 3H); 3,48-3,52 (t, 2H, J = 6,6 Hz); 6,83-6,86 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,17-7,22 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 7,26-7,34 (m, 4H); 7,61-7,64 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 8,27 (s, 1H); 8,70 (s, 1H); 8,75 (s, 1H).

Ejemplo 235

N-[4-[4-amino-6-(2-metoxietil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-(3-bromofenil)urea

- 60 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 108 e isocianato de 3-bromofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 498, 500 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,83-2,87 (t, 2H, J = 6 Hz); 3,22 (s, 3H); 3,47-3,52 (t, 2H, J = 6,3 Hz); 7,15-7,19 (td; 1H, J = 1,5, 8,1 Hz); 7,23-7,28 (t, 1H, J = 7,8 Hz); 7,31-7,36 (m, 3H); 7,62-7,65 (d, 2H, J = 9 Hz); 7,87-7,88 (t, 1H, J = 1,8 Hz); 8,27(s, 1H);

8,97 (s, 1H); 8,98 (s, 1H).

Ejemplo 236

5 N-[4-[4-amino-6-(2-metoxietil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-(3-clorofenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 108 e isocianato de 3-clorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 454, 456 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,83-2,87 (t, 2H, J = 6,3 Hz); 3,22 (s, 3H); 3,48-3,52 (t, 2H, J = 6,6 Hz); 7,02-7,06 (td, 1H, J = 2,1, 6,6 Hz); 7,30-7,34 (m, 4H); 7,62-7,65 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 7,72-7,75 (a, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,99 (s, 2H).

Ejemplo 237

15 N-[4-[4-amino-6-(3-piridinilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-(3,5-dimetilfenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 115A e isocianato de 3,5-dimetilfenilo por el Ejemplo 1A e isocianato de fenilo, respectivamente, en los Ejemplos 1B-1F. MS(ESI(+)) m/e 481 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,24 (s, 6H); 4,04 (s, 2H); 6,63 (s, 1H); 7,09 (s, 2H); 7,29-7,37 (m, 3H); 7,52-7,56 (td, 1H, J = 1,8, 7,8 Hz); 7,62-7,65 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 8,27 (s, 1H); 8,34-8,35 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 8,41-8,44 (dd, 1H, J = 1,8, 4,8 Hz); 8,59 (s, 1H); 8,88 (s, 1H).

Ejemplo 238

25 3-[4-amino-5-{4-[{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil]amino}fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-il]propanamida

Ejemplo 238A

3-[4-amino-5-(4-aminofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il]propanamida

30 El producto deseado se preparó por sustitución de ácido 5-oxo-5-fenil-pentanoico por 1-(3-clorofenil)propan-1-ona en los Ejemplos 143A-C. MS (ESI(+)) m/e 314 (M+H)⁺.

Ejemplo 238B

35 3-(4-amino-5-{4-[{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil]amino}fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-il]propanamida

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 238A e isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 519 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,36 (t, J = 7,63 Hz, 2H); 2,84 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 6,84 (s, 1H); 7,34 (s, 1H); 7,35 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,42 (m, J = 4,41, 2,71 Hz, 1H); 7,52 (m, 1H); 7,65 (d, J = 8,81 Hz, 2H); 8,27 (s, 1H); 8,64 (dd, J = 6,95, 2,20 Hz, 1H); 8,99 (d, J = 2,71 Hz, 1H); 9,41 (s, 1H).

Ejemplo 239

45 3-{4-amino-5-[4-[{(3-metilfenil)amino]carbonil]amino}fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-il]propanamida

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 238A e isocianato de 3-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. El producto se purificó por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 179 para proporcionar la sal de trifluoroacetato. MS (ESI(+)) m/e 447 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H); 2,36 (t, J = 7,63 Hz, 2H); 2,85 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 6,81 (d, J = 7,46 Hz, 1H); 6,85 (m, 1H); 7,17 (t, J = 7,80 Hz, 1H); 7,26 (d, J = 9,00 Hz, 1H); 7,32 (m, 4H); 7,64 (d, J = 8,81 Hz, 2H); 8,33 (s, 1H); 8,71 (s, 1H); 8,93 (s, 1H).

Ejemplo 240

55 3-(4-amino-5-{4-[{[3-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil]amino}fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-il]propanamida

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 238A e isocianato de 3-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. El producto se purificó por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 179 para proporcionar la sal de trifluoroacetato. MS (ESI(+)) m/e 501 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,36 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 2,84 (t, J = 7,63 Hz, 2H); 6,85 (s, 1H); 7,34 (m, 4H); 7,53 (t, J = 7,80 Hz, 1H); 7,61 (d, J = 10,17 Hz, 1H); 7,65 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 8,04 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 9,05 (s, 1H); 9,17 (s, 1H).

Ejemplo 2413-[4-amino-5-[4-({[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil}amino)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-il]propanamida

5 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 238A e isocianato de 2-fluoro-5-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. El producto se purificó por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 179 para proporcionar la sal de trifluoroacetato. MS (ESI(+)) m/e 465 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 3H); 2,36 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 2,85 (t, J = 7,29 Hz, 2H); 6,82 (m, 2H); 7,12 (dd, J = 11,36, 8,31 Hz, 1H); 7,33 (m, 3H); 7,64 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,99 (dd, J = 7,80, 2,03 Hz, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,57 (d, J = 2,37 Hz, 1H); 9,31 (s, 1H).

Ejemplo 2423-[4-amino-5-[4-({[(3,5-dimetilfenil)amino]carbonil}amino)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-il]propanamida

15 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 238A e isocianato de 3,5-dimetilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. El producto se purificó por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 179 para proporcionar la sal de trifluoroacetato. MS (ESI(+)) m/e 461 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,24 (s, 6H); 2,36 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 2,85 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 6,63 (s, 1H); 6,85 (s, 1H); 7,09 (s, 2H); 7,29-7,35 (m, 3H); 7,63 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 8,33 (s, 1H); 8,63 (s, 1H); 8,91 (s, 1H).

Ejemplo 2433-[4-amino-5-[4-({[(3-clorofenil)amino]carbonil}amino)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-il]propanamida

25 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 238A e isocianato de 3-clorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. El producto se purificó por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 179 para proporcionar la sal de trifluoroacetato. MS (ESI(+)) m/e 467 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,36 (t, J = 7,63 Hz, 2H); 2,85 (t, J = 7,63 Hz, 2H); 6,85 (s, 1H); 7,04 (m, 1H); 7,29-7,37 (m, 5H); 7,64 (d, J = 8,81 Hz, 2H); 7,74 (m, 1H); 8,33 (s, 1H); 9,03 (s, 1H); 9,04 (s, 1H).

Ejemplo 2443-[4-amino-5-[4-({[(3-bromofenil)amino]carbonil}amino)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-il]propanamida

35 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 238A e isocianato de 3-bromofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. El producto se purificó por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 179 para proporcionar la sal de trifluoroacetato. MS (ESI(+)) m/e 511, 513 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,36 (t, J = 7,63 Hz, 2H); 2,85 (t, J = 7,63 Hz, 2H); 6,85 (s, 1H); 7,17 (m, 1H); 7,26 (t, J = 7,97 Hz, 1H); 7,31-7,37 (m, 4H); 7,64 (d, J = 8,81 Hz, 2H); 7,88 (t, J = 2,03 Hz, 1H); 8,32 (s, 1H); 9,00 (s, 1H); 9,03 (s, 1H).

Ejemplo 2453-[4-amino-5-[4-({[(3-fluorofenil)amino]carbonil}amino)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-il]propanamida

45 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 238A e isocianato de 3-fluorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. El producto se purificó por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 179 para proporcionar la sal de trifluoroacetato. MS (ESI(+)) m/e 451 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,81 (m, 1H); 6,85 (s, 1H); 7,15 (m, 1H); 7,28-7,37 (m, 4H); 7,52 (m, 1H); 7,52 (dt, J = 11,70, 2,30 Hz, 1H); 7,64 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 8,33 (s, 1H); 9,03 (s, 1H); 9,04 (s, 1H).

Ejemplo 2463-[4-amino-5-[4-({[(3-etilfenil)amino]carbonil}amino)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-il]propanamida

55 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 238A e isocianato de 3-etilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. El producto se purificó por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 179 para proporcionar la sal de trifluoroacetato. MS (ESI(+)) m/e 461 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,19 (t, J = 7,63 Hz, 3H); 2,36 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 2,59 (c, J = 7,46 Hz, 2H); 2,85 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 6,84-6,87 (m, 2H); 7,19 (t, J = 7,80 Hz, 1H); 7,28 (d, J = 9,49 Hz, 1H); 7,30-7,37 (m, J = 8,81 Hz, 4H); 7,62 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,72 (s, 1H); 8,92 (s, 1H).

Ejemplo 2473-(4-amino-5-{4-[{[3-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil]amino}fenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-N,N-dimetil-propanamida5 Ejemplo 247A6,6-diciano-N,N-dimetil-5-fenil-5-hexenamida

10 El producto deseado se preparó por sustitución de ácido 6,6-diciano-5-fenil-5-hexenoico (preparado por sustitución de ácido 5-oxo-5-fenilpentanoico por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B) y clorhidrato de dimetilamina por el Ejemplo 66B y anilina, respectivamente, en el Ejemplo 66C. MS (ESI(-)) m/e 266 (M-H)⁻.

Ejemplo 247B15 3-(4-amino-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-N,N-dimetilpropanamida

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 247A por el Ejemplo 1B en los Ejemplos 1C-D.

Ejemplo 247C20 3-[4-amino-5-(4-aminofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il]-N,N-dimetilpropanamida

25 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 247B por el Ejemplo 143A en los Ejemplos 143B-C. MS (ESI(+)) m/e 342 (M+H)⁺.

Ejemplo 247D3-(4-amino-5-{4-[{[3-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil]amino}fenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-N,N-dimetil-propanamida

30 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 247C e isocianato de 3-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. El producto se purificó por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 179 para proporcionar la sal de trifluoroacetato. MS (ESI(+)) m/e 529 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,60 (t, J = 7,29 Hz, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,86 (t, J = 7,12 Hz, 2H); 2,89 (s, 3H); 7,33 (d, J = 8,14 Hz, 1H); 7,36 (d, J = 8,81 Hz, 2H); 7,53 (t, J = 6,95 Hz, 1H); 7,61 (d, J = 9,83 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 8,81 Hz, 2H); 8,04 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 9,09 (s, 1H); 9,20 (s, 1H).

Ejemplo 24840 3-(4-amino-5-{4-[{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil]amino}fenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-N,N-dimetilpropanamida

45 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 247C e isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. El producto se purificó por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 179 para proporcionar la sal de trifluoroacetato. MS (ESI(+)) m/e 493 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,2 (s, 3H); 2,60 (t, J = 7,29 Hz, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,85 (t, J = 7,12 Hz, 2H); 2,89 (s, 3H); 6,83 (m, 1H); 7,12 (dd, J = 11,36, 8,31 Hz, 1H); 7,35 (d, J = 8,82 Hz, 2H); 7,64 (d, J = 8,82 Hz, 2H); 7,99 (dd, J = 7,80, 2,03 Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,57 (d, J = 2,71 Hz, 1H); 9,30 (s, 1H).

Ejemplo 24950 3-[4-amino-5-{4-[{(3-clorofenil)amino}carbonil]amino}fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-il]-N,N-dimetilpropanamida

55 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 247C e isocianato de 3-clorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. El producto se purificó por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 179 para proporcionar la sal de trifluoroacetato. MS (ESI(+)) m/e 495 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,60 (t, J = 7,29 Hz, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,85 (t, J = 7,12 Hz, 2H); 2,89 (s, 3H); 7,04 (m, 1H); 7,29-733 (m, 2H); 7,35 (d, J = 8,82 Hz, 2H); 7,65 (d, J = 8,81 Hz, 2H); 7,73 (m, 1H); 8,34 (s, 1H); 9,05 (s, 1H); 9,06 (s, 1H).

60 Ejemplo 2503-(4-amino-5-{4-[{[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil]amino}fenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-N,N-dimetilpropanamida

65 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 247C e isocianato de 3-trifluorometil-4-clorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. El producto se purificó por HPLC usando las

condiciones que se han descrito en el Ejemplo 179 para proporcionar la sal de trifluoroacetato. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,59 (t, J = 7,29 Hz, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,84 (d, J = 7,46 Hz, 2H); 2,89 (s, 3H); 7,36 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,60-7,68 (m, 4H); 8,14 (d, J = 2,37 Hz, 1H); 8,33 (s, 1H); 9,13 (s, 1H); 9,31 (s, 1H).

5 Ejemplo 251

3-{4-amino-5-[4-({(4-fluorofenil)amino]carbonil}amino)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-il}-N,N-dimetilpropanamida

10 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 247C e isocianato de 4-fluorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. El producto se purificó por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 179 para proporcionar la sal de trifluoroacetato. MS (ESI(+)) m/e 479 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,60 (t, J = 7,29 Hz, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,86 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 2,89 (s, 3H); 7,13 (m, 2H); 7,34 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,49 (m, 2H); 7,64 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 8,35 (s, 1H); 8,85 (s, 1H); 8,96 (s, 1H).

15 Ejemplo 252

3-{4-amino-5[4-({(3-clorofenil)amino]carbonil}amino)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-il}-N,N-dimetilpropanamida

20 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 247C e isocianato de 3-clorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. El producto se purificó por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 179 para proporcionar la sal de trifluoroacetato. MS (ESI(+)) m/e 475 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H); 2,60 (t, J = 7,12 Hz, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,87 (t, J = 7,12 Hz, 2H); 2,89 (s, 3H); 6,81 (d, J = 7,12 Hz, 1H); 7,17 (m, 1H); 7,26 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,34 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,64 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 8,36 (s, 1H); 8,73 (s, 1H); 8,94 (s, 1H).

25 Ejemplo 253

3-(4-amino-5-[4-({(3-bromofenil)amino]carbonil}amino)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-il}-N,N-dimetilpropanamida

30 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 247C e isocianato de 3-bromofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. El producto se purificó por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 179 en forma de la sal trifluoroacetato. MS (ESI(+)) m/e 561 (M+Na)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,60 (t, J = 7,29 Hz, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,86 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 2,89 (s, 3H); 7,14-7,19 (m, 1H); 7,26 (t, J = 7,97 Hz, 1H); 7,32-7,38 (m, 3H); 7,65 (d, J = 8,81 Hz, 2H); 7,88 (t, J = 2,03 Hz, 1H); 8,36 (s, 1H); 9,04 (s, 1H); 9,06 (s, 1H).

Ejemplo 254

3-{4-amino-5-[4-({(3-fluorofenil)amino]carbonil}amino)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-il}-N,N-dimetilpropanamida

40 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 247C e isocianato de 3-fluorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. El producto se purificó por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 179 en forma de la sal trifluoroacetato. MS (ESI(+)) m/e 479 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,60 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,86 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 2,89 (s, 3H); 6,80 (m, 1H); 7,15 (m, 1H); 7,26-7,38 (m, 3H); 7,47-7,55 (m, 1H); 7,64 (d, J = 8,81 Hz, 2H); 8,34 (s, 1H); 9,03 (s, 1H); 9,05 (s, 1H).

Ejemplo 255

3-{4-amino-5-[4-({(3-fluoro-4-metilfenil)amino]carbonil}amino)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-il}-N,N-dimetilpropanamida

50 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 247C e isocianato de 3-fluoro-4-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. El producto se purificó por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 179 para proporcionar la sal de trifluoroacetato. MS (ESI(+)) m/e 493 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,60 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,86 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 2,89 (s, 3H); 6,80 (m, 1H); 7,15 (m, 1H); 7,33 (m, 3H); 7,51 (m, 1H); 7,64 (d, J = 8,81 Hz, 2H); 8,34 (s, 1H); 9,03 (s, 1H); 9,05 (s, 1H).

Ejemplo 256

3-{4-amino-5-[4-({(3-cloro-4-fluorofenil)amino]carbonil}amino)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-il}-N,N-dimetilpropanamida

60 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 247C e isocianato de 3-cloro-4-fluorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. El producto se purificó por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 179 para proporcionar la sal de trifluoroacetato. MS (ESI(+)) m/e 513

(M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,60 (t, J = 7,12 Hz, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,86 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 2,89 (s, 3H); 7,32-7,38 (m, 4H); 7,65 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,83 (m, 1H); 8,36 (s, 1H); 9,06 (s, 1H); 9,08 (s, 1H).

Ejemplo 257

5 3-(4-amino-5-{4-[(anilinocarbonil)amino]fenil}tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-N,N-dimetilpropanamida

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 247C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F. El producto se purificó por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 179 para proporcionar la sal de trifluoroacetato. MS (ESI(+)) m/e 461 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,60 (t, J = 7,29 Hz, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,86 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 2,89 (s, 3H); 6,99 (t, J = 7,29 Hz, 1H); 7,30 (m, 2H); 7,34 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,48 (d, J = 7,46 Hz, 2H); 7,64 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 8,34 (s, 1H); 8,79 (s, 1H); 8,94 (s, 1H).

15 Ejemplo 258

10 3-[4-amino-5-{4-[(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)carbonil]amino]fenil}tieno[2,3-d]pirimidin-6-il]-N,N-dimetilpropanamida

20 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 247C y 5-isocianatoindano por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. El producto se purificó por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 179 para proporcionar la sal de trifluoroacetato. MS (ESI(+)) m/e 501 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,01 (m, 2H); 2,59 (t, J = 7,29 Hz, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,75-2,90 (m, 6H); 2,89 (s, 3H); 7,14 (m, 2H); 7,33 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,39 (s, 1H); 7,63 (d, J = 8,81 Hz, 2H); 8,33 (s, 1H); 8,65 (s, 1H); 8,89 (s, 1H).

25 Ejemplo 259

3-[4-amino-5-{4-[(3-(3-cianofenil)amino)carbonil]amino]fenil}tieno[2,3-d]pirimidin-6-il]-N,N-dimetilpropanamida

30 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 247C e isocianato de 3-cianofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. El producto se purificó por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 179 para proporcionar la sal de trifluoroacetato. MS (ESI(+)) m/e 486 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,60 (t, J = 7,29 Hz, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,86 (t, J = 7,12 Hz, 2H); 2,89 (s, 3H); 7,36 (d, J = 8,81 Hz, 2H); 7,44 (m, 1H); 7,52 (t, J = 7,80 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,70 (m, 1H); 8,00 (t, J = 1,70 Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 9,15 (s, 1H); 9,19 (s, 1H).

35 Ejemplo 260

40 3-(4-amino-5-{4-[(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)amino]carbonil}amino)fenil}tieno[2,3-d]pirimidin-6-il]-N,N-dimetilpropanamida

45 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 247C e isocianato de 4-fluoro-3-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. El producto se purificó por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 179 para proporcionar la sal de trifluoroacetato. MS (ESI(+)) m/e 547 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,59 (t, J = 7,29 Hz, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,86 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 2,89 (s, 3H); 7,36 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,46 (m, 1H); 7,60-7,71 (m, 3H); 8,03 (dd, J = 6,44, 2,71 Hz, 1H); 8,33 (s, 1H); 9,09 (s, 1H); 9,18 (s, 1H).

Ejemplo 261

50 3-{4-amino-5-[4-[(3-metilfenil)amino]carbonil]amino}fenil}tieno[2,3-d]pirimidin-6-il]-N-metilpropanamida

Ejemplo 261A

55 3-[4-amino-5-(4-aminofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il]-N-metilpropanamida

55 El producto deseado se preparó por sustitución de clorhidrato de metilamina por clorhidrato de dimetilamina en los Ejemplos 247A-C. MS (ESI(+)) m/e 328 (M+H)⁺.

Ejemplo 261B

60 3-{4-amino-5-[4-[(3-metilfenil)amino]carbonil]amino}fenil}tieno[2,3-d]pirimidin-6-il]-N-metilpropanamida

65 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 261A e isocianato de 3-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. El producto se purificó por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 179 para proporcionar la sal de trifluoroacetato. MS (ESI(+)) m/e 461 (M+H)⁺;

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H); 2,36 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 2,54 (d, J = 4,75 Hz, 3H); 2,86 (t, J = 7,29 Hz, 2H); 6,81 (d, J = 7,46 Hz, 1H); 7,17 (t, J = 7,80 Hz, 1H); 7,26 (m, 1H); 7,29-7,34 (m, 3H); 7,64 (d, J = 8,81 Hz, 2H); 7,80 (m, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,71 (s, 1H); 8,93 (s, 1H).

5 Ejemplo 262

3-(4-amino-5-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil)amino]fenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-N-metilpropanamida

10 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 261A e isocianato de 3-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. El producto se purificó por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 179 para proporcionar la sal de trifluoroacetato. MS (ESI(+)) m/e 515 (M+H)⁺; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,37 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 2,55 (d, J = 4,75 Hz, 3H); 2,86 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 7,33 (m, 3H); 7,59 (m, 4H); 7,80 (c, J = 4,18 Hz, 1H); 8,04 (s, 1H); 8,33 (m, 1H); 9,08 (s, 1H); 9,19 (s, 1H).

15 Ejemplo 263

3-(4-amino-5-[4-({[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil)amino]fenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-N-metilpropanamida

20 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 261A e isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. El producto se purificó por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 179 para proporcionar la sal de trifluoroacetato. MS (ESI(+)) m/e 533 (M+H)⁺; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,36 (t, J = 7,63 Hz, 2H); 2,54 (d, J = 4,41 Hz, 3H); 2,86 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 7,35 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,48-7,45 (m, J = 4,24, 2,54 Hz, 1H); 7,46-7,57 (m, 1H); 7,65 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,80 (m, J = 4,75 Hz, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,63 (dd, J = 7,29, 2,20 Hz, 1H); 9,00 (d, J = 3,05 Hz, 1H); 9,41 (s, 1H).

Ejemplo 264

3-[4-amino-5-[4-({[(3,5-dimetilfenil)amino]carbonil}amino)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-il]-N-metilpropanamida

30 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 261A e isocianato de 3,5-dimetilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. El producto se purificó por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 179 para proporcionar la sal de trifluoroacetato. MS (ESI(+)) m/e 475 (M+H)⁺; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,24 (s, 6H); 2,36 (t, J = 7,63 Hz, 2H); 2,54 (d, J = 4,75 Hz, 3H); 2,86 (t, J = 7,29 Hz, 1H); 2,86 (t, J = 7,29 Hz, 2H); 7,09 (s, 2H); 7,31 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,63 (d, J = 8,81 Hz, 2H); 7,80 (c, J = 4,07 Hz, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,63 (s, 1H); 8,91 (s, 1H).

Ejemplo 265

3-[4-amino-5-[4-({[(3-clorofenil)amino]carbonil}amino)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-il]-N-metilpropanamida

40 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 261A e isocianato de 3-clorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. El producto se purificó por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 179 para proporcionar la sal de trifluoroacetato. MS (ESI(+)) m/e 481 (M+H)⁺; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,37 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 2,54 (d, J = 4,75 Hz, 3H); 2,86 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 7,04 (m, 1H); 7,27-7,35 (m, 4H); 7,65 (d, J = 8,81 Hz, 2H); 7,74 (d, J = 2,71 Hz, 1H); 7,80 (c, J = 4,18 Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 9,04 (s, 1H); 9,05 (s, 1H).

Ejemplo 266

3-[4-amino-5-[4-({[(3-bromofenil)amino]carbonil}amino)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-il]-N-metilpropanamida

50 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 261A e isocianato de 3-bromofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. El producto se purificó por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 179 para proporcionar la sal de trifluoroacetato. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,37 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 2,55 (d, J = 4,75 Hz, 3H); 2,86 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 7,17 (m, 1H); 7,26 (t, J = 7,97 Hz, 1H); 7,30 - 7,37 (m, 3H); 7,65 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,80 (m, 1H); 7,88 (t, J = 1,86 Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 9,03 (s, 1H); 9,06 (s, 1H).

60 Ejemplo 267

N-[4-amino-6-(3-metoxipropil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

Ejemplo 267A5-(4-aminofenil)-6-(3-metoxipropil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

- 5 El producto deseado se preparó por sustitución de 1-yodo-4-metoxibutano por *terc*-butil(3-yodopropoxi)dimetilsilano en los Ejemplos 104A y 104B.

Ejemplo 267B10 N-[4-[4-amino-6-(3-metoxipropil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 267A e isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 520 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,72-1,82 (m, 2H); 2,66-2,71 (t, 2H, J = 7,5 Hz); 3,16 (s, 3H); 3,25-3,29 (t, 2H, J = 4,2 Hz); 7,32-7,35 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 7,38-7,45 (m, 1H); 7,49-7,55 (t, 1H, J = 8,7 Hz); 7,63-7,66 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 8,27 (s, 1H); 8,62-8,65 (dd, 1H, J = 2,1, 7,2 Hz); 8,98-8,99 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 9,39 (s, 1H); MS (ESI(-)) m/e 518 (M-H)⁺.

Ejemplo 26820 N-[4-[4-amino-6-(3-metoxipropil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 267A e isocianato de 3-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 448 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,72-1,82 (m 2H); 2,29 (s, 3H); 2,66-2,71 (t, 2H, J = 7,2 Hz); 3,16 (s, 3H); 3,24-3,29 (t, 2H, J = 6,3 Hz); 6,79-6,82 (d, 1H, J = 7,2 Hz); 7,14-7,19 (t, 1H, J = 7,8 Hz); 7,24-7,31 (m, 4H); 7,61-7,64 (d, 2H, J = 9 Hz); 8,27 (s, 1H); 8,67 (s, 1H); 8,87 (s, 1H).

Ejemplo 26930 N-(4-[4-amino-6-[4-(dimetilamino)bencil]tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil)-N'-(3-metilfenil)ureaEjemplo 269A35 5-(4-aminofenil)-6-[4-(dimetilamino)bencil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

35 El producto deseado se preparó por sustitución de *N*-[4-(2-yodoetil)fenil]-*N,N*-dimetilamina por *terc*-butil(3-yodopropoxi)dimetilsilano en los Ejemplos 104A y 104B. MS (ESI(+)) m/e 376 (M+H)⁺.

Ejemplo 269B40 N-(4-[4-amino-6-[4-(dimetilamino)bencil]tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil)-N'-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 269A e isocianato de 3-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 509 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H); 2,85 (s, 6H); 3,85 (s, 2H); 6,63-6,66 (d, 2H, J = 9 Hz); 6,79-6,82 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 6,95-6,98 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 7,14-7,19 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 7,24-7,31 (m, 2H); 7,35-7,38 (d, 2H, J = 9 Hz); 7,63-7,66 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 8,25 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 8,89 (s, 1H).

Ejemplo 27050 N-(4-[4-amino-6-[4-(dimetilamino)bencil]tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil)-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 269A e isocianato de 3-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 563 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,85 (s, 6H); 3,85 (s, 2H); 6,63-6,66 (d, 2H, J = 9 Hz); 6,95-6,98 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 7,32-7,37 (m, 1H); 7,37-7,39 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 7,50-7,56 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 7,59-7,63 (m, 1H); 7,66-7,68 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 8,04 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 9,03 (s, 1H); 9,14 (s, 1H).

Ejemplo 27160 N-(4-[4-amino-6-[4-(dimetilamino)bencil]tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil)-N'-(3-clorofenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 269A e isocianato de 3-clorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 529 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,85 (s, 6H); 3,85 (s, 2H); 6,63-6,66 (d, 2H, J = 9 Hz); 6,95-6,98 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 7,02-7,06 (td, 1H, J = 2,1, 6,9

Hz); 7,30-7,32 (m, 2H); 7,36-7,39 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz); 7,64-7,67 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz); 7,73-7,74 (m, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,98 (s, 1H); 8,99 (s, 1H).

Ejemplo 272

5 N-(4-{4-amino-6-[4-(dimetilamino)bencil]tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-N'-(3-etilfenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 269A e isocianato de 3-etilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 523 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,16-1,21 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz); 2,51-2,62 (c, 2H, $J = 7,2$ Hz); 2,85 (s, 6H); 3,85 (s, 2H); 6,63-6,66 (d, 2H, $J = 9$ Hz); 6,83-6,85 (m 1H); 6,95-6,98 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz); 7,17-7,22 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz); 7,26-7,29 (m, 1H); 7,34-7,38 (m, 3H); 7,64-7,66 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz); 8,25 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 8,88 (s, 1H).

Ejemplo 273

15 N-(4-{4-amino-6-[4-(dimetilamino)bencil]tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-N'-(3-bromofenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 269A e isocianato de 3-bromofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 573, 575 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,85 (s, 6H); 3,85 (s, 2H); 6,63-6,66 (d, 2H, $J = 9$ Hz); 6,95-6,98 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz); 7,15-7,18 (td, 1H, $J = 1,5, 7,8$ Hz); 7,23-7,28 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz); 7,32-7,39 (m, 3H); 7,64-7,67 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz); 7,87-7,88 (t, 1H, $J = 1,8$ Hz); 8,25 (s, 1H); 8,96 (s, 1H); 8,99 (s, 1H).

Ejemplo 274

25 N-(4-{4-amino-6-[4-(dimetilamino)bencil]tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 269A e isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 581 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,85 (s, 6H); 3,85 (s, 2H); 6,63-6,66 (d, 2H, $J = 9$ Hz); 6,95-6,98 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz); 7,38-7,44 (m, 3H); 7,48-7,55 (m, 1H); 7,66-7,68 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz); 8,25 (s, 1H); 8,62-8,65 (dd, 1H, $J = 2,4, 7,5$ Hz); 8,98-8,99 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz); 9,41 (s, 1H).

Ejemplo 275

35 N-(4-{4-amino-6-[4-(dimetilamino)bencil]tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-N'-(3-cianofenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 269A e isocianato de 3-cianofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 520 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,85 (s, 6H); 3,85 (s, 2H); 6,63-6,66 (d, 2H, $J = 9$ Hz); 6,95-6,98 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz); 7,37-7,40 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz); 7,42-7,46 (td, 1H, $J = 2,1, 6,6$ Hz); 7,48-7,54 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz); 7,65-7,73 (m, 3H); 7,99-8,00 (t, 1H, $J = 1,8$ Hz); 8,25 (s, 1H); 9,08 (s, 1H); 9,12 (s, 1H).

Ejemplo 276

45 N-(4-{4-amino-6-[4-(dimetilamino)bencil]tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-N'-(3,5-dimetilfenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 269A e isocianato de 3,5-dimetilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 523 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,24 (s, 6H); 2,85 (s, 6H); 3,85 (s, 2H); 6,63-6,66 (d, 3H, $J = 9$ Hz); 6,95-6,98 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz); 7,09 (s, 2H); 7,34-7,37 (d, 2H, $J = 9$ Hz); 7,63-7,66 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz); 8,25 (s, 1H); 8,59 (s, 1H); 8,87 (s, 1H).

Ejemplo 277

55 N-[4-(4-amino-6-{2-[4-(dimetilamino)fenil]etil}tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

Ejemplo 277A

60 5-(4-aminofenil)-6-{2-[4-(dimetilamino)fenil]etil}tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó por sustitución de *N*-[4-(3-yodopropil)fenil]-*N,N*-dimetilamina por *terc*-butil(3-yodopropoxi)dimetsilsilano en los Ejemplos 104A y 104B. MS (ESI(+)) m/e 390 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 277BN-[4-(4-amino-6-{2-[4-(dimetilamino)fenil]etil}tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

- 5 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 277A e isocianato de 3-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 523 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 3H); 2,73-2,88 (s y m, 10H); 6,60-6,63 (d, 2H, J = 9 Hz); 6,79-6,82 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 6,87-6,90 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 7,09-7,12 (d, 2H, J = 6,3 Hz); 7,14-7,19 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 7,24-7,31 (m, 2H); 7,55-7,58 (d, 2H, J = 8,4), 8,25 (s, 1H); 8,66 (s, 1H); 8,86 (s, 1H).

10

Ejemplo 278N-[4-(4-amino-6-{2-[4-(dimetilamino)fenil]etil}tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

- 15 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 277A e isocianato de 3-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 577 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,73-2,88 (s y m, 10H); 6,60-6,63 (d, 2H, J = 9 Hz); 6,87-6,90 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,11-7,14 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 7,32-7,34 (d, 1H, J = 6,9 Hz); 7,50-7,60 (m, 4H); 8,03 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 9,01 (s, 1H); 9,13 (s, 1H).

20 Ejemplo 279N-[4-(4-amino-6-{2-[4-(dimetilamino)fenil]etil}tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil] urea

- 25 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 277A e isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 595 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,73-2,88 (s y m, 10H); 6,60-6,63 (d, 2H, J = 9 Hz); 6,87-6,90 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,13-7,16 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 7,38-7,44 (m, 1H); 7,48-7,55 (m, 1H); 7,58-7,61 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 8,26 (s, 1H); 8,61-8,65 (dd, 1H, J = 2,4, 7,8 Hz); 8,97-8,98 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 9,38 (s, 1H).

30 Ejemplo 280N-[4-(4-amino-6-{2-[4-(dimetilamino)fenil]etil}tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3,5-dimetilfenil)urea

- 35 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 277A e isocianato de 3,5-dimetilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 537 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,24 (s, 6H); 2,73-2,89 (s y m, 10H); 6,60-6,63 (d, 3H, J = 9 Hz); 6,87-6,90 (d, 2H, J = 7,8 Hz); 7,09-7,12 (d, 4H, J = 8,4 Hz); 7,55-7,58 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 8,26 (s, 1H); 8,58 (s, 1H); 8,84 (s, 1H).

40 Ejemplo 281N-(4-{4-amino-6-[2-(dimetilamino)etil]tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-N'-(3-metilfenil)ureaEjemplo 281A45 N-(4-{4-amino-6-[2-(dimetilamino)etil]tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-N'-(3-metilfenil)urea

- Una solución a 0 °C de 4-hidroxi-1-(4-nitrofenil)-1-butanona (5,68 g, 29,4 mmol, preparada por sustitución del Ejemplo 104A por el Ejemplo 104C en el Ejemplo 104D) en diclorometano (60 ml) se trató con trietilamina (4,9 ml, 35 mmol), CH₃SO₂Cl (2,7 ml, 35 mmol), se agitó a 0 °C durante 3 horas, se vertió en agua, y se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con 50 % de acetato de etilo/hexanos para proporcionar 6,42 g (76 % de rendimiento) del producto deseado. R_f (50 % de acetato de etilo/hexanos) = 0,2.

55 Ejemplo 281B4-(dimetilamino)-1-(4-nitrofenil)-1-butanona

- Una mezcla del Ejemplo 281A (3 g, 10,5 mmol), dimetilamina (21 ml, 2 M en THF), y trietilamina (2,9 ml, 21 mmol) en DMF (25 ml) se calentó a 85-90 °C durante 1,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 10 % de metanol/diclorometano para proporcionar 1,27 g (51 % de rendimiento) del producto deseado. MS (ESI(+)) m/e 237 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 281C2-amino-5-[2-(dimetilamino)ethyl]-4-(4-nitrofenil)-3-tiofenocarbonitrilo

- 5 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 281B por el Ejemplo 1A en los Ejemplos 1B-C. MS ((ESI(+)) m/e 317 ($M+H$)⁺).

Ejemplos 281D y 281E

- 10 6-[2-(dimetilamino)ethyl]-5-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina y 5-(4-nitrofenil)-6-viniltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

Una solución del Ejemplo 281C (100 mg) en formamida (3 ml) en un vial de 5 ml tapado se calentó a 200 °C durante 15 minutos en un horno microondas Smith Synthesizer a 300 W. La reacción se repitió 10 veces. Las soluciones combinadas se diluyeron con agua y se extrajeron dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con 7 % de metanol/diclorometano para proporcionar 0,73 g (59 % de rendimiento) del Ejemplo 281D, y 0,28 g (26 % de rendimiento) del Ejemplo 281E. Ejemplo 281D: MS ((ESI(+)) m/e 344 ($M+H$)⁺; Ejemplo 281E: MS ((ESI(+)) m/e 299 ($M+H$)⁺).

20

Ejemplo 281F5-(4-aminofenil)-6-[2-(dimetilamino)ethyl]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

- 25 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 281D por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E. MS ((ESI(+)) m/e 314 ($M+H$)⁺).

Ejemplo 281G

- 30 *N*-(4-{4-amino-6-[2-(dimetilamino)ethyl]tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-*N'*-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 281F e isocianato de 3-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 447 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,11 (s, 6H); 2,29 (s, 3H); 2,42-2,46 (t, 2H, J = 7,2 Hz); 2,72-2,77 (t, 2H, J = 6 Hz); 6,79-6,82 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,14-7,19 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 7,24-7,32 (m, 4H); 7,61-7,64 (d, 2H, J = 6,6 Hz); 8,26 (s, 1H); 8,67 (s, 1H); 8,87 (s, 1H).

35

Ejemplo 282*N*-(4-{4-amino-6-[2-(dimetilamino)ethyl]tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-*N'*-(3-(trifluorometil)fenil)urea

40

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 281F e isocianato de 3-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 501 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,10 (s, 6H); 2,41-2,46 (t, 2H, J = 7,2 Hz); 2,72-2,77 (t, 2H, J = 6 Hz); 7,31-7,34 (m, 3H); 7,50-7,56 (t, 1H, J = 7,2 Hz); 7,59-7,67 (m, 3H); 8,03 (s a, 1H); 8,26 (s, 1H); 9,02 (s, 1H); 9,14 (s, 1H).

45

Ejemplo 283*N*-(4-{4-amino-6-[2-(dimetilamino)ethyl]tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-*N'*-(3-etilfenil)urea

50

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 281F e isocianato de 3-etilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 461 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,16-1,21 (t, 3H, J = 7,5 Hz); 2,11 (s, 6H); 2,41-2,46 (t, 2H, J = 7,2 Hz); 2,55-2,62 (c, 2H, J = 7,5 Hz); 2,72-2,77 (t, 2H, J = 6 Hz); 6,83-6,85 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,17-7,22 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 7,26-7,34 (m, 4H); 7,61-7,64 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 8,26 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 8,88 (s, 1H).

55

Ejemplo 284*N*-(4-{4-amino-6-[2-(dimetilamino)ethyl]tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-*N'*-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea

60

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 281F e isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 519 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,10 (s, 6H); 2,41-2,46 (t, 2H, J = 7,2 Hz); 2,72-2,77 (t, 2H, J = 6 Hz); 7,33-7,36 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 7,41-7,55 (m, 2H); 7,63-7,66 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 8,26 (s, 1H); 8,62-8,65 (dd, 1H, J = 1,8, 6,9 Hz); 8,98-8,99 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 9,39 (s, 1H).

65

Ejemplo 285N-(4-{4-amino-6-[2-(dimetilamino)ethyl]tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-N'-(3-cianofenil)urea

- 5 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 281F e isocianato de 3-cianofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 458 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,11 (s, 6H); 2,42-2,47 (t, 2H, J = 7,2 Hz); 2,73-2,77 (t, 2H, J = 7,2 Hz); 7,32-7,34 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 7,42-7,46 (td, 1H, J = 1,5, 7,2 Hz); 7,49-7,54 (t, 1H, J = 7,8 Hz); 7,63-7,66 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,68-7,72 (td, 1H, J = 1,2, 9,3 Hz); 7,99-8,00 (t, 1H, J = 2,4 Hz); 8,26 (s, 1H); 9,11 (s, 1H); 9,16 (s, 1H).

10

Ejemplo 286N-(4-{4-amino-6-[2-(dimetilamino)ethyl]tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

- 15 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 281F e isocianato de 2-fluoro-5-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 485 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,12 (s, 6H); 2,28 (s, 3H); 2,73-2,76 (t, 2H, J = 3,5 Hz); 6,78-6,86 (m 1H); 7,09-7,15 (dd, 1H, J = 8,47, 11,4 Hz); 7,30-7,33 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,61-7,64 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 7,98-9,01 (d, 1H, J = 2,1, 8,1 Hz); 8,26 (s, 1H); 8,56-8,57 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 9,29 (s, 1H).

20

Ejemplo 287N-[4-(4-amino-6-viniltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea25 Ejemplo 287A5-(4-aminofenil)-6-viniltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

- 30 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 281E por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E. MS ((ESI(+)) m/e 269 (M+H)⁺.

Ejemplo 287BN-[4-(4-amino-6-viniltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

- 35 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 287A e isocianato de 3-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 402 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H); 5,28-5,32 (d, 1H, J = 11,4 Hz); 5,59-5,64 (d, 1H, J = 17,1 Hz); 6,50-6,60 (dd, 1H, J = 10,8, 17,1 Hz); 6,80-6,82 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,14-7,20 (t, 1H, J = 7,8 Hz); 7,24-7,27 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,30-7,33 (m, 3H); 7,63-7,66 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 8,31 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 8,91 (s, 1H).

40

Ejemplo 288N-[4-(4-amino-6-viniltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

- 45 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 287A e isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 474 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,29-5,32 (d, 1H, J = 11,1 Hz); 5,59-5,65 (d, 1H, J = 17,1 Hz); 6,50-6,59 (dd, 1H, J = 10,8, 17,1 Hz); 7,34-7,37 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,38-7,45 (m, 1H); 7,49-7,55 (t, 1H, J = 8,7 Hz); 7,65-7,68 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 8,31 (s, 1H); 8,62-8,65 (dd, 1H, J = 2,1, 7,2 Hz); 8,98-8,99 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 9,43 (s, 1H).

50

Ejemplo 289N-[4-(4-amino-6-viniltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

- 55 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 287A e isocianato de 3-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 456 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,29-5,33 (d, 1H, J = 11,1 Hz); 5,59-5,65 (d, 1H, J = 17,4 Hz); 6,50-6,60 (dd, 1H, J = 10,8, 17,4 Hz); 7,32-7,35 (m, 3H); 7,51-7,56 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 7,59-6,25 (m, 1H); 7,65-7,68 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 8,04 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 9,07 (s, 1H); 9,15 (s, 1H).

60

Ejemplo 290N-[4-(4-amino-6-propiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-clorofenil)urea

65

Ejemplo 290A5-(4-aminoefil)-6-propiltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

- 5 El producto deseado se preparó por sustitución de yoduro de n-butilo por terc-butilo(3-yodopropoxi)dimetilsilano en los Ejemplos 104A y B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,84 (t, J = 7,46 Hz, 3H); 1,50-1,60 (m, 2H); 2,60 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 5,39 (s, 2H); 6,69 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 6,99 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 8,23 (s, 1H).

Ejemplo 290BN-[4-(4-amino-6-propiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-clorofenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 290A e isocianato de 3-clorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 438 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,84 (t, J = 7,29 Hz, 3H); 1,50-1,68 (m, 2H); 2,61 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 7,04 (dt, J = 6,53, 2,33 Hz, 1H); 7,31 (m, 4H); 7,63 (d, J = 8,81 Hz, 2H); 7,73 (m, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,96 (s, 2H).

Ejemplo 291N-[4-(4-amino-6-propiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 290A e isocianato de 3-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 418 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,85 (t, J = 7,29 Hz, 3H); 1,50-1,68 (m, 2H); 2,29 (s, 3H); 2,61 (t, J = 7,63 Hz, 2H); 6,81 (d, J = 7,80 Hz, 1H); 7,24 (m, 5H); 7,62 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 8,26 (s, 1H); 8,67 (s, 1H); 8,87 (s, 1H).

Ejemplo 292N-[4-(4-amino-6-propiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-etilfenil)urea

30 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 290A e isocianato de 3-etilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 432 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,85 (t, J = 7,29 Hz, 3H); 1,19 (t, J = 7,46 Hz, 3H); 1,58 (c, J = 7,50 2H); 2,45-2,70 (m, 4H); 6,84 (d, J = 7,46 Hz, 1H); 7,15-7,40 (m, 5H); 7,62 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 8,27 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 8,87 (s, 1H).

Ejemplo 293N-[4-(4-amino-6-propiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(4-(trifluorometil)fenil)urea

40 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 290A e isocianato de 4-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 472 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,85 (t, J = 7,29, 3H); 1,50-1,68 (m, J = 6,78 Hz, 2H); 2,61 (t, J = 7,80 Hz, 2H); 7,32 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,60-7,7,78 (m, 6H); 8,27 (s, 1H); 9,03 (s, 1H); 9,19 (s, 1H).

Ejemplo 294N-[4-(4-amino-6-propiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea

50 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 290A e isocianato de 3-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 472 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,85 (t, J = 7,29 Hz, 3H); 1,50-1,68 (m, 2H); 2,62 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 7,30-7,40 (m, 3H); 7,50-7,80 (m, 4H); 8,04 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 9,01 (s, 1H); 9,13 (s, 1H).

Ejemplo 295N-[4-(4-amino-6-propiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-fenilurea

55 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 290A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 404 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,85 (t, J = 7,29 Hz, 3H); 1,50-1,68 (m, 2H); 2,62 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 6,99 (t, J = 7,29 Hz, 1H); 7,30 (m, 4H); 7,47 (d, J = 7,46 Hz, 2H); 7,63 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 8,27 (s, 1H); 8,75 (s, 1H); 8,89 (s, 1H).

Ejemplo 296N-[4-(4-amino-6-propiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-ciclohexilurea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 290A e isocianatooclohexano por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 410 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,83 (t, J = 7,29 Hz, 3H); 1,00-1,90 (m, 13H); 2,59 (t, J = 7,80 Hz, 2H); 6,17 (d, J = 7,80 Hz, 1H); 7,22 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,54 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 8,25 (s, 1H); 8,53 (s, 1H).

5

Ejemplo 297

N-[4-(4-amino-6-propiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-fenoxifenil)urea

10 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 290A e isocianato de 3-fenoxifenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 496 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,84 (t, J = 7,46 Hz, 3H); 1,45-1,55 (m, 2H); 2,60 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 6,63 (dd, J = 8,14, 1,70 Hz, 1H); 7,00-7,50 (m, 10H); 7,59 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 8,26 (s, 1H); 8,86 (s, 1H); 8,88 (s, 1H).

15 Ejemplo 298

N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-fenilurea

20 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 78A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 390 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17 (t, J = 7,63 Hz, 3H); 2,66 (c, J = 7,46 Hz, 2H); 6,99 (t, J = 7,46 Hz, 1H); 7,30 (t, J = 8,48 Hz, 4H); 7,48 (d, J = 7,46 Hz, 2H); 7,63 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 8,29 (s, 1H); 8,78 (s, 1H); 8,93 (s, 1H).

25 Ejemplo 299

N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-ciclohexilurea

30 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 78A e isocianatooclohexano por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 396 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,00-1,90 (m, 14H); 2,63 (c, J = 7,69 Hz, 2H); 6,17 (d, J = 7,80 Hz, 1H); 7,23 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,54 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 8,27 (s, 1H); 8,54 (s, 1H).

35 Ejemplo 300

N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(4-(dimetilamino)fenil)urea

40 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 78A y 4-dimetilaminoanilina por el Ejemplo 58D y 3-metilbutilamina, respectivamente, en el Ejemplo 179. MS (ESI(+)) m/e 433 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,16 (t, J = 7,46 Hz, 3H); 2,65 (c, J = 7,35 Hz, 2H); 2,84 (s, 6H); 6,71 (d, J = 8,82 Hz, 2H); 7,27 (d, J = 2,37 Hz, 2H); 7,30 (d, J = 2,03 Hz, 2H); 7,61 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 8,26 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 8,76 (s, 1H).

45 Ejemplo 301

N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(4-[2-(dimetilamino)ethyl]fenil)urea

50 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 78A y 4-[2-(dimetilamino)ethyl]anilina por el Ejemplo 58D y 3-metilbutilamina, respectivamente, en el Ejemplo 179. MS (ESI(+)) m/e 461 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,16 (t, J = 7,63 Hz, 3H); 2,47 (s, 6H); 2,65 (m, 2H); 2,70-2,90 (m, 4H); 7,17 (d, J = 8,81 Hz, 2H); 7,30 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,41 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,62 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 8,26 (s, 1H); 8,87 (s, 1H); 9,06 (s, 1H).

55 Ejemplo 302

N-[4-(4-aminoisotiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

55 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 97 e isocianato de 2-fluoro-5-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 395 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 3H); 6,75-6,90 (m, 1H); 7,05-7,20 (m, 1H); 7,55-7,70 (m, 4H); 7,95-8,05 (m, 1H); 8,47 (s, 1H); 8,58 (s, 1H); 9,35 (s, 1H).

60 Ejemplo 303

3-{4-amino-5-[4-((3-metilfenil)amino]carbonil)amino}fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-N-[2-(dietilamino)ethyl]propanamida

65

Ejemplo 303A3-[4-amino-5-(4-aminofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il]-N-[2-(dietilamino)etil]propanamida

- 5 El producto deseado se preparó por sustitución de clorhidrato de *N,N*-dietiletilendiamina por dimetilamina en los Ejemplos 247A-B. MS (ESI(+)) m/e 413 (M+H)⁺.

Ejemplo 303B3-[4-amino-5-[4-({[(3-metilfenil)amino]carbonil}amino)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-il]-N-[2-(dietilamino)etil]propanamida

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 303A e isocianato de 3-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. El producto se purificó por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 179 para proporcionar la sal de trifluoroacetato. MS (ESI(+)) m/e 546 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (t, J = 7,29 Hz, 6H); 2,29 (s, 3H); 2,43 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 2,89 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 3,00-3,20 (m, 6H); 3,32-3,42 (m, 2H); 6,81 (d, J = 6,78 Hz, 1H); 7,17 (t, J = 7,63 Hz, 1H); 7,25-7,35 (m, 4H); 7,60-7,68 (m, 2H); 8,19 (t, J = 5,76 Hz, 1H); 8,29 (s, 1H); 8,84 (s, 1H); 9,06 (s, 1H).

Ejemplo 3043-[4-amino-5-[4-({[(3-clorofenil)amino]carbonil}amino)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-il]-N-[2-(dietilamino)etil]propanamida

25 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 303A e isocianato de 3-clorofenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. El producto se purificó por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 179 para proporcionar la sal de trifluoroacetato. MS (ESI(+)) m/e 566 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (t, J = 7,29 Hz, 6H); 2,43 (t, J = 7,63 Hz, 2H); 2,89 (t, J = 7,29 Hz, 2H); 3,00-3,20 (m, 6H); 3,37 (c, J = 5,99 Hz, 2H); 6,95-7,08 (m, 1H); 7,25-7,38 (m, 4H); 7,66 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,72-7,78 (m, 1H); 8,19 (t, J = 5,76 Hz, 1H); 8,29 (s, 1H); 9,26 (s, 1H); 9,27 (s, 1H).

Ejemplo 3053-(4-amino-5-{4-({[3-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil)amino}fenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-N-[2-(dietilamino)etil]propanamida

35 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 303A e isocianato de 3-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 600 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (t, J = 7,29 Hz, 6H); 2,43 (t, J = 7,29 Hz, 2H); 2,89 (t, J = 7,29 Hz, 2H); 3,00-3,20 (m, 6H); 3,30-3,45 (m, 2H); 7,33 (d, J = 8,48 Hz, 3H); 7,45-7,65 (m, 2H); 7,67 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 8,06 (s, 1H); 8,19 (t, J = 5,76 Hz, 1H); 8,29 (s, 1H); 9,31 (s, 1H); 9,42 (s, 1H).

Ejemplo 3063-[4-amino-5-[4-({[(3,5-dimetilfenil)amino]carbonil}amino)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-il]-N-[2-(dietilamino)etil]propanamida

45 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 303A e isocianato de 3,5-dimetilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. El producto se purificó por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 179 para proporcionar la sal de trifluoroacetato. MS (ESI(+)) m/e 560 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (t, J = 7,29 Hz, 6H); 2,24 (s, 6H); 2,43 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 2,89 (t, J = 7,46 Hz, 2H); 3,00-3,20 (m, 6H); 3,32-3,42 (m, 2H); 6,63 (s, 1H); 7,11 (s, 2H); 7,31 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,65 (d, J = 8,82 Hz, 2H); 8,20 (t, J = 5,26 Hz, 1H); 8,30 (s, 1H); 8,83 (s, 1H); 9,12 (s, 1H).

Ejemplo 3073-[4-amino-5-[4-({[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil}amino)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-il]-N-[2-(dietilamino)etil]propanamida

55 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 303A e isocianato de 2-fluoro-5-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. El producto se purificó por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 179 para proporcionar la sal de trifluoroacetato. MS (ESI(+)) m/e 564 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (t, J = 7,29 Hz, 6H); 2,28 (s, 3H); 2,43 (t, J = 7,63 Hz, 2H); 2,89 (t, J = 7,63 Hz, 2H); 3,00-3,20 (m, 6H); 3,32-3,42 (m, 2H); 6,78-6,88 (m, 1H); 7,12 (dd, J = 11,53, 8,48 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,64 (d, J = 8,81 Hz, 2H); 7,98 (dd, J = 7,46, 2,03 Hz, 1H); 8,19 (t, J = 5,59 Hz, 1H); 8,29 (s, 1H); 8,60

(d, $J = 2,37$ Hz, 1H); 9,34 (s, 1H).

Ejemplo 308

- 5 3-(4-amino-5-{4-[{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil]amino}fenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-N-[2-(diethylamino)etil]propanamida

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 303A e isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 618 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,16 (t, $J = 7,29$ Hz, 6H); 2,43 (t, $J = 7,63$ Hz, 2H); 2,89 (t, $J = 7,63$ Hz, 2H); 3,00-3,20 (m, 6H); 3,32-3,42 (m, 2H); 7,36 (d, $J = 8,48$ Hz, 2H); 7,36-7,60 (m, 2H); 7,67 (d, $J = 8,48$ Hz, 2H); 8,27 (t, $J = 5,60$ Hz, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,63 (dd, $J = 7,29, 2,20$ Hz, 1H); 9,14 (d, $J = 2,03$ Hz, 1H); 9,75 (s, 1H).

10 Los Ejemplos 309-334 se sintetizaron de forma paralela automatizada como sigue a continuación: el Ejemplo 78A (10 mg, 0,04 mmol) se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió a un recipiente reacción que contenía PS-dietilamina (23 mg). La solución se trató con una solución de cloroformiato de p-nitrofenilo (9 mg) en diclorometano (1 ml), se mezcló durante 2 horas, se trató con la solución de la amina deseada (0,06 mmol), se mezcló durante 16 horas, se trató con las resinas secuestradoras PS-trisamina (12 mg) y PS-isocianato (12 mg), y se concentró. El producto se purificó por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 179.

20

Ejemplo 309

N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(4-etilfenil)urea

25 Amina: 4-etilanilina. MS (ESI(+)) m/e 418 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,16 (t, $J = 7,64$ Hz, 6H); 2,55 (c, $J = 7,49$ Hz, 2H); 2,65 (c, $J = 7,70$ Hz, 2H); 7,13 (d, $J = 8,42$ Hz, 2H); 7,30 (d, $J = 8,73$ Hz, 2H); 7,37 (d, $J = 8,42$ Hz, 2H); 7,62 (d, $J = 8,73$ Hz, 2H); 8,28 (s, 1H); 8,65 (s, 1H); 8,86 (s, 1H).

Ejemplo 310

30

N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(4-isopropilfenil)urea

35 Amina: 4-isopropilanilina. MS (ESI(+)) m/e 432 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,10-1,25 (m, 9H); 2,65 (c, $J = 7,49$ Hz, 2H); 2,84 (m, 1H); 7,16 (d, $J = 8,42$ Hz, 2H); 7,30 (d, $J = 8,42$ Hz, 2H); 7,38 (d, $J = 8,42$ Hz, 2H); 7,62 (d, $J = 8,42$ Hz, 2H); 8,28 (s, 1H); 8,65 (s, 1H); 8,85 (s, 1H).

Ejemplo 311

40

N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-terc-butilfenil)urea

Amina: 3-terc-butilanilina. MS (ESI(+)) m/e 446 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17 (t, $J = 7,49$ Hz, 3H); 1,28 (s, 9H); 2,66 (c, $J = 7,49$ Hz, 2H); 7,03 (d, $J = 7,80$ Hz, 1H); 7,21 (t, $J = 7,96$ Hz, 1H); 7,31 (d, $J = 8,73$ Hz, 3H); 7,48 (t, $J = 1,87$ Hz, 1H); 7,63 (d, $J = 8,42$ Hz, 2H); 8,29 (s, 1H); 8,73 (s, 1H); 8,86 (s, 1H).

Ejemplo 312

45

N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(4-terc-butilfenil)urea

50 Amina: 4-terc-butilanilina. MS (ESI(+)) m/e 446 ($M+M$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (t, $J = 7,49$ Hz, 3H); 1,26 (s, 9H); 2,64 (c, $J = 7,49$ Hz, 2H); 7,25-7,32 (m, 4H); 7,35-7,40 (m, 2H); 7,56-7,65 (m, 2H); 8,27 (s, 1H); 8,65 (s, 1H); 8,84 (s, 1H).

Ejemplo 313

55

N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea

Amina: 2-metil-3-fluoroanilina. MS (ESI(+)) m/e 422 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17 (t, $J = 7,49$ Hz, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,65 (c, $J = 7,49$ Hz, 2H); 6,88 (t, $J = 8,89$ Hz, 1H); 7,15-7,25 (m, 1H); 7,32 (d, $J = 8,42$ Hz, 2H); 7,60-7,72 (m, 3H); 8,19 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 9,27 (s, 1H).

60

Ejemplo 314

65

N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(2-fluoro-4-metilfenil)urea

Amina: 2-fluoro-4-metilanilina. MS (ESI(+)) m/e 422 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,16 (t, $J = 7,49$ Hz,

3H); 2,32 (s, 3H); 2,65 (c, J = 7,49 Hz, 2H); 6,96 (d, J = 9,36 Hz, 1H); 7,07 (d, J = 12,17 Hz, 1H); 7,25-7,35 (m, 2H); 7,55-7,65 (m, 2H); 7,98 (t, J = 8,58 Hz, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,50 (d, J = 2,18 Hz, 1H); 9,22 (s, 1H).

Ejemplo 315

N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-fluoro-5-metilfenil)urea

Amina: 3-fluoro-5-metilanilina. MS (ESI(+)) m/e 422 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,16 (t, J = 7,49 Hz, 3H); 2,30 (s, 3H); 2,65 (c, J = 7,49 Hz, 2H); 7,05 (dd, J = 8,27, 2,03 Hz, 1H); 7,17 (t, J = 8,73 Hz, 1H); 7,31 (d, J = 8,73 Hz, 2H); 7,44 (dd, J = 12,48, 2,18 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 8,74 Hz, 2H); 8,27 (s, 1H); 8,89 (s, 1H); 8,95 (s, 1H).

Ejemplo 316

N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(4-fluoro-2-metilfenil)urea

Amina: 4-fluoro-2-metilanilina. MS (ESI(+)) m/e 422 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,16 (t, J = 7,49 Hz, 3H); 2,28 (s, 3H); 2,65 (c, J = 7,49 Hz, 2H); 6,99 (td, J = 8,73, 3,12 Hz, 1H); 7,08 (dd, J = 9,51, 2,96 Hz, 1H); 7,30 (d, J = 8,42 Hz, 2H); 7,63 (d, J = 8,42 Hz, 2H); 7,72 (dd, J = 8,73, 5,62 Hz, 1H); 8,02 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 9,17 (s, 1H).

Ejemplo 317

N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(4-fluoro-3-metilfenil)urea

Amina: 4-fluoro-3-metilanilina. MS (ESI(+)) m/e 422 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,16 (t, J = 7,49 Hz, 3H); 2,30 (s, 3H); 2,65 (c, J = 7,49 Hz, 2H); 7,06 (t, J = 9,20 Hz, 1H); 7,25-7,35 (m, J = 8,42 Hz, 3H); 7,37 (dd, J = 6,86, 2,50 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 8,42 Hz, 2H); 8,28 (s, 1H); 8,71 (s, 1H); 8,90 (s, 1H).

Ejemplo 318

N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-cloro-4-metilfenil)urea

Amina: 3-cloro-4-metilanilina. MS (ESI(+)) m/e 438 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17 (t, J = 7,49 Hz, 3H); 2,27 (s, 3H); 2,65 (c, J = 7,49 Hz, 2H); 7,20-7,30 (m, 2H); 7,31 (d, J = 8,42 Hz, 2H); 7,63 (d, J = 8,42 Hz, 2H); 7,71 (d, J = 1,87 Hz, 1H); 8,29 (s, 1H); 8,88 (s, 1H); 8,96 (s, 1H).

Ejemplo 319

N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(4-cloro-3-metilfenil)urea

Amina: 4-cloro-3-metilanilina. MS (ESI(+)) m/e 438 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,16 (t, J = 7,49 Hz, 3H); 2,31 (s, 3H); 2,65 (c, J = 7,49 Hz, 2H); 7,20-7,40 (m, 4H); 7,46 (d, J = 2,50 Hz, 1H); 7,63 (d, J = 8,73 Hz, 2H); 8,28 (s, 1H); 8,83 (s, 1H); 8,94 (s, 1H).

Ejemplo 320

N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-bromo-4-metilfenil)urea

Amina: 3-bromo-4-metilanilina. MS (ESI(+)) m/e 482, 484 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17 (t, J = 7,64 Hz, 3H); 2,29 (s, 3H); 2,65 (c, J = 7,59 Hz, 2H); 7,26 (d, J = 0,94 Hz, 2H); 7,31 (d, J = 8,73 Hz, 2H); 7,63 (d, J = 8,73 Hz, 2H); 7,88 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 8,87 (s, 1H); 8,96 (s, 1H).

Ejemplo 321

N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(4-bromo-3-metilfenil)urea

Amina: 4-bromo-3-metilanilina. MS (ESI(+)) m/e 482, 484 ($M+H$)⁴; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,16 (t, J = 7,49 Hz, 3H); 2,33 (s, 3H); 2,65 (c, J = 7,70 Hz, 2H); 7,25-7,35 (m, 3H); 7,40-7,55 (m, 2H); 7,63 (d, J = 8,73 Hz, 2H); 8,29 (s, 1H); 8,84 (s, 1H); 8,95 (s, 1H).

Ejemplo 322

N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-fluoro-4-metoxifenil)urea

Amina: 3-fluoro-4-metoxianilina. MS (ESI(+)) m/e 438 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,16 (t, J = 7,49 Hz, 3H); 2,65 (c, J = 7,49 Hz, 2H); 3,80 (s, 3H); 7,05-7,15 (m, J = 1,87 Hz, 2H); 7,31 (d, J = 8,42 Hz, 2H); 7,45-7,55 (m,

1H); 7,62 (d, $J = 8,73$ Hz, 2H); 8,29 (s, 1H); 8,78 (s, 1H); 8,91 (s, 1H).

Ejemplo 323

5 *N*-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-*N'*-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]urea

Amina: 3-metoxi-5-trifluorometilanilina. MS (ESI(+)) m/e 488 ($M+H$)⁺; RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17 (t, $J = 7,49$ Hz, 3H); 2,65 (c, $J = 7,49$ Hz, 2H); 3,83 (s, 3H); 6,86 (s, 1H); 7,25-7,35 (m, 3H); 7,50 (s, 1H); 7,64 (d, $J = 8,42$ Hz, 2H); 8,28 (s, 1H); 9,04 (s, 1H); 9,15 (s, 1H).

10

Ejemplo 324

N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-*N'*-[4-(hidroximetil)fenil]urea

15 Amina: 4-hidroximetilanilina. MS (ESI(+)) m/e 420 ($M+H$)⁺; RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,26 (t, $J = 6,86$ Hz, 3H); 2,65 (c, $J = 7,49$ Hz, 2H); 4,43 (s, 2H); 7,23 (d, $J = 8,42$ Hz, 2H); 7,30 (d, $J = 8,73$ Hz, 2H); 7,42 (d, $J = 8,42$ Hz, 2H); 7,63 (d, $J = 8,73$ Hz, 2H); 8,27 (s, 1H); 8,73 (s, 1H); 8,90 (s, 1H).

20

Ejemplo 325

N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-*N'*-(2-metoxi-4-metilfenil)urea

25 Amina: 2-metoxi-4-metilanilina. MS (ESI(+)) m/e 434 ($M+H$)⁺; RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17 (t, $J = 7,49$ Hz, 3H); 2,24 (s, 3H); 2,66 (c, $J = 7,49$ Hz, 2H); 3,86 (s, 3H); 6,76 (m, $J = 7,80,1,87$ Hz, 1H); 6,91 (d, $J = 8,11$ Hz, 1H); 7,31 (d, $J = 8,42$ Hz, 2H); 7,63 (d, $J = 8,74$ Hz, 2H); 8,00 (d, $J = 2,18$ Hz, 1H); 8,23 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 9,52 (s, 1H).

30

Ejemplo 326

N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-*N'*-(2-etoxifenil)urea

35 Amina: 2-etoxianilina. MS (ESI(+)) m/e 434 ($M+H$)⁺; RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17 (t, $J = 7,49$ Hz, 3H); 1,43 (t, $J = 7,02$ Hz, 3H); 2,66 (c, $J = 7,49$ Hz, 2H); 4,16 (c, $J = 7,07$ Hz, 2H); 6,85-6,98 (m, 2H); 7,00-7,05 (m, 1H); 7,31 (d, $J = 8,42$ Hz, 2H); 7,64 (d, $J = 8,42$ Hz, 2H); 8,12-8,17 (m, 2H); 8,28 (s, 1H); 9,61 (s, 1H).

40

Ejemplo 327

N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-*N'*-[4-(metilsulfanil)fenil]urea

45 Amina: 4-(metilsulfanil)anilina. MS (ESI(+)) m/e 436 ($M+H$)⁺; RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,16 (t, $J = 7,33$ Hz, 3H); 2,44 (s, 3H); 2,60-2,70 (m, $J = 7,49$ Hz, 2H); 7,24 (d, $J = 8,73$ Hz, 2H); 7,31 (d, $J = 8,73$ Hz, 2H); 7,44 (d, $J = 8,73$ Hz, 2H); 7,62 (d, $J = 8,73$ Hz, 2H); 8,28 (s, 1H); 8,79 (s, 1H); 8,90 (s, 1H).

50

Ejemplo 328

45 *N*-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-*N'*-[3-(metilsulfanil)fenil]urea

Amina: 3-(metilsulfanil)anilina. MS (ESI(+)) m/e 436 ($M+H$)⁺; RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17 (t, $J = 7,49$ Hz, 3H); 2,47 (s, 3H); 2,65 (c, $J = 7,49$ Hz, 2H); 6,88 (d, $J = 8,74$ Hz, 1H); 7,22 (m, $J = 7,80$ Hz, 2H); 7,31 (d, $J = 8,73$ Hz, 2H); 7,40-7,55 (m, 1H); 7,63 (d, $J = 8,73$ Hz, 2H); 8,28 (s, 1H); 8,81 (s, 1H); 8,92 (s, 1H).

55

Ejemplo 329

N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-*N'*-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilurea

55 Amina: 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-amina. MS (ESI(+)) m/e 448 ($M+H$)⁺; RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,16 (t, $J = 7,64$ Hz, 3H); 2,65 (c, $J = 7,49$ Hz, 2H); 4,10-4,30 (m, 4H); 6,65-6,85 (m, 2H); 7,11 (d, $J = 2,50$ Hz, 1H); 7,30 (d, $J = 8,73$ Hz, 2H); 7,61 (d, $J = 8,73$ Hz, 2H); 8,29 (s, 1H); 8,58 (s, 1H); 8,83 (s, 1H).

60

Ejemplo 330

N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-*N'*-14-[4-(metoxifenil)amino]fenil]urea

65 Amina: *N*-(4-aminofenil)-*N*-(4-metoxifenil)amina; MS (ESI(+)) m/e 511 ($M+H$)⁺; RMN 1H (500 MHz, DM-SO-d₆) δ 1,17 (t, $J = 7,49$ Hz, 3H); 2,65 (c, $J = 7,59$ Hz, 2H); 3,70 (s, 3H); 6,84 (d, $J = 8,74$ Hz, 2H); 6,91 (d, $J = 8,73$ Hz, 2H); 6,98 (d, $J = 8,74$ Hz, 2H); 7,25-7,33 (m, 4H); 7,61 (d, $J = 8,42$ Hz, 2H); 8,27 (s, 1H); 8,46 (s, 1H); 8,78 (s, 1H).

Ejemplo 331N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(5-cloro-2,4-dimetoxifenil)urea

5 Amina: 5-cloro-2,4-dimetoxianilina. MS (ESI(+)) m/e 484 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,16 (t, J = 7,49 Hz, 3H); 2,65 (c, J = 7,49 Hz, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,95 (s, 3H); 6,88 (s, 1H); 7,31 (d, J = 8,74 Hz, 2H); 7,61 (d, J = 8,42 Hz, 2H); 8,16 (s, 1H); 8,23 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 9,45 (s, 1H).

Ejemplo 332N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-6-quinolinilurea

10 Amina: 6-quinolinamina. MS (ESI(+)) m/e 441 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,16 (t, J = 7,49, 3H); 2,67 (c, J = 7,49 Hz, 2H); 7,34 (d, J = 8,42 Hz, 2H); 7,52 (dd, J = 8,42, 4,37 Hz, 1H); 7,68 (d, J = 8,42 Hz, 2H); 7,78 (dd, J = 9,05, 2,50 Hz, 1H); 7,98 (d, J = 9,05 Hz, 1H); 8,23 (d, J = 2,18 Hz, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,34 (d, J = 8,73 Hz, 1H); 8,79 (dd, J = 4,06, 1,25 Hz, 1H); 9,10 (s, 1H); 9,22 (s, 1H).

Ejemplo 333N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(4-(4-morfolinil)fenil)urea

20 Amina: 4-(4-morfolinil)anilina. MS (ESI(+)) m/e 475 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17 (t, J = 7,02 Hz, 3H); 2,66 (c, J = 7,59 Hz, 2H); 3,07 (m, 4H); 3,75 (m, 4H); 7,30 (d, J = 8,73 Hz, 2H); 7,36 (d, J = 9,05 Hz, 2H); 7,63 (d, J = 8,73 Hz, 2H); 8,10-8,14 (m, 2H); 8,32 (s, 1H); 8,60 (s, 1H); 8,89 (s, 1H).

Ejemplo 334N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-hidroxi-4-metilfenil)urea

25 Amina: 5-amino-2-metilfenol. MS (ESI(+)) m/e 420 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,16 (t, J = 7,49 Hz, 3H); 2,05 (s, 3H); 2,65 (c, J = 7,49 Hz, 2H); 6,73 (dd, J = 7,96, 2,03 Hz, 1H); 6,88-6,95 (m, 1H); 7,08 (d, J = 1,87 Hz, 1H); 7,29 (d, J = 8,42 Hz, 2H); 7,61 (d, J = 8,73 Hz, 2H); 8,28 (s, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,80 (s, 1H).

Ejemplo 3351-[4-(4-amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-3-fenilacetona

35 Una mezcla del Ejemplo 66A (100 mg, 0,31 mmol), 2-propinilbenceno (0,042 ml, 0,34 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (11 mg, 0,016 mmol), Cul (3 mg, 0,016 mmol), dietilamina (0,48 ml, 4,68 mmol) y trifenilfosfina (16 mg, 0,062 mmol) en DMF (0,5 ml) en un vial de 5 ml tapado se agitó mientras se calentaba a 120 °C durante 25 minutos en un microondas Smith Synthesizer a 300 W. La mezcla se enfrió usando aire presurizado a 40 psi (276 kPa), se diluyó con agua, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo para proporcionar 38 mg del producto deseado. MS (ESI(+)) m/e 374 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 3H); 3,91 (s, 2H); 3,97 (s, 2H); 7,16-7,36 (m, 9H); 8,27 (s, 1H).

Ejemplo 3366-metil-5-[4-(3-fenoxi-1-propinil)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

50 El producto deseado se preparó por sustitución de (2-propiniloxi)benceno por 2-propinilbenceno en el Ejemplo 335. MS (ESI(+)) m/e 372 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 3H); 5,09 (s, 2H); 6,99 (t, J = 7,29 Hz, 1H); 7,07 (d, J = 7,80 Hz, 2H); 7,35 (m, 2H); 7,41 (d, J = 8,14 Hz, 2H); 7,60 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 8,27 (s, 1H).

Ejemplo 337N-[4-(2,4-diaminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)ureaEjemplo 337A5-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina

60 Una suspensión del Ejemplo 58B (1 g, 4,08 mmol) y clorhidrato de cloroformamidina (1,17 g, 10,2 mmol) en diglme (40 ml) se calentó a 130 °C durante 15 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se

filtraron, y se concentraron. El residuo se concentró además en una corriente de nitrógeno, y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con 5 a 7 % de metanol/diclorometano para proporcionar 0,26 g del producto deseado. MS (ESI(+)) m/e 288 ($M+H$)⁺.

5 Ejemplo 337B

5-(4-aminofenil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina

10 Una suspensión del Ejemplo 337A (0,26 g) en metanol (5 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (globo) en presencia de Pd al 10 %/C (100 mg) durante 24 horas, y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con metanol y los filtrados combinados se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice con 7 % de metanol/diclorometano para proporcionar 0,127 g del producto deseado. MS (ESI(+)) m/e 258 ($M+H$)⁺.

15 Ejemplo 337C

N-[4-(2,4-diaminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

20 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 337B e isocianato de 3-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 391 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 3H); 6,14 (s, 2H); 6,80 (m, 2H); 7,16 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,31 (s a, 1H); 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 8,64 (s, 1H); 8,82 (s, 1H).

Ejemplo 338

25 N-[4[(4-aminoisotiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)metil]fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

Ejemplo 338A

5-amino-3-(4-nitrobencil)-4-isotiazolcarbonitrilo

30 El producto deseado se preparó por sustitución de cloruro de (4-nitrofenil)acetilo por cloruro de 4-nitrobenzoilo en los Ejemplos 96A-E. MS (ESI(-)) m/e 259 ($M-H$)⁻.

35 Ejemplo 338B

N'-[4-ciano-3-(4-nitrobencil)-5-isotiazolil]imidoformamida

40 Una suspensión del Ejemplo 338A (1 g, 3,8 mmol) y sulfato de amonio (50 mg, 0,38 mmol) en ortoformiato de trietilo (25 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 horas, se enfrió a 0 °C, se trató con amoniaco (40 ml, 2 M en propanol), se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con 35 % de acetato de etilo/hexanos para proporcionar 0,38 g del producto deseado. MS (ESI(-)) m/e 286 ($M-H$)⁻.

45 Ejemplo 338C

3-(4-nitrobencil)isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-amina

50 Una solución del Ejemplo 338B (0,37 g, 1,29 mmol) en metanol (3 ml) se trató con LiOCH₃ (1,4 ml, 1 M en metanol), y se calentó a 70 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente dando como resultado un precipitado de color pardo que se recogió por filtración. La torta del filtro se lavó con metanol frío y se secó para proporcionar 0,175 g del producto deseado. MS (ESI(+)) m/e 288 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 338D

55 3-(4-aminobencil)isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 338C por el Ejemplo 96F en el Ejemplo 97. MS (ESI(+)) m/e 258 ($M+H$)⁺.

60 Ejemplo 338E

N-[4[(4-aminoisotiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)metil]fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

65 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 338D e isocianato de 3-metilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 391 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,27 (s, 3H); 4,50 (s, 2H); 6,77 (d, J = 7,46 Hz, 1H); 6,96 (s, 1H); 7,05-7,45 (m, 6H); 8,37 (s, 1H); 8,66 (s, 1H); 8,72

(s, 1H).

Ejemplo 339

5 N-[4-[(4-aminoisotiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)metil]fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 338D e isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 463 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz; DMSO-d₆) δ 4,51 (s, 2H); 7,10-7,60 (m, 6H); 8,00 (s, 1H); 8,37 (s, 1H); 8,76 (s, 1H); 9,03 (s, 1H).

10

Ejemplo 340

15 N-[4-[(4-aminoisotiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)metil]fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 338D e isocianato de 3-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 445 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,52 (s, 2H); 7,16 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,35-7,55 (m, 5H); 8,37 (s, 1H); 8,61 (dd, J = 7,46, 2,71 Hz, 1H); 8,87 (d, J = 2,71 Hz, 1H); 9,15 (s, 1H).

20

Ejemplo 341

(2E)-N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-3-(3-metilfenil)acrilamida

25 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 78A y ácido (2E)-3-(3-metilfenil)acrílico por anilina y el Ejemplo 66B, respectivamente, en el Ejemplo 66C. MS (ESI(+)) m/e 415 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17 (t, J = 7,46 Hz, 3H); 2,36 (s, 3H); 2,65 (c, J = 7,69 Hz, 2H); 6,86 (d, J = 15,60 Hz, 1H); 7,35-7,80 (m, 6H); 7,59 (d, J = 15,60 Hz, 1H); 7,88 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 8,27 (s, 1H); 10,28 (s, 1H).

30

Ejemplo 342

(2E)-N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]acrilamida

35 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 78A y cloruro de (2E)-3-[3-(trifluorometil)fenil]acriloílo por el Ejemplo 1E y cloruro de benzoílo, respectivamente, en el Ejemplo 4. MS (ESI(+)) m/e 469 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17 (t, J = 7,46 Hz, 3H); 2,65 (c, J = 7,46 Hz, 2H); 7,00 (d, J = 15,93 Hz, 1H); 7,39 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,60-8,05 (m, 7H); 8,27 (s, 1H); 10,48 (s, 1H).

40

Ejemplo 343

N-[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]urea

45 Una mezcla del Ejemplo 78A (0,27 g, 1 mmol) y NaOCN (0,13 g, 2 mmol) en agua (1,5 ml) y ácido acético (1,5 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se repartió entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para proporcionar 0,3 g del producto deseado. MS (ESI(+)) m/e 314 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (t, J = 7,46 Hz, 3H); 2,63 (c, J = 7,57 Hz, 2H); 5,94 (m, 2H); 7,24 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,56 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 8,25 (s, 1H); 8,75 (s, 1H).

50

Ejemplo 344

3-{[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]amino}-4-[(3-metilfenil)amino]-3-ciclobuteno-1,2-diona

Ejemplo 344A

3-{[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]amino}-4-etoxy-3-ciclobuteno-1,2-diona

55

Una mezcla del Ejemplo 78A (0,135 g, 0,5 mmol) y 3,4-dietoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona (0,22 ml, 1,5 mmol) en etanol (5 ml) se calentó a 70-80 °C durante 48 horas, y a continuación se filtró mientras aún se encontraba caliente. El filtrado se concentró y el residuo resultante se lavó con hexanos y éter dietílico, y se secó para proporcionar 0,11 g del producto deseado. MS (ESI(+)) m/e 395 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 344B

3-{[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]amino}-4-[(3-metilfenil)amino]-3-ciclobuteno-1,2-diona

65 Una mezcla del Ejemplo 344A (0,027 g, 0,068 mol) y 3-metilanilina (0,073 ml, 0,68 mmol) en etanol (2 ml) se agitó a

la temperatura de reflujo durante 48 horas y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con 5 % de metanol/diclorometano para proporcionar 8 mg del producto deseado. MS (ESI(+)) m/e 346 ($M+H^+$); RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17 (t, J = 7,46 Hz, 3H); 2,32 (s, 3H); 2,66 (c, J = 7,12 Hz, 2H); 6,80-7,00 (m, 2H); 7,20-7,50 (m, 4H); 7,67 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 8,28 (s, 1H); 10,11 (s, 1H); 10,30 (s, 1H).

5

Ejemplo 3453-[f4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]amino]-4-[(3-clorofenil)amino]-3-ciclobuteno-1,2-diona

10 El producto deseado se preparó por sustitución de 3-cloroanilina por 3-metilanilina en el Ejemplo 344B. MS (ESI(+)) m/e 476 ($M+H^+$); RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17 (t, J = 7,46 Hz, 3H); 2,65 (c, J = 7,57 Hz, 2H); 7,14 (d, J = 7,46 Hz, 1H); 7,30-7,50 (m, 4H); 7,50-7,80 (m, 3H); 8,28 (s, 1H); 10,14 (s, 1H); 10,24 (s, 1H).

15

Ejemplo 346{[4-(4-amino-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]amino}(oxo)acetato de etilo

20 Una solución del Ejemplo 78A (0,065 g, 0,25 mmol), cloro(oxo)acetato de etilo (0,028 ml, 0,25 mmol) y piridina (0,02 ml, 0,25 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se repartió entre agua y diclorometano. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 5 % de metanol/diclorometano para proporcionar 60 mg del producto deseado. MS (ESI(+)) m/e 371 ($M+M^+$); RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (t, J = 7,46 Hz, 3H); 1,34 (t, J = 7,12 Hz, 3H); 2,64 (c, J = 7,46 Hz, 2H); 4,34 (c, J = 7,12 Hz, 2H); 7,41 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,93 (d, J = 8,82 Hz, 2H); 8,27 (s, 1H); 11,00 (s, 1H).

25

Ejemplo 3473-{4-[(5,7-dimetil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]fenil}isotiazolo[5,4-d]pirimidin-4-amina

30 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 97 y 2-amino-4,6-dimetilfenol por el Ejemplo 1E y 2-aminofenol, respectivamente en el Ejemplo 3. MS (ESI(+)) m/e 389 ($M+H^+$); RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,35 (s, 3H); 2,41 (s, 3H); 6,81 (s, 1H); 7,13 (s, 1H); 7,67 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 7,96 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 8,47 (s, 1H); 10,96 (s, 1H).

35

Ejemplo 348ácido 3-[{[(4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]amino}carbonil]amino]benzoico

40

Ejemplo 348A3-[{[(4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]amino}carbonil]amino]benzoato de metilo

45 El producto deseado se preparó por sustitución de 3-isocianatobenzoato de metilo y el Ejemplo 58D por isocianato de fenilo y el Ejemplo 1E, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS(ESI(+)) m/e 420 ($M+H^+$).

45

Ejemplo 348Bácido 3-[{[(4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]amino}carbonil]amino]benzoico

50 Una suspensión del Ejemplo 348A (0,5 g, 1,19 mmol) en metanol (50 ml) y THF (20 ml) se trató con NaOH 2 N (3,6 ml, 7,2 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, se acidificó a pH 3 con HCl 4 N, y se diluyó con salmuera dando como resultado la formación de un precipitado. El sólido se recogió por filtración y se secó para obtener 0,417 g del producto deseado. MS (ESI (+)) m/e 406 ($M+H^+$); RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,41 (m, 3H); 7,55 (s, 1H); 7,56 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 7,66-7,71 (m, 3H); 8,14 (s, 1H); 8,47 (s, 1H); 9,30 (s, 1H); 9,32 (s, 1H).

55

Ejemplo 349N-(4-amino-6-[2-(dimetilamino)ethyl]tieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)-N'-(3,5-dimetilfenil)urea

60

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 281F e isocianato de 3,5-dimetilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente, en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 461 ($M+H^+$); RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,10 (s, 6H); 2,24 (s, 6H); 2,43 (t, J = 7,12 Hz, 2H); 2,74 (t, J = 7,12 Hz, 2H); 6,63 (s, 1H); 7,09 (s, 2H); 7,30 (d, J = 8,81 Hz, 2H); 7,62 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 8,26 (s, 1H); 8,59 (s, 1H); 8,86 (s, 1H).

65

Ejemplo 350N-[4-[4-amino-6-(2-hidroxietil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-2-(3-metilfenil)acetamida

- 5 El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 104B y ácido 3-metilfenilacético por anilina y Ejemplo 66B, respectivamente, en el Ejemplo 66C. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con 7 % de metanol/diclorometano para proporcionar el producto deseado. p.f. 142-144 °C; MS (ESI(+)) m/e 419 (M+M⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,31 (s, 3H); 2,74 (t, J = 6,61 Hz, 2H); 3,55 (m, 2H); 3,64 (s, 2H); 4,87 (t, J = 5,26 Hz, 1H); 7,07 (d, J = 6,78 Hz, 1H); 7,12-7,27 (m, 3H); 7,33 (d, J = 8,14 Hz, 2H); 7,77 (d, J = 8,48 Hz, 2H); 8,26 (s, 1H); 10,38 (s, 1 H).

Ejemplo 351

N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-hidroxifenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea15 Ejemplo 351A5-[4-amino-2-(benciloxi)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

- 20 El producto deseado se preparó por sustitución de cloruro de 2-benciloxi-4-nitrobenzoilo por cloruro de 3-metoxi-4-nitrobenzoilo en los Ejemplos 165A-D. MS (ESI(+)) m/e 348,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 351B25 N-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-(benciloxi)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó por sustitución del Ejemplo 351A e isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo por el Ejemplo 1E e isocianato de fenilo, respectivamente en el Ejemplo 1F. MS (ESI(+)) m/e 554 (M+H)⁺.

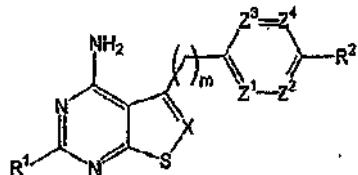
30 Ejemplo 351CN-[4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-hidroxifenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

- 35 Una solución del Ejemplo 351B (99 mg, 0,18 mmol) en 30 % de HBr/ácido acético (1 ml) y ácido acético (2 ml) se agitó a 70 °C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua, se basificó con NaOH 2 N, se ajustó a pH 7-8 con HCl 1 N, y se extrajo con metanol/diclorometano. El extracto se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con 5 % de metanol/diclorometano para proporcionar 16 mg (19 % de rendimiento) del producto deseado. MS(ESI(+)) m/e 464,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,94 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,38-7,43 (m, 2H; 7,48-7,55 (m, 1H); 8,30 (s, 1H); 8,64 (dd, J = 7,5, 2,4 Hz, 1H); 8,91 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 9,29 (s, 1H); 9,87 (s, 1H).

40 Será evidente para los expertos en la materia que la presente invención no se limita a los ejemplos ilustrativos precedentes, y que se puede realizar de otras formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma. Por lo tanto, se desea que los ejemplos se consideren a todos los efectos como ilustrativos y no restrictivos, 45 haciendo referencia a las reivindicaciones anexas, en lugar de a los ejemplos precedentes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



5

o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, donde

X es N;

10 Z¹ es CR⁴;

Z² es CR⁵;

Z³ es CR⁶;

Z⁴ es CR⁷;

R¹ es hidrógeno;

15 R² es LR⁸;

L es -(CH₂)_nNR⁹C(O)NR¹⁰(CH₂)_p-; con su extremo derecho unido a R⁸, donde R⁹ y R¹⁰ son ambos hidrógeno; m = o, y n y p son independientemente 0-2;

R⁴, R⁵, R⁶, y R⁷ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi, alquilo, NR^aR^b, halo, e hidroxilo, donde R^a y R^b se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

20 hidrógeno y alquilo; y

R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxialquilo, alquilo, arilo, arilalquenilo, arilalquilo, cicloalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclico, y (heterociclico)alquilo,

donde

25 el término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a metilo, etilo, propilo o isopropilo; el término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular principal a través de un átomo de oxígeno;

30 el término "alquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de cadena lineal o ramificada de hasta seis átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono;

35 el término "alcoxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi unido al resto molecular principal a través de un grupo alquilo;

el término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, sustituido con al menos un átomo de halógeno;

40 el término "hidroxialquilo", como se usa en el presente documento; se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo hidroxi;

el término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo fenilo, o a un sistema de anillos condensado bicíclico o tricíclico donde uno o más de los anillos condensados es un grupo fenilo, los grupos arilo de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquenilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxcarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxi, carboxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalcoxi, heteroarilalquilo, heteroariloxi, heterociclico, (heterociclico)alquilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, NR^aR^b, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)C(O), (NR^aR^b)C(O)alquilo, y oxo; donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalcoxi, el arilalquilo, y el ariloxi, el heteroarilo, la parte heteroarilo del heteroarilalcoxi, el heteroarilalquilo, y el heteroariloxi, el heterociclico, y la parte heterociclico del (heterociclico)alquilo pueden estar además opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquenilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquilo, alquilsulfanilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, NR^aR^b, y oxo;

45 el término "arilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo arilo;

el término "carboxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo carboxi;

el término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo saturado monocíclico, bicíclico, o tricíclico que tiene de tres a doce átomos de carbono;

50 el término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo aromático de cinco o seis miembros donde al menos un átomo se selecciona entre el grupo que consiste en N, O, y S, y los demás átomos son carbono, los anillos de cinco miembros tienen dos dobles enlaces, y los anillos de seis miembros tienen tres dobles enlaces, los grupos heteroarilo están conectados al grupo molecular principal a través de un átomo

sustituible de carbono o de nitrógeno en el anillo, el término "heteroarilo" incluye también sistemas donde un anillo de heteroarilo está condensado con un grupo arilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterociclico, u otro grupo heteroarilo;

los grupos heteroarilo de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquenilo, alcoxi, alcoxialquilo, aloxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heteroarilo, heteroarilalcoxi, heteroarilalquilo, heteroariloxi, heterociclico, (heterociclico)alquilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, NR^aR^b , (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)C(O), (NR^aR^b)C(O)alquilo, y oxo; donde el arilo, la parte arilo del arilalcoxi, el arilalquilo, y el ariloxi, el segundo grupo heteroarilo, la parte heteroarilo del heteroarilalcoxi, el heteroarilalquilo, y el heteroariloxi, el heterociclico, y la parte heterociclico del (heterociclico)alquilo pueden estar además opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquenilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquilo, alquilsulfanilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, NR^aR^b , y oxo;

el término "heteroarilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo heteroarilo;

el término "heterociclico", como se usa en el presente documento, se refiere a anillos cíclicos, no aromáticos, de cinco, seis, o siete miembros, que contienen al menos un átomo seleccionado entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno, y azufre, los anillos de cinco miembros tienen cero o un doble enlace y los anillos de seis y siete miembros tienen cero, uno, o dos dobles enlaces, los grupos heterociclico de la invención están conectados

al grupo molecular principal a través de un átomo sustituible de carbono o de nitrógeno en el anillo, el término "heterociclico" también incluye sistemas donde un anillo heterociclico está condensado con un grupo arilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquilo, u otro grupo heterociclico, los grupos heterociclico de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquenilo, alcoxi, alcoxialquilo, aloxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, aminoalquilo, aminocarbonilo, arilo, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalcoxi, heteroarilalquilo, heteroariloxi, un segundo grupo heterociclico, (heterociclico)alquilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, NR^aR^b , (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)C(O), (NR^aR^b)C(O)alquilo, y oxo; donde el arilo, la parte arilo del arilalcoxi, el arilalquilo, y el ariloxi, el heteroarilo, la parte heteroarilo del heteroarilalcoxi, el heteroarilalquilo, y el heteroariloxi, el segundo grupo heterociclico, y la parte heterociclico del (heterociclico)alquilo pueden estar además opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquenilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquilo, alquilsulfanilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, NR^aR^b , y oxo;

el término "(heterociclico)alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo heterociclico;

los términos "halo" y "halógeno", como se usan en el presente documento, se refieren a F, Cl, Br, o I, el término "hidroxi", como se usa en el presente documento, se refiere a -OH;

el término " NR^aR^b " como se usa en la definición de arilo, heteroarilo y heterociclico se refiere a dos grupos, R^a y R^b , que están unidos al resto molecular principal a través de un átomo de nitrógeno. R^a y R^b se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo, aloxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo,

alcoxicarbonilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, cicloalquenilo, (cicloalquenilo)alquilo, cicloalquilo, (cicloalquilo)alquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclico, heterociclidialquilo, (NR^cR^d)alquilo, (NR^cR^d)C(O), y (NR^cR^d)C(O)alquilo, donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo, y el arilcarbonilo, el heteroarilo, la parte heteroarilo del heteroarilalquilo y el heteroarilcarbonilo, el heterociclico, y la parte heterociclico del heterociclidialquilo y el heterociclidcarbonilo están además opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, nitro, y oxo;

el término " (NR^aR^b) alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo NR^aR^b ,

el término " $(NR^aR^b)C(O)$ alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo $(NR^aR^b)C(O)$;

el término " $(NR^aR^b)C(O)$ ", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo NR^aR^b unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo;

el término " NR^cR^d ", como se usa en el presente documento, se refiere a dos grupos, R^c y R^d , que están unidos al resto molecular principal a través de un átomo de nitrógeno, R^c y R^d se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo, aloxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, y arilalquilo; donde el arilo y la parte arilo del arilalquilo pueden estar además opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, nitro, y oxo;

el término " (NR^cR^d) alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo NR^cR^d ,

el término " $(NR^cR^d)C(O)$ ", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo NR^cR^d unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo;

el término " $(NR^cR^d)C(O)alquilo$ ", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo $(NR^cR^d)C(O)$;

el término "oxo", como se usa en el presente documento, se refiere a =O; y el término "sulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a $-SO_2$.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en

- N-[4-(4-aminoisotiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)fenil]-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea,
N-[4-(4-aminoisotiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea,
5 N-[4-(4-aminoisotiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)fenil]-N'-(3-clorofenil)urea,
N-[4-(4-aminoisotiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)fenil]-N'-(3-etilfenil)urea,
N-[4-(4-aminoisotiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea, y
N-[4-(4-aminoisotiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea.