

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 262**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 495/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.01.2011** **PCT/KR2011/000664**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.08.2011** **WO11093684**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2011** **E 11737323 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017** **EP 2528925**

54 Título: **Derivados de tieno[3,2-d]pirimidina que tienen actividad inhibidora en las proteínas cinasas**

30 Prioridad:

29.01.2010 KR 20100008817

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.10.2017

73 Titular/es:

HANMI SCIENCE CO., LTD. (33.3%)
550, Dongtangiheung-ro, Dongtan-myeon
Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-813, KR;
KOREA INSTITUTE OF SCIENCE AND
TECHNOLOGY (33.3%) y
CATHOLIC UNIVERSITY INDUSTRY ACADEMIC
COOPERATION FOUNDATION (33.3%)

72 Inventor/es:

SON, JUNG BEOM;
JUNG, SEUNG HYUN;
CHOI, WHA IL;
JUNG, YOUNG HEE;
CHOI, JAE YUL;
SONG, JI YEON;
LEE, KYU HANG;
LEE, JAE CHUL;
KIM, EUN YOUNG;
AHN, YOUNG GIL;
KIM, MAENG SUP;
CHOI, HWAN GEUN;
SIM, TAE BO;
HAM, YOUNG JIN;
PARK, DONG-SIK;
KIM, HWAN y
KIM, DONG-WOOK

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 636 262 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

Derivados de tieno[3,2-d]pirimidina que tienen actividad inhibidora en las proteínas cinasas

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados de tieno[3,2-d]pirimidina que tienen actividad inhibidora sobre proteínas cinasas y una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades de crecimiento celular anómalo.

10

Antecedentes de la invención

Las cinasas de proteína, una enzima catalítica para la fosforilación de grupos hidroxilo en restos de proteína tirosina, serina y treonina, desempeñan un papel importante en una transducción de señales de factor de crecimiento que induce el crecimiento, la diferenciación y la proliferación en las células.

15

Con el fin de mantener la homeostasis en el cuerpo, un sistema de transducción de señales en el cuerpo debe mantener un equilibrio entre encendido y apagado. Sin embargo, una mutación o una sobreexpresión de proteínas cinasas particulares colapsa el sistema de transducción de señales en una célula normal, por ejemplo, mediante una transducción continua de señales en el cuerpo, para inducir diversas enfermedades tales como cáncer, inflamación, enfermedad metabólica y enfermedad cerebral. Se estima que las proteínas cinasas humanas existen en 518 especies, aproximadamente el 1,7 % de genes enteros humanos (Manning et al., Science, 2002, 298, 1912), y se dividen en gran parte en proteínas tirosina cinasas (al menos 90 especies) y proteínas serina/treonina cinasas. Las proteínas tirosina cinasas pueden dividirse en los receptores tirosina cinasa que se clasifican en 20 subtipos de 58 especies y citoplasma/no receptores que se clasifican en 10 subtipos de 32 especies. Los receptores tirosina cinasa tienen dominios en la superficie celular para la recepción de factores de crecimiento y sitios activos en el citoplasma para la fosforilación de restos tirosina. Cuando un factor de crecimiento se une al sitio receptor de los factores de crecimiento en la superficie celular del receptor tirosina cinasa, el receptor tirosina cinasa forma un polímero y los restos tirosina del citoplasma se autofosforilan. Después, la transducción de señal avanza dentro de la nuclear por fosforilación secuencial de las proteínas de la subfamilia, y finalmente, los factores de transcripción que inducen cáncer se sobreexpresan.

20

25

30

35

40

45

50

Una translocación cromosómica entre los genes Bcr (región de agrupación del punto de ruptura) localizados en el cromosoma 22 y los genes Abl (homólogo del oncogén vírico de leucemia murina V-abl Abelson) localizados en el cromosoma 9 por inestabilidad cromosómica, genera oncogenes de genes Bcr-Abl. La translocación del cromosoma Bcr-Abl se llama cromosoma Filadelfia (Nowell y Hungerford, J. Natl. Cancer Inst., 1960;25:85). En el gen Bcr-Abl, la parte Bcr tiene dominios de oligomerización y la parte Abl tiene dominios de tirosina cinasa. El tamaño del gen Bcr-Abl se determina por la posición de corte del gen Bcr, y se han indicado 3 subtipos (190, 210, 230 kDa) de genes Bcr-Abl. El gen Bcr-Abl es un factor inductor de leucemia, particularmente p210-Bcr-Abl es un factor tumoral directo que induce la leucemia mieloide crónica (CML). La correlación entre p210-Bcr-Abl y la inducción de CML es muy alta (>98 %). Novartis desarrolló Gleevec (mesilato de imatinib) que puede inhibir selectivamente Bcr-Abl, es decir, inhibiendo tirosina cinasas de Abl, y lanzado en 2002. Gleevec, el primer agente antitumoral dirigido, está siendo ampliamente utilizado como tratamiento inicial estándar para tratar la CML debido a su propiedad característica y excelente estabilidad. Sin embargo, la inactivación de Gleevec por la resistencia adquirida se convirtió en un problema. El factor más importante entre los diversos factores que inducen la resistencia adquirida es la mutación puntual generada en los dominios de Abl cinasa. Hubo intentos de superar la resistencia a Gleevec adquirida mediante la inhibición de dichas especies mutantes puntuales. Nilotinib y dasatinib, que están disponibles recientemente, inhiben eficazmente muchas especies de mutantes puntuales generadas por la resistencia a Gleevec adquirida en los dominios de Abl cinasa. Entre muchas especies de mutantes puntuales generadas por la resistencia a Gleevec adquirida en los dominios de Abl cinasa, la más importante es la especie mutante T315I-Bcr-Abl en la que la treonina 315 como un guardián de Abl cinasa está sustituida con isoleucina. Sin embargo, el nilotinib y el dasatinib son incapaces de inhibir las especies mutantes T315I-Bcr-Abl. Por consiguiente, hay muchos intentos de desarrollar una medicina que inhiba la especie mutante T315I-Bcr-Abl.

55

60

65

Un receptor de los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) de un receptor tirosina cinasa (RTK) es un modulador importante para la angiogénesis. Está involucrado en generaciones de vasos vasculares y linfáticos y en la homeostasis, y también tiene un efecto importante en las células nerviosas. Los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF) son producidos predominantemente por células endoteliales vasculares, hematopoyéticas y estromales en respuesta a hipoxia y tras la estimulación con factores de crecimiento tales como TGF, interleucinas o PDGF. Los VEGF se unen al receptor de VEGF (VEGFR)-1, 2 y 3, y cada isoforma de VEGF se une a un subconjunto particular de estos receptores dando lugar a la formación de homo y heterodímeros receptores que activan las rutas de señalización discretas. La especificidad de señal de los receptores de VEGF se modula adicionalmente en el reclutamiento de correceptores, tales como neuropilinas, sulfato de heparán, integrinas o cadherinas.

Las funciones biológicas de los VEGF están mediadas por la unión a RTK tipo III, VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1) y VEGFR-3 (Flt-4). Los VEGFR están estrechamente relacionados con Fms, Kit y PDGFR, VEGF se une a cada receptor específico, VEGF-A se une a VEGFR-1 y 2 y a heterodímeros de receptor, mientras que VEGF-C y D se unen a VEGFR-2 y 3. P1GF y VEGF-B se unen exclusivamente a VEGFR-1 y VEGF-E interactúa solo con VEGFR-2. Las variantes de VEGF-F interactúan con VEGFR-1 o 2. VEGF-A, B y P1GF son predominantemente necesarios para la formación de vasos sanguíneos, mientras que VEGF-C y D son esenciales para la formación de vasos linfáticos. La angiogénesis proporciona a los tumores nutrientes, oxígeno, y una ruta para la propagación de las células cancerosas de manera que sean esenciales para la proliferación y propagación. La angiogénesis en el cuerpo normal se equilibra mediante la co-regulación de los estimuladores angiogénicos y los supresores angiogénicos, mientras que en las células cancerosas no equilibradas el VEGFR se activa mediante factores de crecimiento (VEGF) que tienen un gran efecto sobre las células endoteliales vasculares. Se están desarrollando diversos inhibidores de los receptores tirosina cinasa de VEGF usando materiales sintéticos de bajo peso molecular, la mayoría de los cuales pueden utilizarse para tumores sólidos e inhibir la angiogénesis activada solo en células cancerosas, y tienen un efecto medicinal excelente con efectos secundarios relativamente bajos.

Tie2, una especie de receptor tirosina cinasa, está profundamente relacionada con la angiogénesis y la vasculatura. La estructura de dominio de Tie2 se conserva muy bien en todos los vertebrados (Lyons et al., *Isolation of the zebrafish homologues for the tie-1 and tie-2 endothelium-specific receptor tyrosine kinases.*, Dev Dyn., 1998; 212:133-140). Los ligandos Tie2 son angiopoyetinas (Ang). Ang2 no induce la autofosforilación de Tie2 e interrumpe la activación de Tie2 inducida por Ang1. En las células endoteliales, la activación de Tie2 por Ang2 induce la activación de PI3K-Akt (Jones et al., *Identification of Tek/Tie2 binding partners. Binding to a multifunctional docking site mediates cell survival and migration.*, J Biol Chem., 1999; 274:3089630905). En la ruta de transducción de señal de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK) como sistema principal de transducción de señal de Tie2, la proteína adaptadora GRB2 y la proteína tirosina fosfatasa SHP2 desempeñan un papel importante en el proceso de dimerización por autofosforilación de los receptores tirosina cinasa Tie2. Ang/Tie2 y la ruta de transducción de señal de los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF) desempeñan una función importante en la angiogénesis de las células cancerosas. Tie2 se manifiesta en el endotelio vascular, particularmente en el área de infiltración de las células cancerosas. Se encuentran sobreexpresiones de Tie2 en el cáncer de mama (Peters et al., *Expression of Tie2/Tek in breast tumour vasculature provides a new marker for evaluation of tumour angiogenesis.* Br J Cancer, 1998; 77:5156) y también en cáncer de útero, cáncer de hígado, y cáncer de cerebro.

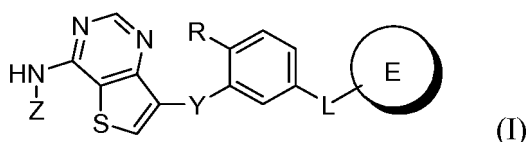
RET (reordenado durante la transfección), un tipo de receptores tirosina cinasa se expresa principalmente en células nerviosas y el sistema endocrino. Los dominios intermoleculares N-terminales de RET consisten en 4 repeticiones de tipo N-cadherina, sitios de unión al calcio, 9 sitios de N-glicosilación y regiones ricas en cisteína (Aiaksinen et al., Nat. Rev. Neurosci., 2002;3:383). El área del citoplasma de RET tiene al menos 12 sitios de autofosforilación de tirosina (Liu, J., Biol. Chem., 1996; 271:5309). Por ejemplo, las variantes RET9 tienen 16 sitios de autofosforilación en el dominio cinasa. Cuando un complejo GFL/GFR-alfa se une al dominio intermolecular de RET, RET se autofosforila y se activa (Aiaksinen et al., Nat. Rev. Neurosci., 2002;3:383). GFL, GDNF (ligandos de la familia del factor neurotrópico derivado de glial), consiste en GDNF, artemin, neurturina y persefina. GFR-alfa que tiene 4 subtipos de GFR-alfa-1-4 se conoce como co-receptor anclado por glicosilfosfatidilinositol. RET desempeña un papel importante en los sistemas nerviosos parasimpático, entérico y la generación de riñón de ratón (Pachnis et al., Development, 1993;119:1005). La desfuncionalización RET por mutación de la línea germinal induce la enfermedad de Hirschsprung que se identifica como una aganglionosis congénita de los intestinos distales (Manie et al., Trends Genet., 2001;17:580). Sin embargo, las mutaciones que promueven la función de RET inducen MEN2A (neoplasia endocrina múltiple tipo 2A), MEN2B, y el carcinoma medular de tiroides familiar (FMTC). En particular, se ha demostrado que RET es una diana molecular prometedora para el desarrollo de un medicamento de cáncer de tiroides (Cote y Gagel, N. Engl. J. Med., 2003; 349:1566).

Sumario de la invención

Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar nuevos derivados de tieno[3,2-d]pirimidina que tienen actividad inhibidora sobre proteínas cinasas.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades de crecimiento celular anómalo.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un derivado de tieno[3,2-d]pirimidina de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato y solvato del mismo:



en la que,

Y es $-\text{CH}=\text{CR}^1-$, $-\text{CC}-$, o $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^1-$;

L es $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^2-$, $-\text{NR}^2\text{C}(=\text{O})-$, o $-\text{NR}^2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^2-$;

cada uno de R¹ y R² es independientemente H, alquilo C₁₋₆, o cicloalquilo C₃₋₈;

R es H, halógeno, metilo, o metoxi;

E es arilo de hasta 14 átomos de C, que está sin sustituir o sustituido por 1 a 3

sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, alquilo C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, $-(\text{CH}_2)_n$ -alquilamino C₁₋₆, $-(\text{CH}_2)_n$ -dialquilamino C₁₋₆, $-(\text{CH}_2)_n$ -alcoxi C₁₋₆, $-(\text{CH}_2)_n$ -OS(=O)₂-alquilo C₁₋₆, $-(\text{CH}_2)_n$ -Q, en la que Q es arilo de hasta 14 átomos C y $-(\text{CH}_2)_n$ -heterocicloalquilo C₂₋₁₃, en la que n es un número entero de 0 a 3, y el arilo y heterocicloalquilo están cada uno independientemente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, halógeno, dialquilamino C₁₋₆, y alcoxi C₁₋₆; o

E es fenilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, isoxazililo, o pirazolilo, que está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, $-(\text{CH}_2)_n$ -alquilamino C₁₋₆, $-(\text{CH}_2)_n$ -dialquilamino C₁₋₆, $-(\text{CH}_2)_n$ -alcoxi C₁₋₆, $-(\text{CH}_2)_n$ -OS(=O)₂-alquilo C₁₋₆, $-(\text{CH}_2)_n$ -Q, en la que Q es arilo de hasta 14 átomos C y $-(\text{CH}_2)_n$ -heterocicloalquilo C₂₋₁₃, en la que n es un número entero de 0 a 3.

Z es H, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₂₋₇, arilo de hasta 14 átomos de C, en la que el arilo y heterocicloalquilo están cada uno independientemente sin sustituir o sustituido por alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, R-heterocicloalquilo C₂₋₇ o heterocicloalquilo C₂₋₇, y R es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, o fenilo.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades de crecimiento celular anómalo resultado de una sobreexpresión de una proteína cinasa, que comprende el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

Los derivados de tieno[3,2-d]pirimidina de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de los mismos tiene una excelente actividad inhibidora sobre las proteína cinasas, y una composición farmacéutica que comprende los mismos es eficaz en la prevención o tratamiento de enfermedades de crecimiento celular anómalo.

Descripción detallada de la invención

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describe con detalle.

En el compuesto de la invención de fórmula (I), E es fenilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, isoxazililo, o pirazolilo, que está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, $-(\text{CH}_2)_n$ -alquilamino C₁₋₆, $-(\text{CH}_2)_n$ -dialquilamino C₁₋₆, $-(\text{CH}_2)_n$ -alcoxi C₁₋₆, $-(\text{CH}_2)_n$ -OS(=O)₂-alquilo C₁₋₆, $-(\text{CH}_2)_n$ -Q, donde Q es arilo de hasta 14 átomos de C y $-(\text{CH}_2)_n$ -heterocicloalquilo C₂₋₁₃, en la que n es un número entero de 0 a 3. Más preferiblemente, el arilo es fenilo; y heterocicloalquilo es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o diazepanilo, en la que dicho arilo, y heterocicloalquilo están cada uno independientemente sin sustituir o sustituido por alquilo C₁₋₆, halógeno, dialquilamino C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.

En el compuesto de la invención de fórmula (I), Z es preferiblemente H, metilo, etilo, 2-hidroxietilo, 2-morfolinoetilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopropilcarbonilo, benzoílo, fenilo, 4-metoxifenilo, 4-(4-metilpiperidin-1-il)fenilo, 4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilo, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, 5-metilpiridin-2-ilo, o 6-metilpiridin-3-ilo.

El compuesto preferible de acuerdo con la presente invención es un derivado de tieno[3,2-d]pirimidina seleccionado del grupo que consiste en:

1) (E)-3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;

2) (E)-3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida;

3) (E)-3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-(3-(4-etilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida;

4) (E)-N-(3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilfenil)-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida;

5) (E)-N-(3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilfenil)-4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-(trifluorometil)benzamida;

6) (E)-N-(3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;

7) (E)-N-(3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilfenil)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)benzamida;

8) 4-amino-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;

9) 4-amino-N-(5-(3-metoxifenilcarbamoil)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;

- 10) 4-amino-N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 11) 4-amino-N-(5-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida
- 5 12) 4-amino-N-(5-(3,5-dimetoxifenilcarbamoil)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 13) 4-(4-metoxifenilamino)-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 14) N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)-4-(3,4,5-trimetoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 15) N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)-4-(6-metilpiridin-3-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 10 16) 4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 17) 4-(isopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 18) N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)-4-(metilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 15 19) 4-(2-hidroxietilamino)-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 20) N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)-4-(2-morfolinoetilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 21) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 22) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 20 23) acetato de 4-(3-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-4-metilbenzamido)-2-(trifluorometil)bencilo;
- 24) 4-(ciclopropilamino)-N-(5-(4-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 25 25) metanosulfonato de 4-(3-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-4-metilbenzamido)-2-(trifluorometil)bencilo;
- 26) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-((4-metil-1H-imidazol-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 27) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 30 28) N-(5-(3-bromo-5-(trifluorometilcarbamoil)fenil)-2-metilfenil)-4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 29) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(6-morfolinopiridin-3-ilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 30) 4-(ciclopropilamino)-N-(5-(6-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-3-ilcarbamoil)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 35 31) 4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenilcarbamoil)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 32) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 33) (S)-4-(ciclopropilamino)-N-(5-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 40 34) 4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(4-hidroximetil)-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenilcarbamoil)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 35) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 45 36) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metoxi-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 37) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 38) 4-(ciclopropilamino)-N-(5-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 50 39) 4-amino-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 40) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-morfolino-3-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 41) 4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(3-(dimetilamino)propilamino)-5-(trifluorometil)benzamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 55 42) 4-amino-N-(5-benzamido-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 43) 4-amino-N-(5-(3,5-dimetoxibenzamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 44) N-(5-benzamido-2-metilfenil)-4-(5-metilpiridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 45) N-(5-(3-(1H-pirrol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamido)-2-metilfenil)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 60 46) 4-amino-N-(5-(3-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)benzamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 47) N-(5-(3-(1 H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamido)-2-metilfenil)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 48) 4-amino-N-(5-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 49) 4-amino-N-(5-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)benzamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 65

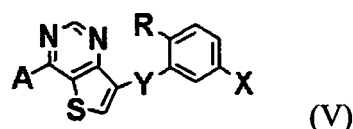
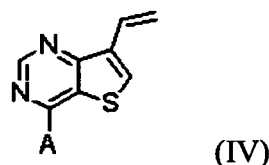
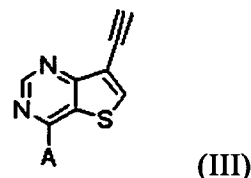
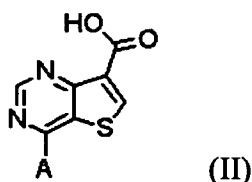
- 50) acetato de 1-(4-(3-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxiamido)-4-metilfenilcarbamoil)-2-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-ilo;
- 51) N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)-4-(fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 52) N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)-4-(piridin-4-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 53) N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)-4-(piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 54) 4-axnino-N-(5-(isoquinolin-1-carboxiamido)-2-metilfenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 55) 4-amino-N-(5-(isoquinolin-3-carboxiamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 56) 4-amino-N-(5-(4-metoxiquinolin-2-carboxiamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 57) N-(5-(1H-indolo-2-carboxiamido)-2-metilfenil)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 58) 4-amino-N-(2-metil-5-(picolinamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 59) 4-amino-N-(2-metil-5-(nicotinamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 60) 4-amino-N-(5-(isonicotinamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 61) 4-amino-N-(2-metil-5-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 62) 4-amino-N-(5-(3-fluorofenilamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 63) 4-amino-N-(2-metil-5-(2-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 64) (R)-4-amino-N-(5-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)benzamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 65) 4-amino-N-(5-(3-metoxibenzamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 66) 4-amino-N-(2-metil-5-(4-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 67) N-(3-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxiamido)-4-metilfenil)-5-ciclopropilisoxazol-3-carboxamida;
- 68) 4-amino-N-(5-(1-(4-fluorobencil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxiamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 69) N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)-4-(metilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 70) 4-(cicloamino)-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 71) 4-(ciclopentilamino)-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 72) N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)-4-(6-metilpiridin-3-ilamino)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 73) 4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 74) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 75) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 76) (S)-4-(ciclopropilamino)-N-(5-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 77) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-((4-metil-1H-imidazol-1-il)metil)-3-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 78) N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)-4-(metilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 79) 4-(etilamino)-N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 80) 4-(ciclopentilamino)-N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 81) N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 82) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 83) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 84) (R)-4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 85) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 86) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(morfolino-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 87) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-3-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 88) 4-(ciclopropilamino)-N-(5-(4-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 89) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-5-(3-(4-metil-1,4-diazepano-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 90) 4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 91) N-(5-(3-(1 H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)-4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;

- 92) (S)-4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 93) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 5 94) (R)-4-(ciclopropilamino)-N-(5-(4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 95) (S)-4-(ciclopropilamino)-N-(5-(4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 96) N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 10 97) 4-(ciclopropilamino)-N-(5-(4-(dietilamino)-3-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 98) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 15 99) N-(2-cloro-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)-4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 100) (R)-4-(ciclopropilamino)-N-(5-(4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-(trifluorometil)benzoamido)-2-fluorofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 101) N-(2-cloro-5-(3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)-4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 20 102) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(morfolinoamino)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 103) N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)-4-(fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 25 104) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 105) 4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(2-(dimetilamino)etilamino)-5-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 106) (S)-4-(ciclopropilamino)-N-(5-(4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-(trifluorometil)benzoamido)-2-fluorofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 30 107) (S)-4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)-2-fluorofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 108) 4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)-2-fluorofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 35 109) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 110) 4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(4-etilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 111) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 40 112) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 113) (R)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(2-metilpirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 45 114) 4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(dietilamino)-5-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 115) 4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(etilamino)-5-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 116) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 50 117) 4-(ciclopropilamino)-N-(3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 118) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metoxi-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 55 119) 4-(ciclopropilcarboxiamido)-N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 120) 4-benzoamido-N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 121) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 60 122) 4-amino-N-(5-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)ureido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 123) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 124) 3-((4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etinil)-4-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamidamida;
- 65

- 125) N-3-((4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)-4-metilfenil)-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida;
 126) 3-((4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 5 127) 3-((4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)-N-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida;
 128) 3-((4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)-4-metil-N-(4-(1-metilpiperazin-1-iloxi)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida; y

10 una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato y solvato de los mismos.

En la preparación del compuesto de la invención de fórmula (I), el material de partida o intermedio pueden ser los compuestos de fórmulas (II) a (V):



en las que,

- 20 A es halógeno, -OR⁴, -SR⁴, -S(=O)R⁴, -S(=O)₂R⁴, -NR⁴R⁵, o -NR⁴C(=O)R⁵;
 cada uno de R⁴ y R⁵ es independientemente H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -C(=O)R⁶, heterocicloalquilo C₂₋₇,
 arilo de hasta 14 átomos de C, en las que el arilo y
 heterocicloalquilo están cada uno independientemente sin sustituir o sustituido por el sustituyente seleccionado
 del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₂₋₇, alcoxi C₁₋₆ y heterocicloalquilo C₂₋₇;
 25 R⁶ es H, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₂₋₇.
 X es -NH₂ o -C(O)OH;
 Y es -CHCR⁷-, -CC-, o -C(O)NR⁷-, donde R⁷ es H, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₈; y
 R es H, halógeno, metilo o metoxi.

30 El compuesto de la invención de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo muestra una excelente actividad inhibidora sobre las proteínas cinasas.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades de crecimiento celular anómalo resultantes de la sobreexpresión de una proteína cinasa, que comprende el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo como un principio activo.

La proteína cinasa puede comprender Bcr-Abl, FGFR, Flt, KDR, PDGFR, Fms, Kit, Raf, Tie2, Src, y Ret. La composición farmacéutica de la presente invención tiene una excelente actividad inhibidora sobre estas cinasas.

La enfermedad de crecimiento celular anómalo puede comprender cáncer de estómago, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer colorrectal, cáncer de intestino delgado; cáncer de páncreas, cáncer de cerebro, cáncer óseo, melanoma, cáncer de mama, adenosis esclerosante, cáncer de útero, cáncer de cuello del útero, cáncer de cabeza y

cuello, cáncer esofágico, cáncer de tiroides, cáncer paratiroideo; cáncer renal, sarcoma, cáncer de próstata, cáncer de uretra, cáncer de vejiga, cáncer de sangre, linfoma, psoriasis y fibroadenoma.

Por ejemplo, el cáncer de sangre puede ser leucemia, mieloma múltiple, o síndrome mielodisplásico, y el linfoma puede ser enfermedad de Hodgkin o linfoma no Hodgkin.

Por consiguiente, la presente divulgación proporciona un método para prevenir o tratar enfermedades de crecimiento celular anómalo resultantes de la sobreexpresión de una proteína cinasa, que comprende administrar el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo a un sujeto que requiere prevención o tratamiento de enfermedades de crecimiento celular anómalo resultado de la sobreexpresión de una proteína cinasa.

Una dosis diaria propuesta del compuesto de la invención para la administración a un ser humano (de aproximadamente 70 kg de peso corporal) puede estar en el intervalo de 1 mg/día a 2.000 mg/día. El compuesto de la invención se puede administrar en una dosis única o en dosis divididas al día. Se entiende que la dosis diaria debe determinarse a la luz de diversos factores relevantes incluyendo la afección, edad, peso corporal y sexo del sujeto a tratar, la vía de administración y la gravedad de la enfermedad; y, por lo tanto, la dosificación sugerida anteriormente no debe ser interpretada para limitar el alcance de la presente invención de ningún modo.

La presente invención proporciona derivados de tieno[3,2-d]pirimidina representados por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. La sal farmacéuticamente aceptable debe tener una toxicidad baja en seres humanos y no debe afectar negativamente a la actividad biológica y a las propiedades fisicoquímicas del compuesto original. Las sales farmacéuticamente aceptables comprenden una sal de adición de ácidos de un ácido libre farmacéuticamente aceptable y un compuesto base de fórmula (I); una sal de metal alcalino (por ejemplo, sal de sodio) y una sal de metal alcalinotérreo (por ejemplo, sal de calcio); una sal de adición de bases orgánicas de una base orgánica y un compuesto de ácido carboxílico de fórmula (I); y una sal de adición de aminoácidos.

Las formas de sales preferidas del compuesto de la invención comprenden una sal formada con un ácido inorgánico o un ácido orgánico. Los ejemplos del ácido inorgánico son ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido perclórico y ácido brómico. Los ejemplos del ácido orgánico son ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido fumárico, ácido málico, ácido malónico, ácido ftálico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido tartárico, ácido salicílico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido aspártico, y ácido glutámico. La sal de adición de base orgánica puede prepararse usando una base orgánica tal como tris(hidroximetil)metilamina y dicitclohexilamina. La sal de adición de aminoácidos se puede preparar usando un aminoácido natural tal como alanina y glicina.

Estas sales pueden prepararse de una manera convencional. Por ejemplo, las sales pueden prepararse disolviendo el compuesto de fórmula (I) en un disolvente miscible en agua tal como metanol, etanol, acetona y 1,4-dioxano; añadiendo un ácido libre o una base libre al mismo; y después por cristalización.

La composición farmacéutica de la presente invención que comprende los derivados de heteroarilo bicíclicos representados por la fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo como un principio activo, puede contener además un vehículo no tóxico farmacéuticamente aceptable convencional, un agente de refuerzo, o un diluyente, para formularse para administración parenteral o administración oral, por ejemplo, en forma de un comprimido, cápsula, trociscos, solución o suspensión.

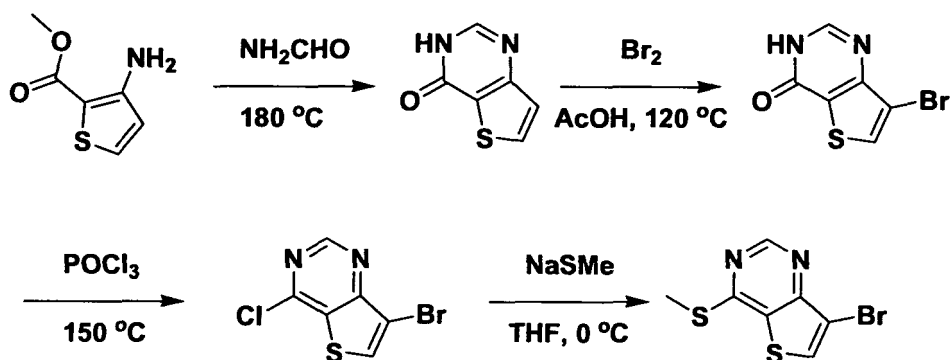
La composición farmacéutica de la presente invención pueden comprender aditivos convencionales tales como un diluyente, un edulcorante, un aglutinante, un agente solubilizante, un co-agente solubilizante, un agente humectante, un emulsionante, un agente isoosmótico, un absorbente, un desintegrante, un antioxidante, un conservante, un lubricante, un relleno y un compuesto aromático. Los ejemplos de los aditivos son lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicina, sílica, talco, ácido esteárico, esterina, estearato de magnesio, silicato de aluminio y magnesio, almidón, gelatina, goma tragacanto, ácido algínico, alginato sódico, metil celulosa, carboximetilcelulosa sódica, agar, agua, etanol, polietilenglicol, polivinil pirrolidona, cloruro sódico, cloruro de calcio, esencia de naranja, esencia de fresa, esencia de vainilla, etc.

Los ejemplos del vehículo empleado en la composición inyectable de la presente invención son agua destilada, una solución salina, una solución de glucosa, una solución de tipo glucosa, alcohol, glicol éter (por ejemplo, polietilenglicol 400), aceite, ácido graso, éster de ácido graso, glicérido, un tensioactivo, un agente de suspensión y un emulsionante.

Los siguientes Ejemplos pretenden ilustrar adicionalmente la presente invención sin limitar su alcance.

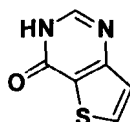
El compuesto del Ejemplo de preparación 1 se preparó de acuerdo con el Esquema de reacción 1 que se muestra a continuación:

Esquema de reacción 1



5 Ejemplo de preparación 1: 7-Bromo-4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidina

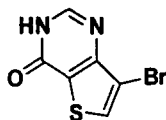
Etapa 1: Tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona



10 Se disolvió 3-aminotieno-2-carboxilato de metilo (15 g, 98,57 mmol) (Matrix, Cat. n.º 018289, CAS [22288-78-4]) en formamida (50 ml), y la mezcla se agitó a 180 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 horas y después se filtró para obtener el compuesto del título.

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,48 (a, 1H), 8,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,40 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

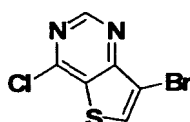
Etapa 2: 7-Bromotieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona



20 Se disolvió tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (4,9 g) en ácido acético (20 ml) y después a la misma se le añadió bromo (5 ml). En un reactor cerrado herméticamente, la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se destiló a presión reducida para retirar ácido acético. La mezcla resultante se añadió a hielo-agua y el sólido resultante se filtró y después se secó para obtener el compuesto del título sin purificación adicional.

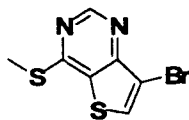
25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,75 (s a, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,24 (s, 1H).

Etapa 3: 7-Bromo-4-clorotieno[3,2-d]pirimidina



30 Se disolvió 7-bromotieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (5,9 g) en POCl₃ (20 ml) y después se agitó a 150 °C durante 3 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, el POCl₃ restante se concentró y se añadió a hielo-agua para obtener un sólido. El sólido se lavó con una solución sat. de NaHCO₃ y se secó con gas N₂ para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,16 (s, 1H), 8,79 (s, 1H).

Etapa 4: 7-Bromo-4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidina

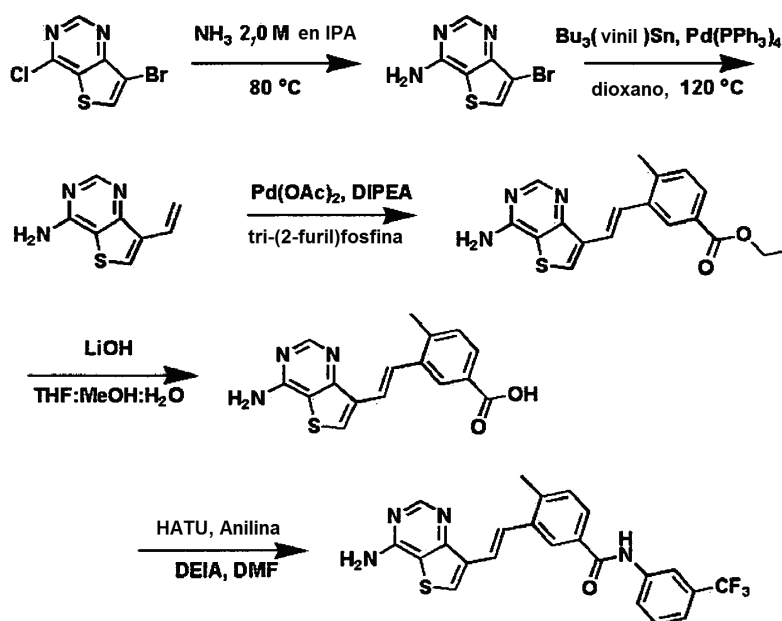


Se disolvió 7-bromo-4-clorotieno[3,2-d]pirimidina (2 g, 8,07 mmol) en THF (27 ml) y después se añadió NaSMe (650 mg, 9,28 mmol) a 0 °C a la misma. Después de agitar durante 15 horas, a la misma se le añadió hielo-agua. El sólido resultante se filtró y se secó con gas N₂ para obtener el compuesto del título sin purificación adicional.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09(5, 1H), 8,57 (5, 1H), 2,76 (s, 3H).

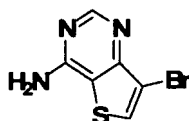
El compuesto del Ejemplo 1 se preparó de acuerdo con el Esquema de reacción 2 a continuación:

Esquema de reacción 2



Ejemplo 1: (E)-3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metil-N-(3- (trifluorometil)fenil)benzamida

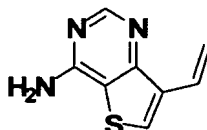
Etapas 1: 7-Bromotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina



La 7-bromo-4-clorotieno[3,2-d]pirimidina (5 g, 20,17 mmol) obtenida en la Etapa 3 del Ejemplo de preparación 1 y NH₃ 2,0 M disuelto en una solución de isopropanol (50 ml) se añadieron a un recipiente de reacción sellado y se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para obtener un sólido. El sólido se lavó con agua y se secó con gas N₂ para obtener el compuesto del título (3,8 g, 83%) sin purificación adicional.

MS m/z [M+1] 229,97, 231,98.

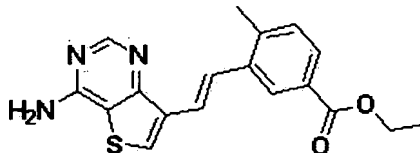
Etapas 2: 7-Viniltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina



Se disolvió 7-bromotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina (2,4 g, 10,43 mmol) en dioxano (30 ml) y después se trató con gas N₂ durante 20 minutos. Se añadieron Pd(PPh₃)₄ (723 mg, 0,63 mmol) y tributil(vinil)estaño (3,35 ml, 11,5 mmol) a la misma y se agitó a 120 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa de KF (10%, 30 ml) a la misma y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró con Celite y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se separó de la capa orgánica y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó con MgSO₄ y se concentró. La mezcla resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 95/5) para obtener el compuesto del título que tenía un color amarillo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,36 (d, 1H), 5,38 (d, 1H).

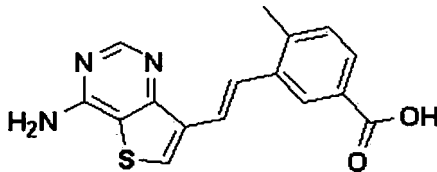
Etapas 3: 3-(2-(4-Aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metil benzoato de (E)-etilo



Se disolvieron 7-vinitieno[3,2-d]pirimidin-4-amina (2,5 g, 14,12 mmol), 3-yodo-4-metil benzoato de etilo (4,1 g, 14,12 mmol), Pd(OAc)₂ (190 mg, 0,85 mmol), tri-(2-furil)fosfina (295 mg, 1,27 mmol), y DIEA (4,7 ml, 28,24 mmol) en DMF (47 ml) y después se agitaron a 120 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. La mezcla resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título (3,3 g, rendimiento del 69 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 4,32 (c, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,32 (t, 3H); MS m/z [M+1] 340,28.

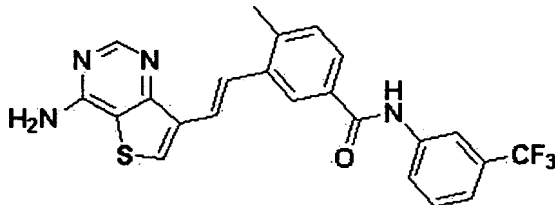
Etapas 4: Ácido (E)-3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilbenzoico



Se disolvió 3-(2-(4-aminotieno [3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metil benzoato de (E)-etilo (3,0 g, 8,84 mmol) en una mezcla de metanol (15 ml) y THF (15 ml) y se añadió LiOH (1,8 g, 44,19 mmol) disuelto en agua (15 ml) a la misma. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La capa orgánica se concentró y a la misma se le añadió gota a gota una solución 1 N de HCl para obtener un sólido. El sólido se filtró y se secó con gas N₂ para obtener el compuesto del título (2,45 g, rendimiento del 89 %) sin purificación adicional.

MS m/z [M+1] 312,17.

Etapas 5: (E)-3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida



Se disolvió ácido (E)-3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilbenzoico (30 mg, 0,096 mmol) en DMF (1 ml), 3-(trifluorometil)bencenoamina (16 mg, 0,096 mmol), HATU (110 mg, 0,289 mmol) y se añadió TEA (67 µl, 0,48 mmol) al mismo y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. La mezcla resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título (36 mg, rendimiento del 82 %).

MS m/z [M+1] 455,20.

Ejemplo 2: (E)-3-(2-(4-aminotieno[3,2-d] pirimidin-7-il)vinil)-N-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida

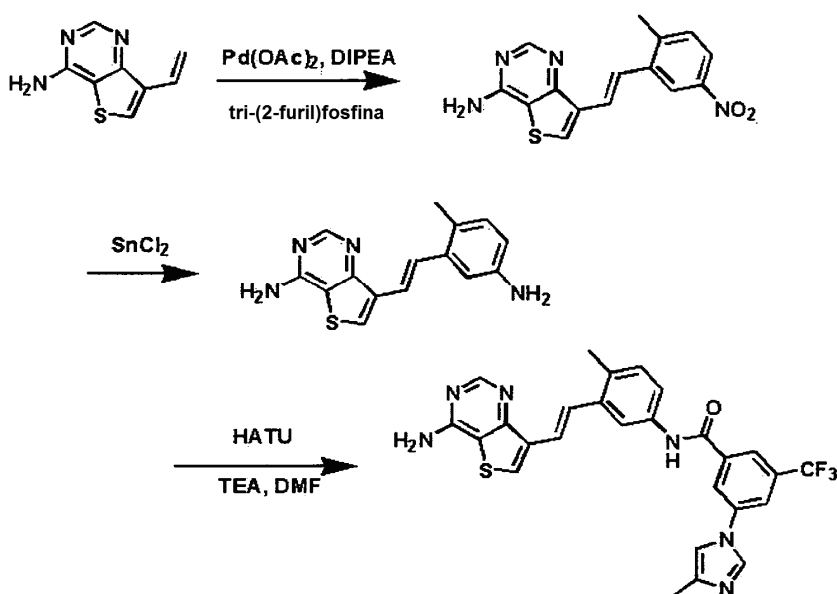
El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 1 se repitió, excepto por el uso de ácido (E)-3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilbenzoico y 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina para obtener el compuesto del título (véase la Tabla 1).

5 Ejemplo 3: (E)-3-(2-(4-aminotieno [3,2-d] pirimidin-7-il) vinil)-N-(3-(4-etilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida

El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 1 se repitió, excepto por el uso del ácido (E)-3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilbenzoico y 3-(4-etilpiperazin- 1-il)-5-(trifluorometil)anilina para obtener el compuesto del título (véase la Tabla 1).

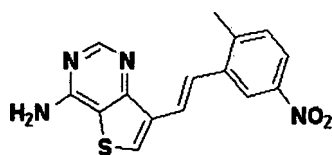
El compuesto del Ejemplo 4 se preparó de acuerdo con el Esquema de reacción 3 que se muestra a continuación:

Esquema de reacción 3



Ejemplo 4: (E)-N-(3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilfenil)-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida

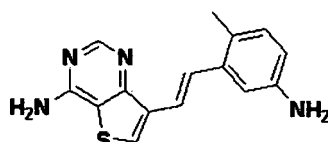
Etapa 1: (E)-7-(2-metil-5-nitrostiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina



25 El procedimiento de la Etapa 3 del Ejemplo 1 se repitió, excepto por el uso de 2-yodo-1-metil-4-nitrobenceno (TCI Laboratory Chemicals, Cat. n.º 10706, CAS [7745-92-8]) en lugar de benzoato de etil-3-yodo-4-metilo para obtener el compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,45 (s, 2H), 2,58 (s, 3H); MS m/z [M+1] 313,25.

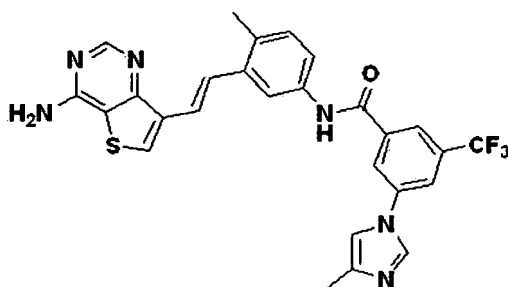
Etapa 2: (E)-7-(5-amino-2-metilestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina



Se disolvió (E)-7-(2-metil-5-nitrostiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina (0,3 g, 0,96 mmol) en acetato de etilo (5 ml) y después se añadieron $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1 g, 4,81 mmol) y HCl conc. (0,5 ml) a la misma, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de que se completase la reacción, se añadió una solución de NH_4OH a la misma a pH 5. Después, se añadió a la misma Na_2CO_3 anhidro a pH 7. La mezcla de reacción se filtró con Celite y se lavó con acetato de etilo varias veces. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (260 mg, rendimiento del 84%) sin purificación adicional.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 6,57 (d, 2H), 2,98 (m, 1H), 0,80 (m, 2H), 0,65 (m, 2H); MS m/z 309,32 [M+1].

Etapas 3: (E)-N-(3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilfenil)-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida



Se disolvieron (E)-7-(5-amino-2-metilstiliril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,354 mmol) y ácido 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoico (96 mg, 0,354 mmol) en DMF (1,5 ml), se añadieron HATU (404 mg, 1,063 mmol) y TEA (0,248 ml, 1,7728 mmol) a la misma y se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró. La mezcla resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título (142 mg, rendimiento del 75%).

MS m/z [M+1] 535,15.

Ejemplo 5: (E)-N-(3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilfenil)-4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-(trifluorometil)benzamida

El procedimiento de la Etapa 3 del Ejemplo 4 se repitió, excepto por el uso de ácido 4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-(trifluorometil)benzoico en lugar de ácido 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoico para obtener el compuesto del título (véase la Tabla 1).

Ejemplo 6: (E)-N-(3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

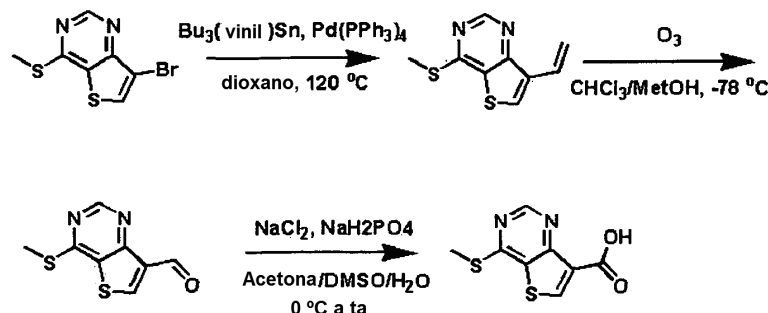
Se disolvió (E)-7-(5-amino-2-metilstiliril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,354 mmol) en THF anhidro, se añadieron TEA (0,1 ml, 0,709 mmol) y cloruro de 3-(trifluorometil)benzoilo (81 mg, 0,390 mmol) a la misma a temperatura ambiente y se agitaron durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró. La mezcla resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título (138 mg, rendimiento del 86 %) (véase la Tabla 1).

Ejemplo 7: (E)-N-(3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilfenil)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)benzamida

El procedimiento de la Etapa 3 del Ejemplo 4 se repitió, excepto por el uso de ácido 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)benzoico en lugar de ácido 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoico para obtener el compuesto del título (véase la Tabla 1).

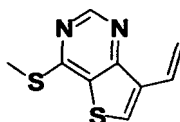
El compuesto del Ejemplo de preparación 2 se preparó de acuerdo con el Esquema de reacción 4 que se muestra a continuación:

Esquema de reacción 4



Ejemplo de preparación 2: Ácido 4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico

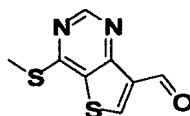
5 Etapa 1: 4-(Metiltio)-7-viniltieno[3,2-d]pirimidina



10 El procedimiento de la Etapa 2 del Ejemplo 1 se repitió, excepto por el uso de 7-bromo-4- (metiltio)tieno[3,2-d]pirimidina (500 mg, 1,92 mmol) obtenida en la Etapa 4 del Ejemplo de preparación 1 para obtener el compuesto del título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,05 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,49 (d, 1H), 2,74 (s, 3H).

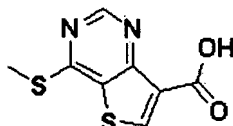
15 Etapa 2: 4-(Metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carbaldehído



20 Se disolvió 4-(metiltio)-7-viniltieno[3,2-d]pirimidina (350 mg, 1,68 mmol) en $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (2 ml/2 ml) y se trató con ozono a 78 °C durante 30 minutos. Cuando el material de partida desapareció, la mezcla de reacción se trató con gas N_2 a la misma temperatura durante 5 minutos, se calentó a temperatura ambiente, y se añadió sulfuro de dimetilo (0,37 ml, 5,04 mmol) a la misma. La mezcla de reacción se concentró para obtener un sólido de color amarillo. El sólido se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó con gas N_2 para obtener el compuesto del título sin purificación adicional.

25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,30 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 2,77 (s, 3H).

Etapa 3: Ácido 4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico



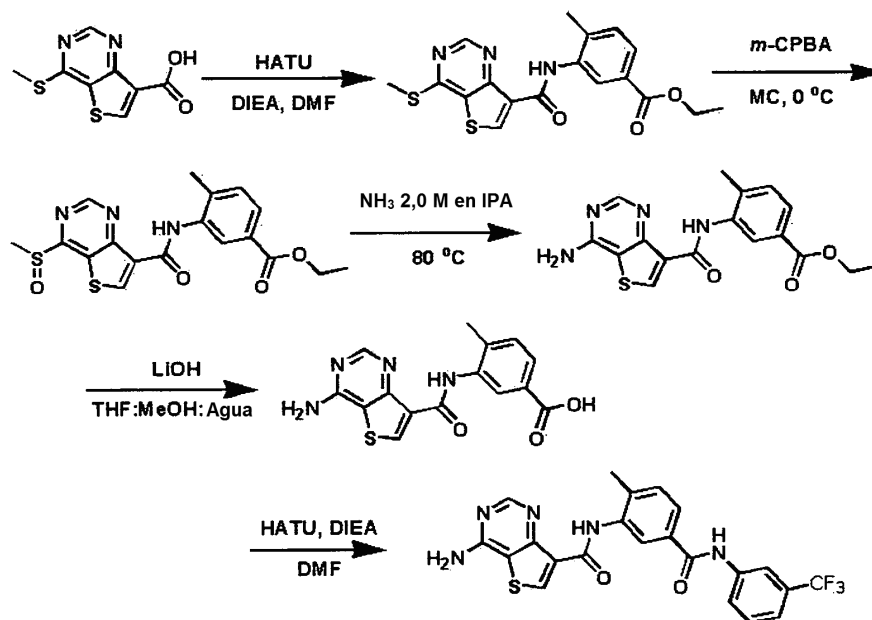
30 Se disolvió $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (513 mg, 3,29 mmol) en agua (2 ml) y después se añadió 4- (metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carbaldehído (300 mg, 1,68 mmol) disuelto en acetona (3 ml) y DMSO (3 ml) al mismo a 0 °C. Se añadió NaClO_2 (194 mg, 2,15 mmol) disuelto en agua (2 ml) a la misma temperatura a la mezcla de reacción, que se agitó durante 2 horas. Después de que se completase la reacción, a la mezcla de reacción se le añadió adicionalmente agua (10 ml), que se agitó durante 2 horas y se filtró para obtener un sólido. El sólido se lavó con agua varias veces y se secó con gas N_2 para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

35 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 2,72 (s, 1H).

40

El compuesto del Ejemplo 8 se preparó de acuerdo con el Esquema de reacción 5 que se muestra a continuación:

Esquema de reacción 5

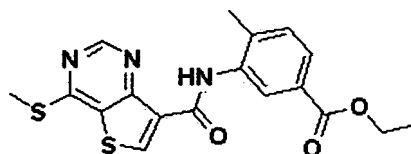


5

Ejemplo 8: 4-Amino-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Etapa 1: 4-Metil-3-(4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)benzoato de etilo

10

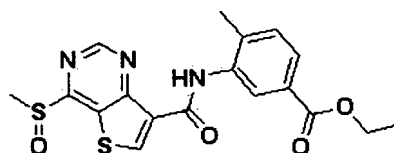


Se disolvió ácido 4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico (2 g, 10,2 mmol) obtenido en la Etapa 3 del ejemplo de preparación 2 en DMF (40 ml), se añadieron 3-amino-4-metil benzoato de metilo (1,2 g, 7,3 mmol), HATU (8,3 g, 22 mmol) y DIPEA (6,4 ml, 36,6 mmol) al mismo y se agitó a 45 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico y salmuera, secuencialmente. La capa orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró. La mezcla resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título (2,5 g).

15

20 MS m/z [M+1] 388,09.

Etapa 2: 4-Metil-3-(4-(metilsulfinil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)benzoato de etilo



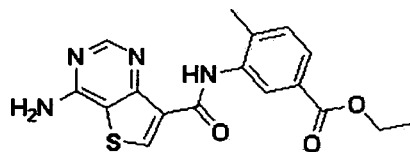
25

Se disolvió 4-metil-3-(4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)benzoato de etilo (500 mg, 1,29 mmol) en DCM (6 ml) y se añadió m-CPBA (290 mg, 1,67 mmol) al mismo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó con DCM (30 ml) y se lavó con una solución sat. de NaHCO_3 . La capa orgánica se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró con Celite y se concentró para obtener el compuesto del título sin purificación adicional.

30

MS m/z [M+1] 404,07.

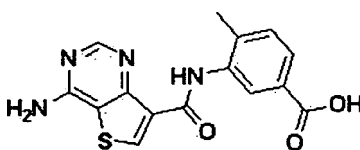
Etapla 3: 3-(4-Aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-4-metil benzoato de etilo



5 El procedimiento de la Etapa 1 del Ejemplo 1 se repitió, excepto por el uso del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 8 para obtener el compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,89 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 4,32 (c, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,33 (t, 3H); MS m/z [M+1] 356,9.

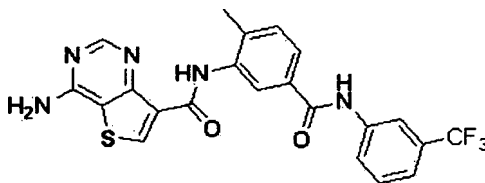
10 Etapla 4: Ácido 3-(4-Aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-4-metilbenzoico



15 El procedimiento de la Etapa 4 del Ejemplo 1 se repitió, excepto por el uso del compuesto obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 8 para obtener el compuesto del título.

MS m/z [M+1] 329,1.

20 Etapla 5: 4-Amino-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida



25 El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 1 se repitió, excepto por el uso del compuesto obtenido en la Etapa 4 del Ejemplo 8 para obtener el compuesto del título.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,80 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,80 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,52 (s, 1H), 8,20-8,17 (m, 1H), 8,00-7,97 (m, 2H), 7,95-8,95 (s, 2H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,52 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,40-7,36 (m, 2H), 2,51 (s, 3H).

30 Ejemplo 9: 4-Amino-N-(5-(3-metoxifenilcarbamoil)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

35 El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 1 se repitió, excepto por el uso de ácido 3-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-4-metilbenzoico obtenido en la Etapa 4 del Ejemplo 8 y 3-metoxianilina para obtener el compuesto del título (véase la Tabla 1).

Ejemplo 10: 4-Amino-N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

40 El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 1 se repitió, excepto por el uso de ácido 3-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-4-metilbenzoico obtenido en la Etapa 4 del Ejemplo 8 y 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina para obtener el compuesto del título (véase la Tabla 1).

45 Ejemplo 11: 4-Amino-N-(5-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

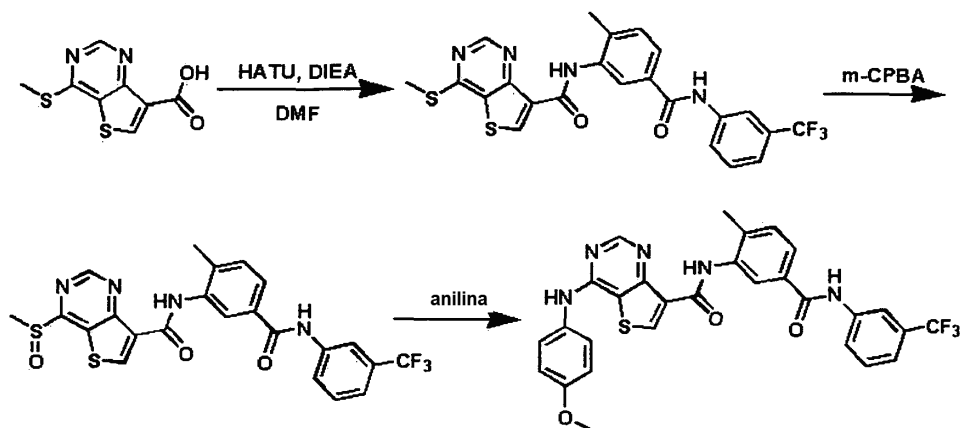
El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 1 se repitió, excepto por el uso de ácido 3-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-4-metilbenzoico obtenido en la Etapa 4 del Ejemplo 8 y 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)bencenamina para obtener el compuesto del título (véase la Tabla 1).

50 Ejemplo 12: 4-Amino-N-(5-(3,5-dimetoxifenilcarbamoil)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 1 se repitió, excepto por el uso de ácido 3-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-4-metilbenzoico obtenido en la Etapa 4 del Ejemplo 8 y 3,5-dimetoxianilina para obtener el compuesto del título (véase la Tabla 1).

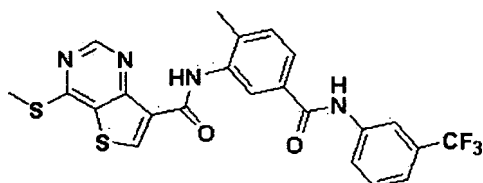
- 5 El compuesto del Ejemplo 13 se preparó de acuerdo con el Esquema de reacción 6 que se muestra a continuación:

Esquema de reacción 6



- 10 Ejemplo 13: 4-(4-Metoxifenilamino)-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

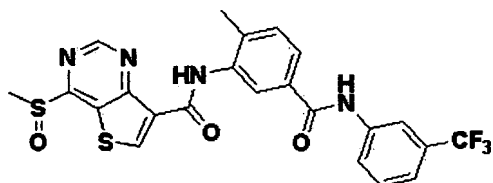
- 15 Etapa 1: N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)-4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida



- 20 El procedimiento de la Etapa 1 del Ejemplo 8 se repitió, excepto por el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de preparación 2 y 3-amino-4-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida para obtener el compuesto del título.

- MS m/z [M+1] 503,09.

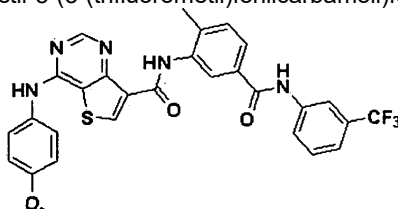
Etapa 2: N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)-4-(metilsulfinil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida



- 25 El procedimiento de la Etapa 2 del Ejemplo 8 se repitió, excepto por el uso del compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 13 para obtener el compuesto del título.

- 30 MS m/z [M+1] 519,08.

Etapa 3: 4-(4-Metoxifenilamino)-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida



Se disolvió N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)-4-(metilsulfinil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida (30 mg, 0,060 mmol) en dioxano (1 ml) y se añadieron DIPEA (20 µl, 0,119 mmol) y 4-metoxibencenoamina (37 mg, 0,298 mmol) a la misma. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título (28 mg, rendimiento del 81%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,85 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,63-7,57 (m, 3H), 7,47 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,54 (s, 3H); MS m/z [M+1] 578,07.

Ejemplo 14: N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)-4-(3,4,5-trimetoxifenilamino)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

El procedimiento de la Etapa 3 del Ejemplo 13 se repitió, excepto por el uso del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 13 y 3,4,5-trimetoxianilina para obtener el compuesto del título (véase la Tabla 1).

Ejemplo 15: N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)-4-(6-metilpiridin-3-ilamino)tieno [3,2-d] pirimidin-7-carboxamida

El procedimiento de la Etapa 3 del Ejemplo 13 se repitió, excepto por el uso del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 13 y 6-metilpiridin-3-amina para obtener el compuesto del título (véase la Tabla 1).

Ejemplo 16: 4-(4-(4-Etilpiperazin-1-il)fenilamino)-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

El procedimiento de la Etapa 3 del Ejemplo 13 se repitió, excepto por el uso del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 13 y 4-(4-etilpiperazin-1-il)anilina para obtener el compuesto del título (véase la Tabla 1).

Ejemplo 17: 4-(Isopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

El procedimiento de la Etapa 3 del Ejemplo 13 se repitió, excepto por el uso del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 13 e isopropilamina para obtener el compuesto del título (véase la Tabla 1).

Ejemplo 18: N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)-4-(metilamino)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

El procedimiento de la Etapa 3 del Ejemplo 13 se repitió, excepto por el uso del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 13 y clorhidrato de metilamina para obtener el compuesto del título (véase la Tabla 1).

Ejemplo 19: 4-(2-Hidroxietilamino)-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

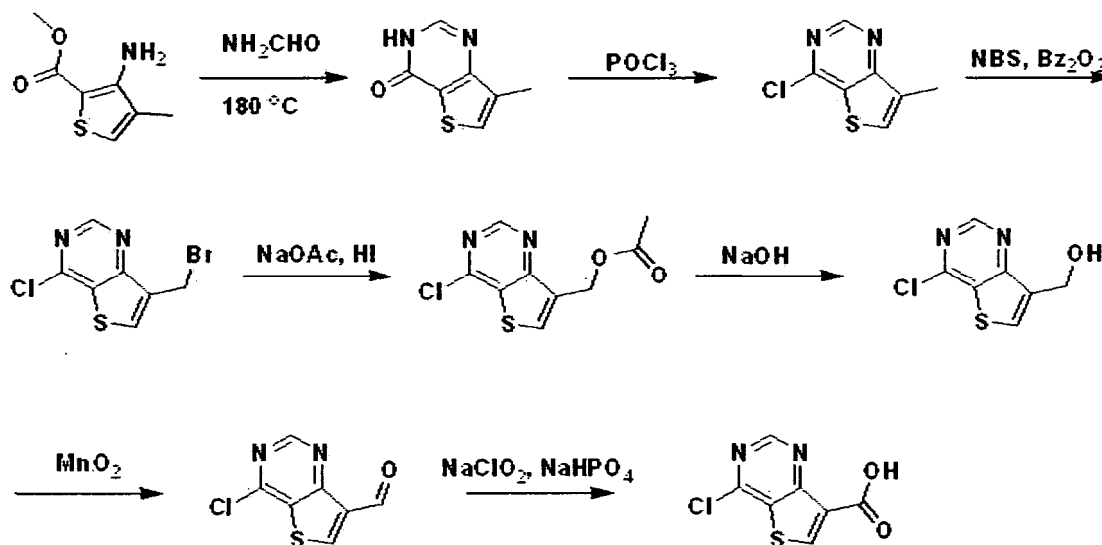
El procedimiento de la Etapa 3 del Ejemplo 13 se repitió, excepto por el uso del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 13 y 2-aminoetanol para obtener el compuesto del título (véase la Tabla 1).

Ejemplo 20: N-(2-Metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)-4-(2-morfolinoetilamino)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

El procedimiento de la Etapa 3 del Ejemplo 13 se repitió, excepto por el uso del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 13 y 2-morfolino etanoamina para obtener el compuesto del título (véase la Tabla 1).

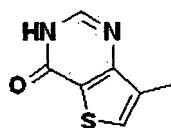
El compuesto del Ejemplo de preparación 3 se preparó de acuerdo con el Esquema de reacción 7 que se muestra a continuación:

Esquema de reacción 7



5 Ejemplo de preparación 3: Ácido 4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico

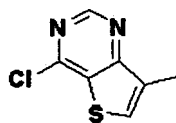
Etapa 1: 7-Metiltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona



Se añadió 3-amino-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (3,0 g) a formamida (5 ml), y la mezcla se agitó a 200 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se añadió agua (50 ml) a la misma y después se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente para obtener un sólido. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó con gas N₂ para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco sin purificación adicional.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,50 (a, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 2,30 (s, 3H).

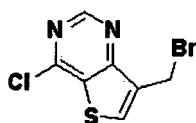
Etapa 2: 4-Cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina



Se añadió 7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (1,5 g) a POCl₃ (10 ml), y la mezcla se agitó a 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se diluyó con DCM, y se añadió a la misma una solución sat. de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con DCM para combinar las capas orgánicas. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se filtró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,06 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 2,43 (s, 3H).

Etapa 3: 7-(Bromometil)-4-clorotieno[3,2-d]pirimidina

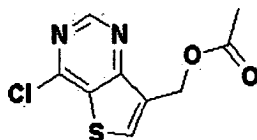


Se disolvieron 4-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina (6,62 g, 33,0 mmol) y NBS (5,87 g, 33,0 mmol) en CCl₄ (100 ml) y se añadió peróxido de benzoilo (1,0 g, 80 % de pureza) a los mismos. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C

durante una hora, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró con Celite y se concentró para obtener el compuesto del título que tenía un color amarillo sin purificación adicional.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,15 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 4,93 (s, 2H).

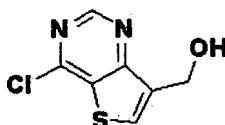
5 Etapa 4: Acetato de (4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)metilo



10 Se disolvió 7-(bromometil)-4-clorotieno[3,2-d]pirimidina (9,17 g, 33,0 mmol) en DMF (54 ml) y después se añadieron acetato sódico (27 g, 330 mmol) y yoduro potásico (10,96 g, 66,0 mmol) a la misma. La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 4 horas, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución sat. de tiosulfato sódico 5 veces. La mezcla de reacción se secó con MgSO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,06 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 2,06 (s, 3H).

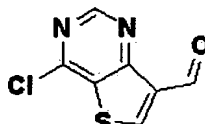
Etapa 5: Se disolvió (4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)metanol



20 en THF (240 ml) y después se añadió al mismo una solución 1 N de NaOH (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se diluyó con acetato de etilo, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco sin purificación adicional.

25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,09 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 5,47 (t, 1H), 4,84 (d, 2H).

Etapa 6: 4-Clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-carbaldehído



30 Se disolvieron (4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)metanol (215 mg, 0,99 mmol) y MnO_2 (863 mg, 9,9 mmol, 10 equiv.) en cloroformo (10 ml) y se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró con Celite y se concentró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco sin purificación adicional.

35 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,30 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,20 (s, 1H).

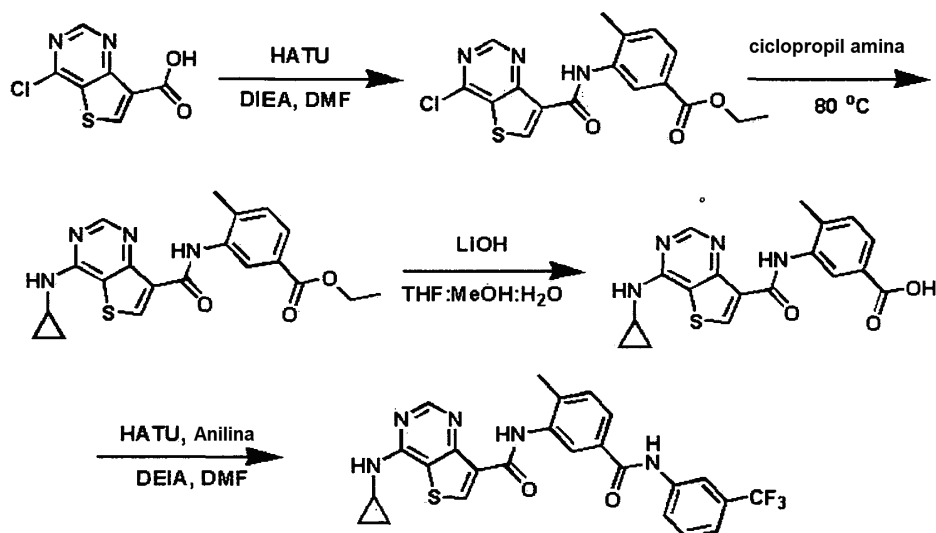
Etapa 7: Ácido 4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico

40 Se disolvió $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (170 mg, 1,07 mmol) en agua (0,6 ml) y se añadió 4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-carbaldehído (100 mg, 0,47 mmol) disuelto en DMSO (4,8 ml) al mismo a 10 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió NaClO_2 (170 mg, 1,88 mmol) disuelto en agua (0,6 ml) a la misma a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas, y se añadió agua (10 ml) a la misma. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y después se filtró. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

50 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,07 (s, 1H), 8,87 (s, 1H).

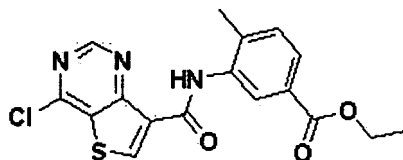
El compuesto del Ejemplo 21 se preparó de acuerdo con el Esquema de reacción 8 que se muestra a continuación:

Esquema de reacción 8



5
Ejemplo 21: 4-(Ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenil)carbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

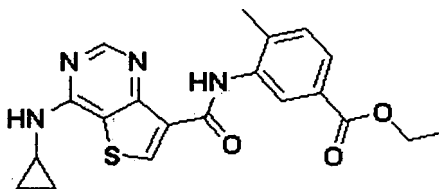
10 Etapa 1: 3-(4-Clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-4-metil benzoato de etilo



15 El procedimiento de la Etapa 1 del Ejemplo 8 se repitió, excepto por el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de preparación 3 como un material de partida para obtener el compuesto del título.

MS m/z [M+1] 376,05.

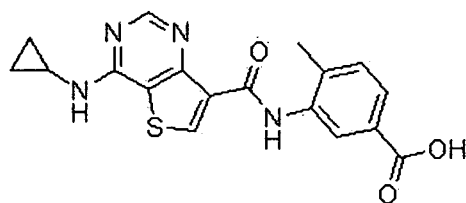
20 Etapa 2: 3-(4-(Ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-4-metil benzoato de etilo



25 El procedimiento de la Etapa 3 del Ejemplo 13 se repitió, excepto por el uso del compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 21 como un material de partida para obtener el compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,91 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 4,32 (c, 2H), 3,08-3,03 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,33 (t, 3H), 0,86 (s, 2H), 0,70 (s, 2H); MS m/z [M+1] 397,93.

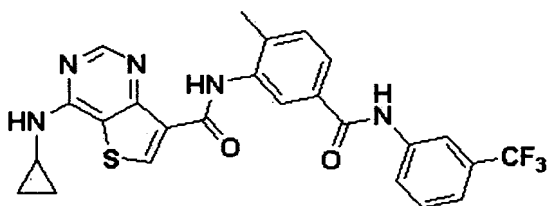
30 Etapa 3: Ácido 3-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-4-metilbenzoico



El procedimiento de la Etapa 4 del Ejemplo 1 se repitió, excepto por el uso del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 21 como un material de partida para obtener el compuesto del título.

- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,02-12,80 (m, 1H), 11,90 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 3,07-3,03 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 0,86 (s a, 2H), 0,70 (s a, 2H).

Etapa 4: 4-(Ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

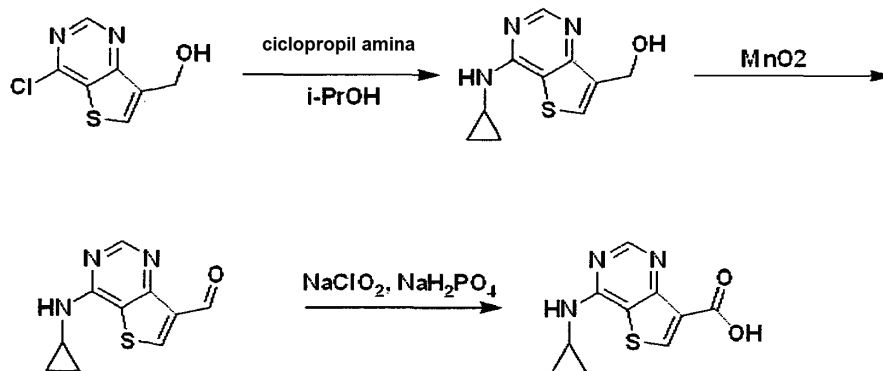


10 El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 1 se repitió, excepto por el uso del compuesto obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 21 como un material de partida para obtener el compuesto del título.

15 MS m/z [M+1] 512,06

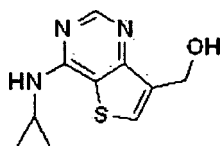
El compuesto del Ejemplo de preparación 4 se preparó de acuerdo con el Esquema de reacción 9 que se muestra a continuación:

20 Esquema de reacción 9



Ejemplo de preparación 4: Ácido 4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico

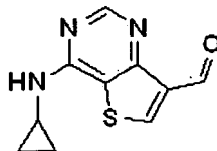
Etapa 1: (4-(Ciclopropilamino)tieno[3,2-d]piridin-7-il)metanol



Se añadieron isopropanol (590 ml) y ciclopropilamina (102 ml, 1,5 mol) al compuesto (59 g, 29,3 mmol) obtenido en la Etapa 5 del Ejemplo de preparación 3, y se agitó durante 12 horas con refluxo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con acetato de etilo (1 l), se lavó con una solución sat. acuosa de hidrogenocarbonato sódico (800 ml x 3) y después se concentró. La mezcla resultante se cristalizó usando una mezcla metanol/éter dietílico/hexano (1:10:10, v/v/v) para obtener el compuesto del título (46,5 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,42 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 5,23-5,19 (t, 1H), 4,70 (d, 2H), 2,96 (m, 1H), 0,78 (m, 2H), 0,62 (m, 2H).

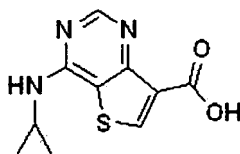
Etapa 2: 4-(Ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carbaldehído



El compuesto (46,5 g, 210 mmol) obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo de preparación 4 se disolvió en cloroformo (2,0 l), al mismo se le añadió dióxido de manganeso (183 g, 2,1 mol) y se agitó durante 12 horas con reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró dióxido de manganeso con Celite, y el filtrado se concentró y se secó para obtener el compuesto del título (40,9 g) sin purificación adicional.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,3 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 2,99 (m, 1H), 0,80 (m, 2H), 0,65 (m, 2H).

Etapa 3: Ácido 4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico

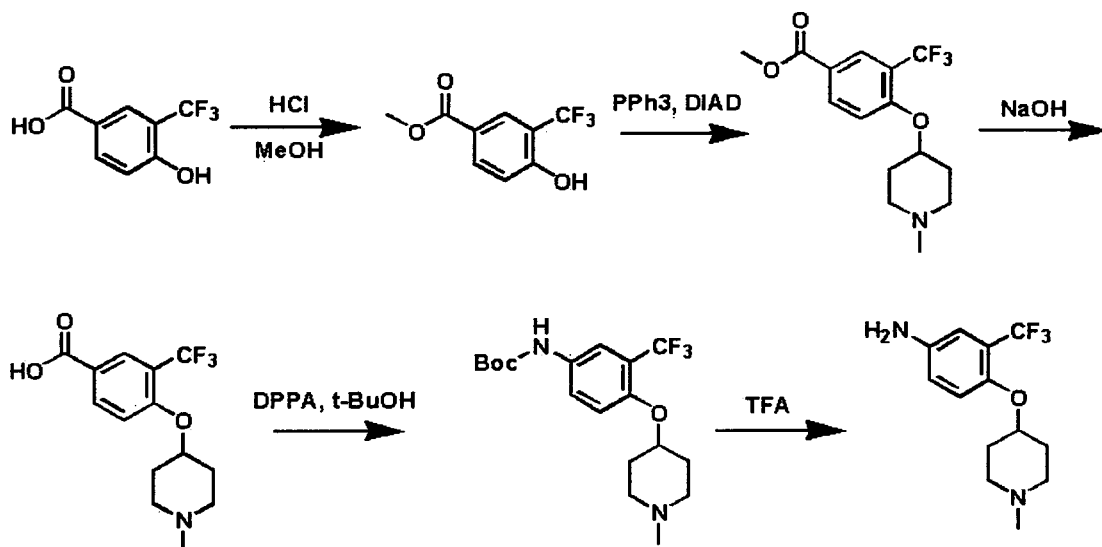


Se disolvió $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (67 g, 429 mmol) en agua (220 ml), el compuesto (41 g, 187 mmol) obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo de preparación 4 disuelto en una mezcla acetona/dimetilsulfóxido (1:1, v/v) (640 ml) se añadió al mismo lentamente, se enfrió a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. Se añadió NaClO_2 (25,3 g, 280 mmol) disuelto en agua (220 ml) a la mezcla de reacción lentamente a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió agua (400 ml) a la mezcla de reacción para retirar el gel en la misma, y el sólido resultante se filtró y se lavó secuencialmente con agua, acetato de etilo y dimetil éter. Se añadió a la misma acetato de etilo (400 ml) y se agitó para retirar el disolvente de dimetilsulfóxido restante. El sólido se filtró y se lavó con éter dietílico para obtener el compuesto del título (32 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 3,05 (m, 1H), 0,86 (m, 2H), 0,69 (m, 2H).

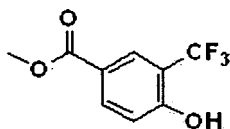
El compuesto del Ejemplo de preparación 5 se preparó de acuerdo con el Esquema de reacción 10 que se muestra a continuación:

Esquema de reacción 10



Ejemplo de preparación 5: 4-(1-Metilpiperidin-4-iloxy)-3-(trifluorometil)bencenoamina

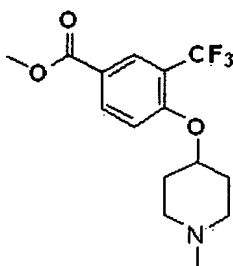
Etapa 1: 4-Hidroxi-3-(trifluorometil)benzoato de metilo



Se disolvió ácido 4-hidroxi-3-(trifluorometil)benzoico (2 g, 9,7 mmol) en metanol (40 ml) y se añadió al mismo HCl 12 N (10 gotas). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 48 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró, y después se añadió a la misma acetato de etilo (100 ml). La mezcla de reacción se lavó con una solución sat. de NaHCO₃, y la capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (2,07 g, 91%) sin purificación adicional.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,60 (s, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 4,26 (c, 2H), 1,28 (t, 3H).

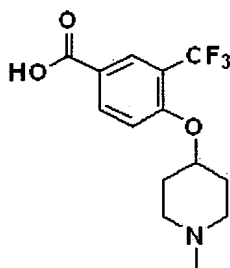
Etapa 2: 4-(1-Metilpiperidin-4-iloxi)-3-(trifluorometil)benzoato de metilo



En un matraz de fondo redondo envuelto en papel de aluminio, se disolvió 4-hidroxi-3-(trifluorometil)benzoato de metilo (500 mg, 2,13 mmol) en cloruro de metileno (10 ml). Se añadieron 4-hidroxi-1-metil-piperidina (0,25 ml, 2,13 mmol), PPh₃ (670 mg, 2,56 mmol), y DIAD (0,50 ml, 2,56 mmol) al mismo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. Se añadieron DTAD (4,26 mmol) y PPh₃ (1,12 g, 4,26 mmol) a 0 °C a la mezcla de reacción, que se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla resultante se concentró y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hex/AE = 1/1 → DCM/MeOH = 10/1) para obtener el compuesto del título (512 mg, 76 %).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,14 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,30 (c, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,27 (t, 3H).

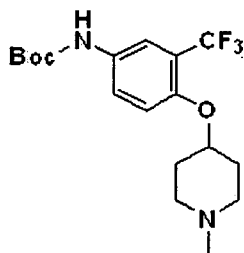
Etapa 3: Ácido 4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-(trifluorometil)benzoico



Se disolvió 4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-(trifluorometil)benzoato de metilo (512 mg, 1,61 mmol) en una mezcla de THF (1,5 ml), MeOH (1,5 ml) y H₂O (1,5 ml), y después se añadió NaOH (193 mg, 4,84 mmol) a la misma. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 22 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió gota a gota HCl 1 N a la misma a pH 4. La mezcla de reacción se concentró, y se añadió un disolvente mixto (DCM/MeOH = 5/1) a la misma. El sólido restante se filtró, y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (391 mg, 80%) sin purificación adicional.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 4,93 (m, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,95 (m, 2H).

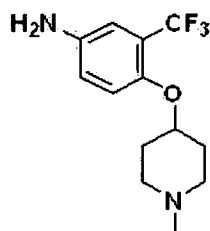
Etapla 4: 4-(1-Metilpiperidin-4-iloxi)-3-(trifluorometil)fenilcarbamato de t-butilo



- 5 Se disolvió ácido 4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-(trifluorometil)benzoico (200 mg, 0,659 mmol) en t-BuOH (6 ml) y después se añadieron DPPA (0,21 ml, 0,989 mmol) y TEA (0,14 ml, 0,989 mmol) al mismo. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 23 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió una solución sat. de NaHCO₃ a la misma. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo, y la capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La mezcla resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 10/1) para obtener el compuesto del título (82 mg, 45%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,44 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,55 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

- 15 Etapla 5: 4-(1-Metilpiperidin-4-iloxi)-3-(trifluorometil)bencenoamina

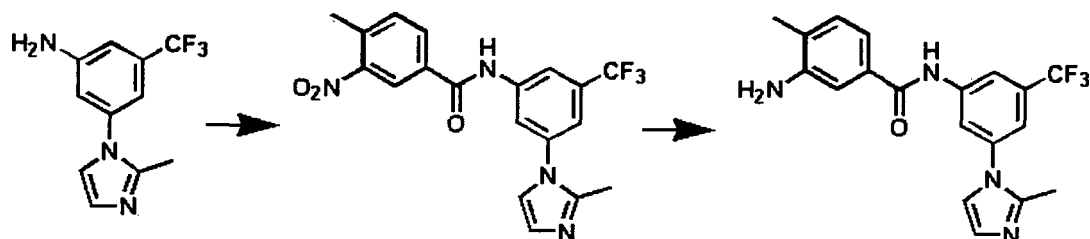


- 20 Se disolvió 4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-(trifluorometil)fenilcarbamato de t-butilo (82 mg, 0,299 mmol) en cloruro de metileno (1 ml), y se añadió TFA (1 ml) al mismo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de etileno y se lavó con una solución sat. de NaHCO₃. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (63 mg, 77%) sin purificación adicional.

- 25 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,97 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,26 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,61 (m, 2H).

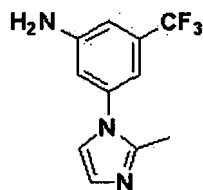
El compuesto del Ejemplo de preparación 6 se preparó de acuerdo con el Esquema de reacción 11 que se muestra a continuación:

- 30 Esquema de reacción 11



- 35 Ejemplo de preparación 6: 3-Amino-4-metil-N-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-y 1)-5- (trifluorometil)fenil)benzamida

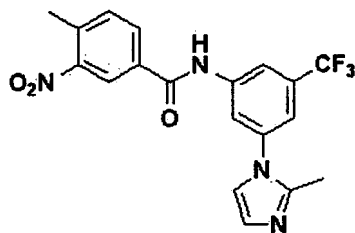
Etapla 1: 3-(2-Metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina



Se disolvieron 3-bromo-5-(trifluorometil)anilina (1,2 ml, 8,60 mmol) y 2-metilimidazol (847 mg, 10,3 mmol) en dimetilsulfóxido (8,6 ml), y se añadieron CuI (490 mg, 2,58 mmol), 8-quinolinol (370 mg, 2,58 mmol) y carbonato potásico (2,38 g, 17,2 mmol) a la misma. La mezcla de reacción se trató con gas N₂ durante 10 minutos para retirar el gas y se sometió a una reacción a 120 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a la misma se le añadió una solución acuosa al 14 % de hidróxido de amonio. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato sódico, y el disolvente se destiló a presión reducida. La mezcla concentrada se filtró con una columna de sílice usando acetato de etilo para retirar impurezas de cobre, y el filtrado se destiló a presión reducida. La mezcla concentrada se cristalizó con acetato de etilo (3 ml) y n-hexano (30 ml) para obtener el compuesto del título (1,31 g) en forma de un sólido de color verde brillante.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,27 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,78 (s, 2H), 5,93 (s, 2H), 2,26 (s, 3H).

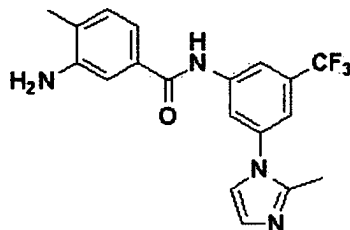
Etapla 2: 4-Metil-N-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-nitrobenzamida



Se disolvió ácido 3-nitro-4-metil benzoico (14,8 g, 81,5 mmol) en DMF (150 ml), y se añadieron HATU (62 g, 163 mmol) y DIPEA (57 ml, 326 mmol) al mismo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, se añadió 3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (13,1 g, 54,3 mmol) a la misma y se agitó a 45 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución sat. de NaHCO₃. La capa orgánica se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró con Celite y se concentró. El residuo se cristalizó con acetato de etilo y hexano para obtener el compuesto del título (27 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,9 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,25-8,22 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,74-7,71 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

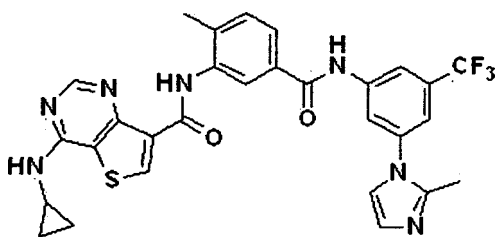
Etapla 3: 3-Amino-4-metil-N-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida



El compuesto (27 g, 72,1 mmol) obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo de preparación 6 se disolvió en etanol (300 ml), se añadió SnCl₂·2H₂O (81 g, 360 mmol) al mismo y se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución sat. de NaHCO₃ varias veces. La capa orgánica se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título sin purificación adicional.

MS m/z [M+1] 375,25.

Ejemplo 22: 4-(Ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)carbamoyl)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

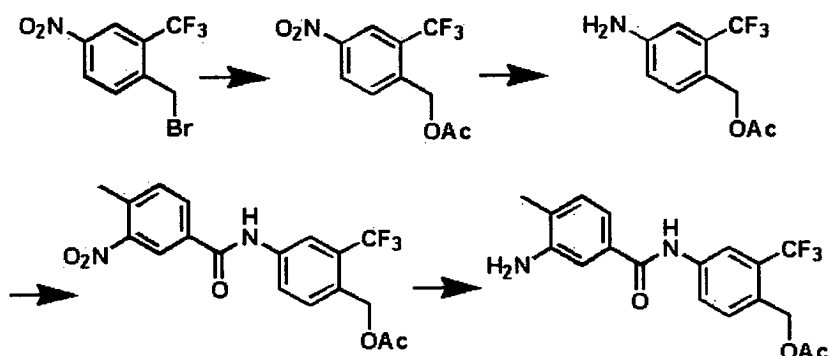


El compuesto (7,2 g, 31 mmol) obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo de preparación 4 se disolvió en DMF (100 ml) y después se añadieron HATU (25 g, 65,4 mmol) y DIPEA (23 ml, 131 mmol) al mismo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, se añadió 3-amino-4-metil-N-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida (8,2 g, 22 mmol) obtenida en la Etapa 3 del Ejemplo de preparación 6 a la misma y se agitó a 45 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución sat. de NaHCO_3 . La capa orgánica se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró con Celite y se concentró. El residuo se cristalizó con acetato de etilo y hexano para obtener el compuesto del título (5 g).

^1H RMN (DMSO-d_6) δ 11,9 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 0,84 (m, 2H), 0,69 (m, 2H).

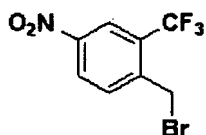
El compuesto del Ejemplo de preparación 7 se preparó de acuerdo con el Esquema de reacción 12 que se muestra a continuación:

Esquema de reacción 12



Ejemplo de preparación 7: Acetato de 4-(3-amino-4-metilbenzamido)-2-(trifluorometil)bencilo

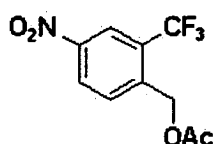
Etapa 1: 1-(Bromometil)-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno



El procedimiento de la Etapa 3 del Ejemplo de preparación 3 se repitió, excepto por el uso de 1-metil-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno como un material de partida para obtener el compuesto del título.

MS m/z $[M+1]$ 283,09, 285,97.

Etapa 2: Acetato de 4-nitro-2-(trifluorometil)bencilo

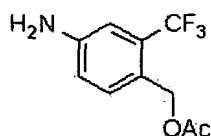


El procedimiento de la Etapa 4 del Ejemplo de preparación 3 se repitió, excepto por el uso del compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo de preparación 7 como un material de partida para obtener el compuesto del título.

MS m/z [M+1] 264,05.

5

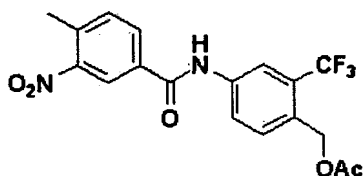
Etapa 3: Acetato de 4-amino-2-(trifluorometil)bencilo



10 El procedimiento de la Etapa 2 del Ejemplo 1 se repitió, excepto por el uso del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo de preparación 7 como un material de partida para obtener el compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,24 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 2,00 (s, 3H)

15 Etapa 4: Acetato de 4-(4-metil-3-nitrobenzamido)-2-(trifluorometil)bencilo

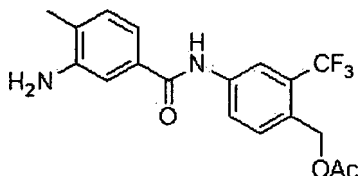


20 El procedimiento de la Etapa 2 del Ejemplo de preparación 6 se repitió, excepto por el uso del compuesto obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo de preparación 7 como un material de partida para obtener el compuesto del título.

MS m/z [M+1] 397,10.

25

Etapa 5: Acetato de 4-(3-amino-4-metilbenzamido)-2-(trifluorometil)bencilo



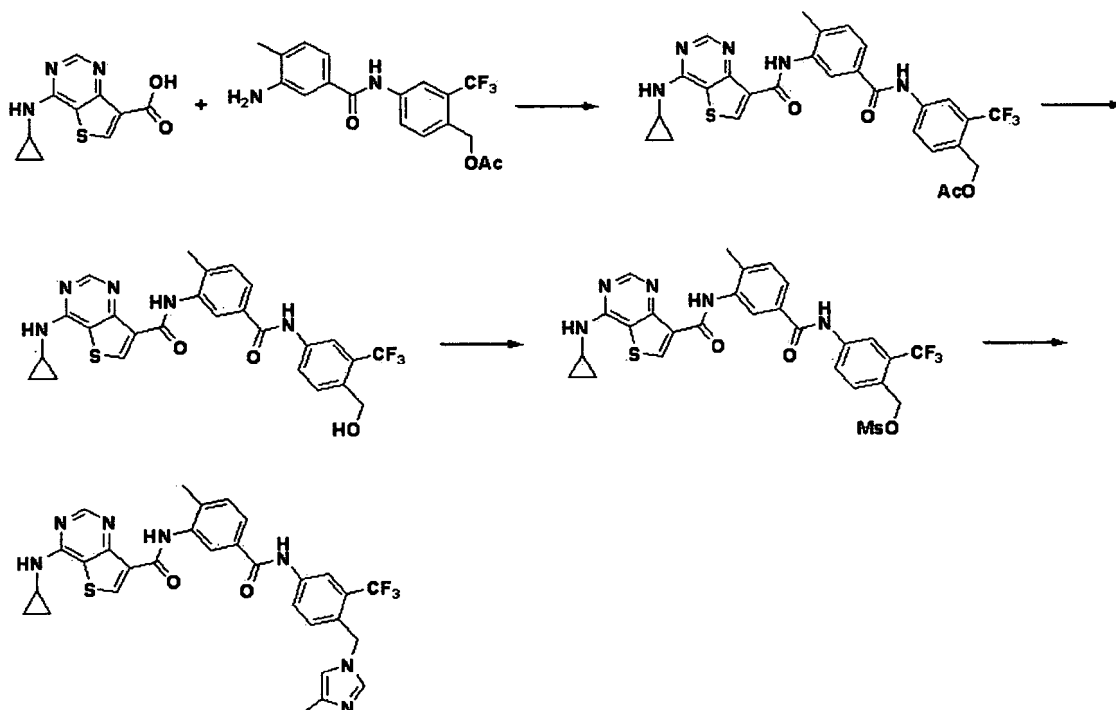
30 El procedimiento de la Etapa 3 del Ejemplo de preparación 6 se repitió, excepto por el uso del compuesto obtenido en la Etapa 4 del Ejemplo de preparación 7 como un material de partida para obtener el compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,36 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,08 (c, 2H), 5,17 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); MS m/z [M+1] 368,98.

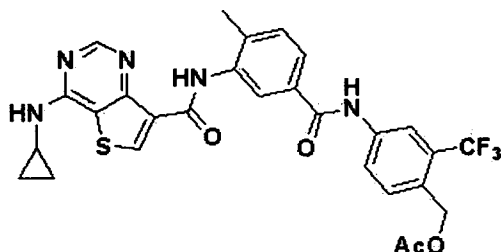
Los compuestos de Ejemplos 23 a 26 se prepararon de acuerdo con el Esquema de reacción 13 a continuación:

35

Esquema de reacción 13



- 5 Ejemplo 23. Acetato de 4-(3-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-4-metilbenzamido)-2-(trifluorometil)bencilo

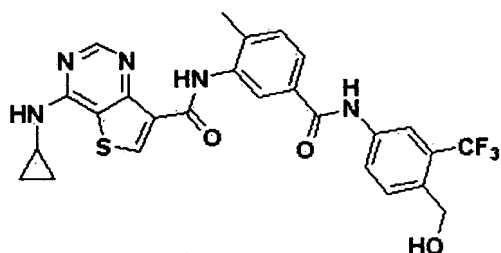


- 10 El procedimiento del Ejemplo 22 se repitió, excepto por el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de preparación 7 en lugar de 3-amino-4-metil-N-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida para obtener el compuesto del título.

- 15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,91 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,99 (s a, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,69 (s a, 1H), 8,53 (s a, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,06-3,04 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 0,85-0,80 (m, 2H), 0,70-0,64 (m, 2H); MS m/z [M+1] 584,04.

Ejemplo 24: 4-(Ciclopropilamino)-N-(5-(4-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

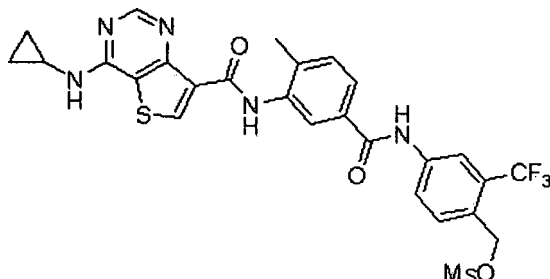
20



El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo de preparación 3 se repitió, excepto por el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo 23 en lugar de acetato de (4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)metilo para obtener el compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,91 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,99 (s a, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,68 (s a, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,72 (dd, 2H), 7,47 (d, 1H), 5,44 (s a, 1H), 4,64 (d, 2H), 3,09-3,05 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 0,92-0,80 (m, 2H), 0,76-0,65 (m, 2H); MS m/z [M+1] 541,96.

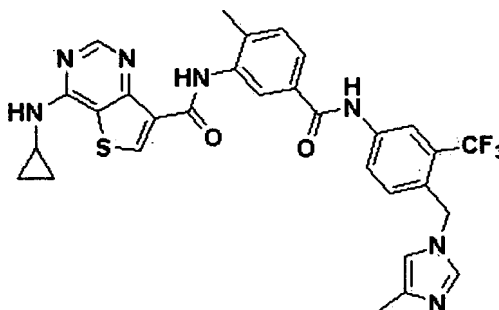
Ejemplo 25: Metanosulfonato de 4-(3-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-4-metilbenzamido)-2-(trifluorometil)bencilo



Se disolvió 4-(ciclopropilamino)-N-(5-(4-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida (300 mg, 0,554 mmol) en DCM (2,5 ml), y se añadió TEA (0,15 ml, 1,11 mmol) a la misma. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (66 µl, 0,83 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas y se diluyó con DCM (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título sin purificación adicional.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,92 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,99 (s a, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,68 (s a, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,72 (dd, 2H), 7,49 (d, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,12-3,05 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,92-0,87 (m, 2H), 0,74-0,60 (m, 2H); MS m/z [M+1] 619,98

Ejemplo 26: 4-(Ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-((4-metil-1H-imidazol-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida



Se disolvió metanosulfonato de 4-(3-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-4-metilbenzamido)-2-(trifluorometil)bencilo (30 mg, 0,048 mmol) en DMF (1 ml), se añadieron K₂CO₃ (20 mg, 0,145 mmol) y 4-metil-1H-imidazol (20 mg, 0,242 mmol) al mismo y se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM = 5/95) para obtener el compuesto del título (23 mg, rendimiento del 78%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,94 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 8,99 (s a, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,68 (s a, 1H), 8,53 (s a, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,17-1,00 (m, 2H), 0,85-0,78 (m, 2H).

Ejemplo 27: 4-(Ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 1 se repitió, excepto por el uso de ácido 3-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-4-metilbenzoico obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 21 y 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina para obtener el compuesto del título (véase la Tabla 1).

Ejemplo 28: N-(5-(3-bromo-5-(trifluorometilcarbamoil)fenil)-2-metilfenil)-4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 1 se repitió, excepto por el uso de ácido 3-(4- (ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-4-metilbenzoico obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 21 y 3-bromo-5-(trifluorometil)anilina para obtener el compuesto del título (véase la Tabla 1).

Ejemplo 29: 4-(Ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(6-morfolinopiridin-3-ilcarbamoil)fenil)tieno [3,2-d] pirimidin-7-carboxamida

El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 1 se repitió, excepto por el uso de ácido 3-(4- (ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-4-metilbenzoico obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 21 y 6-morfolinopiridin-3-amina para obtener el compuesto del título (véase la Tabla 1).

Ejemplo 30: 4-(Ciclopropilamino)-N-(5-(6-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-3-ilcarbamoil)-2-metilfenil)tieno [3,2-d] pirimidin-7-carboxamida

El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 1 se repitió, excepto por el uso de ácido 3-(4- (ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-4-metilbenzoico obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 21 y 6-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-3-amina para obtener el compuesto del título (véase la Tabla 1).

Ejemplos 31, y 34 a 38

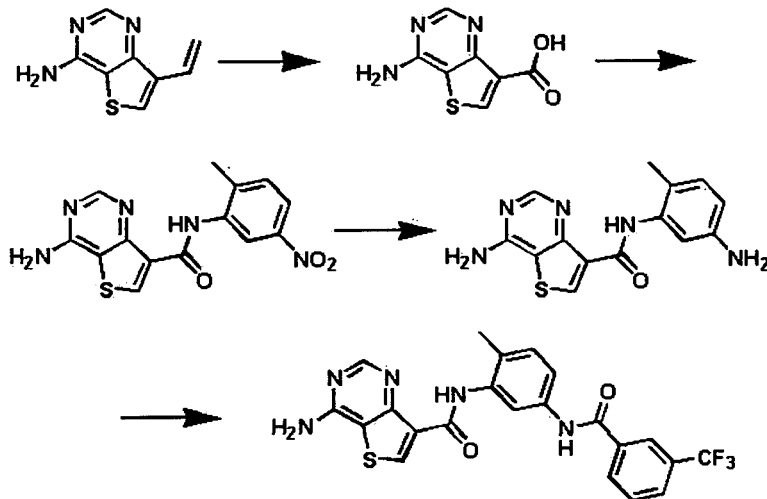
El procedimiento del Ejemplo 22 se repitió, excepto por el uso de un compuesto de partida apropiado (véase la Tabla 1).

Ejemplos 32 y 33

El procedimiento del Ejemplo 26 se repitió, excepto por el uso de un compuesto de partida apropiado (véase la Tabla 1).

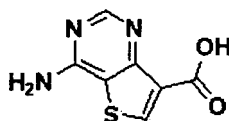
El compuesto del Ejemplo 39 se preparó de acuerdo con el Esquema de reacción 14 que se muestra a continuación:

Esquema de reacción 14



Ejemplo 39: 4-Amino-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

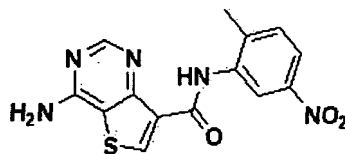
Etapa 1: Ácido 4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico



Los procedimientos de las Etapas 2 y 3 del Ejemplo de preparación 2 se repitieron, excepto por el uso del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 1 como un material de partida para obtener el compuesto del título.

MS m/z [M+1] 196,03.

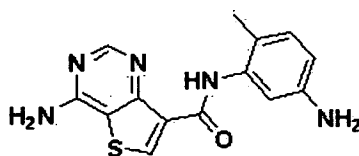
Etapla 2: 4-Amino-N-(2-metil-5-nitrofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida



5 El procedimiento del Ejemplo 8 se repitió, excepto por el uso del compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 39 como un material de partida para obtener el compuesto del título.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,12 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,84 (s a, 2H), 7,55 (d, 1H), 2,60 (s, 3H). MS m/z [M+1] 330,06.

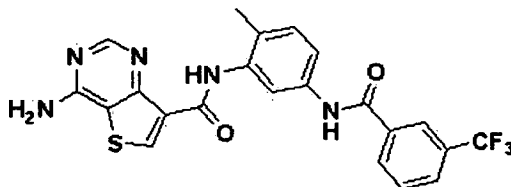
10 Etapla 3: 4-Amino-N-(5-amino-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida



15 El compuesto (1 g, 3,0 mmol) obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 39 se añadió a metanol (15 ml) y Pd/C (200 mg), y se agitó en una atmósfera de H₂ durante 14 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró usando Celite y se concentró para obtener el compuesto del título (152 mg).

20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,48 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,88 (s a, 2H), 7,59 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 4,92 (s a, 2H), 2,27 (s, 3H). MS m/z [M+1] 300,09.

Etapla 4: 4-Amino-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

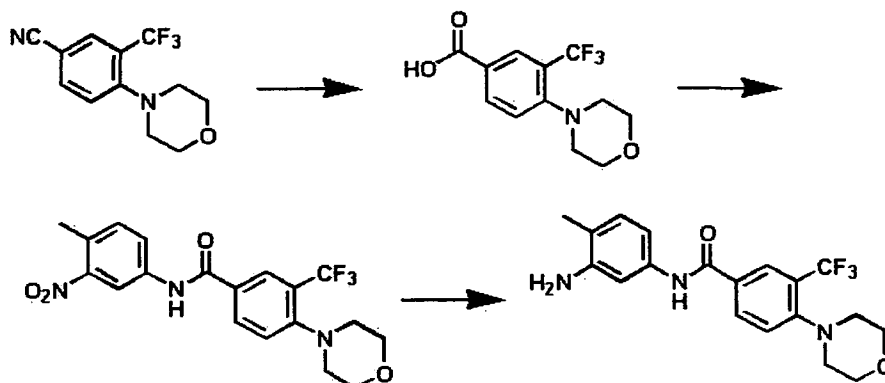


25 Se disolvió 4-amino-N-(5-amino-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida (30 mg, 0,1 mmol) en THF (1 ml) y se añadió TEA (42 µl, 0,30 mmol) a la misma. Se añadió cloruro de 3-(trifluorometil)benzoilo (19 µl, 0,13 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (3/97 de MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título (35 mg, rendimiento del 74%).

30 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,74 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,77 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 2,44 (s, 3H).

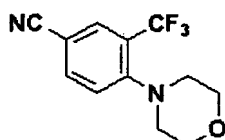
35 El compuesto del Ejemplo de preparación 8 se preparó de acuerdo con el Esquema de reacción 15 que se muestra a continuación:

Esquema de reacción 15



5 Ejemplo de preparación 8: N-(3-amino-4-metilfenil)-4-morfolino-3-(trifluorometil)benzamida

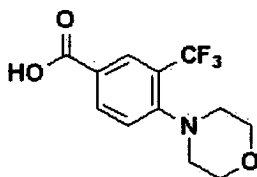
Etapa 1: 4-Morfolino-3-(trifluorometil)benzonitrilo



10 Se disolvió 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzonitrilo (2,0 g, 10,58 mmol) en dimetil acetamida (35 ml), se añadió morfolina (2,88 ml, 31,73 mmol) al mismo, y la mezcla se sometió a una reacción a 145 °C durante 19 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato sódico, y el disolvente se destiló a presión reducida. La mezcla concentrada se cristalizó con acetato de etilo (10 ml) y n-hexano (80 ml) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (2,1 g).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 3,71 (m, 4H), 2,99 (m, 4H).

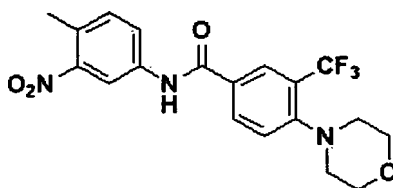
20 Etapa 2: Ácido 4-morfolino-3-(trifluorometil)benzoico



25 Se disolvió 4-morfolino-3-(trifluorometil)benzonitrilo (2,1 g, 8,016 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano/metanol/agua (1:1:1, v/v/v, 20 ml), se añadió hidróxido sódico (1,9 g, 48,10 mmol) a la misma y se agitó durante 40 horas con reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió lentamente clorhidrato 1 N a la misma a pH 3~4. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y dimetil éter y después se secó para obtener el compuesto del título (694 mg).

30 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,15 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 3,70 (m, 4H), 2,95 (m, 4H).

Etapa 3: N-(4-metil-3-nitrofenil)-4-morfolino-3-(trifluorometil)benzamida

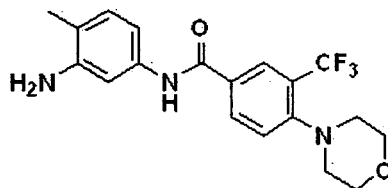


35 Se disolvió ácido 4-morfolino-3-(trifluorometil)benzoico (694 mg, 2,523 mmol) en dimetilformamida (5,6 ml), se añadieron HATU (1,92 g, 5,047 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,37 ml, 7,851 mmol) al mismo y se agitó a

temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 4-metil-3-nitroanilina (256 mg, 1,682 mmol) a la mezcla de reacción y se sometió a una reacción a 45 °C durante 19 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato sódico, y el disolvente se destiló a presión reducida. La mezcla concentrada se cristalizó usando acetato de etilo (3 ml) y n-hexano (30 ml) para obtener el compuesto del título (673 mg) en forma de un sólido de color pardo.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,7 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,25 (m, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 3,72 (m, 4H), 2,96 (m, 4H).

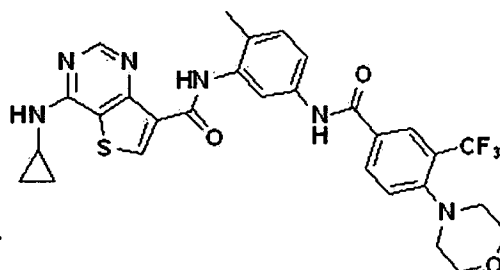
Etapas 4: N-(3-amino-4-metilfenil)-4-morfolino-3-(trifluorometil)benzamida



Se disolvió N-(4-metil-3-nitrofenil)-4-morfolino-3-(trifluorometil)benzoamida (68 mg, 0,17 mmol) en etanol (1,7 ml), se añadió cloruro de estaño (190 mg, 0,83 mmol) a la misma, y la mezcla se sometió a una reacción con reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y después se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se lavó con agua destilada (10 ml x 3), se secó con sulfato sódico, y el disolvente se destiló a presión reducida. La solución concentrada se cristalizó usando acetato de etilo (2 ml) y n-hexano (20 ml) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo brillante (26 mg).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,0 (s, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,72 (m, 4H), 2,94 (m, 4H), 2,04 (s, 3H).

Ejemplo 40: 4-(Ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-morfolino-3-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

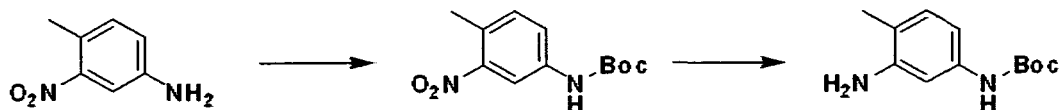


Se disolvió ácido 4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico (23 mg, 0,10 mmol) en dimetilformamida 1,0 ml, se añadieron HATU (76 mg, 0,20 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,081 ml, 0,47 mmol) al mismo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió N-(3-amino-4-metilfenil)-4-morfolino-3-(trifluorometil)benzoamida (25 mg, 0,066 mmol) a la mezcla de reacción y se sometió a una reacción a 45 °C durante 17 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (5 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 ml x 3), se secó con sulfato sódico, y el disolvente se destiló a presión reducida. El reactante concentrado se cristalizó usando acetato de etilo (1 ml) y n-hexano (10 ml) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo brillante (34 mg).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,8 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,66 (d, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,26 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,03 (m, 1H), 2,98 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 0,85 (m, 2H), 0,68 (m, 2H).

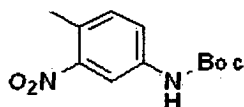
El compuesto del Ejemplo de preparación 9 se preparó de acuerdo con el Esquema de reacción 16 que se muestra a continuación:

Esquema de reacción 16



5 Ejemplo de preparación 9: 3-Amino-4-metilfenilcarbamato de t-butilo

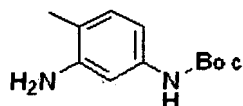
Etapa 1: 4-Metil-3-nitrofenilcarbamato de t-butilo



10 Se disolvió 4-metil-3-nitroanilina (5,0 g, 32,86 mmol) en THF anhidro (25 ml). Se añadió lentamente bicarbonato de t-butilo (7,5 ml, 32,86 mmol) disuelto en THF anhidro (25 ml) a la mezcla de reacción, que se agitó a 65 °C durante 18 horas. Después de que se completase la reacción, el disolvente orgánico restante se destiló a presión reducida, y se añadió agua al mismo. El sólido de color amarillo resultante se filtró y se secó para obtener el compuesto del título sin purificación adicional.

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,76 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

Etapa 2: 3-Amino-4-metilfenilcarbamato de t-butilo

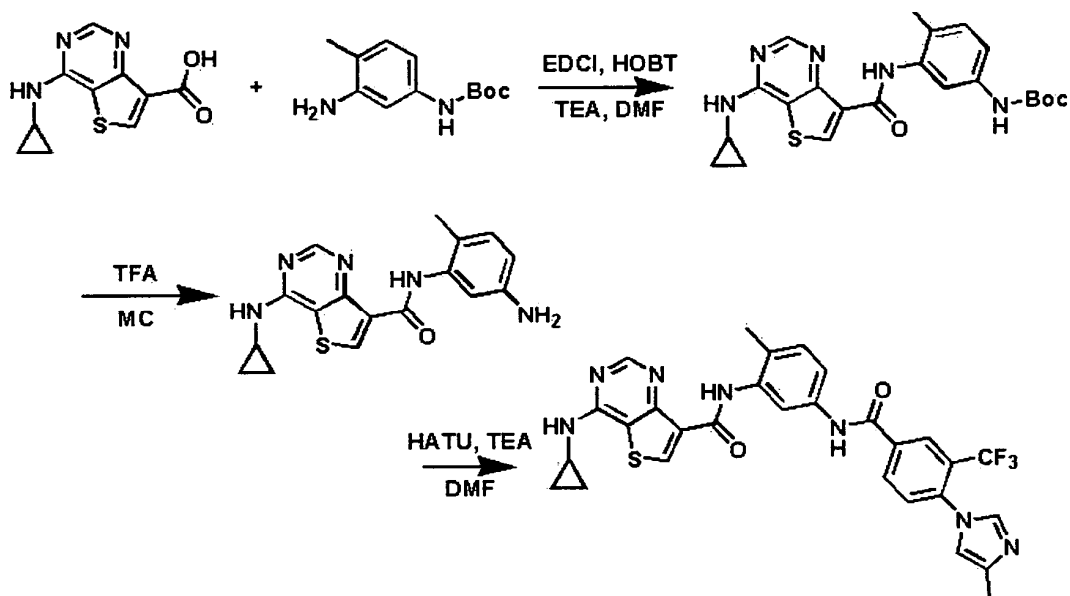


20 Se disolvió 4-metil-3-nitrofenilcarbamato de t-butilo (7,6 g, 30,13 mmol) en etanol (167 ml) y se sometió a una reacción en una atmósfera de gas H₂ a 50 psi. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y después se concentró filtrando con Celite para obtener el compuesto del título sin purificación adicional.

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,92 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 4,73 (s, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

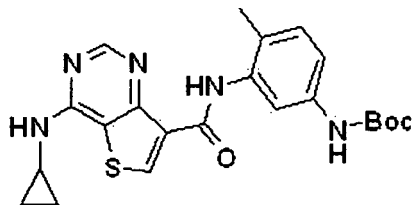
30 El compuesto del Ejemplo 82 se preparó de acuerdo con el Esquema de reacción 17 que se muestra a continuación:

Esquema de reacción 17



Ejemplo 82: 4-(Ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

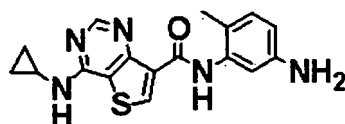
Etapas 1: 3-(4-(Ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-4-metilfenilcarbamato de t-butilo



Se disolvió ácido 4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico (5,3 g, 22,49 mmol) obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo de preparación 4 en DMF (60 ml). Se añadieron secuencialmente 3-amino-4-metilfenilcarbamato de t-butilo (6 g, 26,99 mmol) obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo de preparación 9, EDCI (6,5 g, 33,74 mmol), HOBT (6,1 g, 44,98 mmol) y TEA (4,7 ml, 33,74 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de que la reacción se completase, se añadió agua (120 ml) a la misma, y el sólido de color amarillo resultante se filtró y se secó para obtener el compuesto del título sin purificación adicional.

MS m/z [M+1] 439,84.

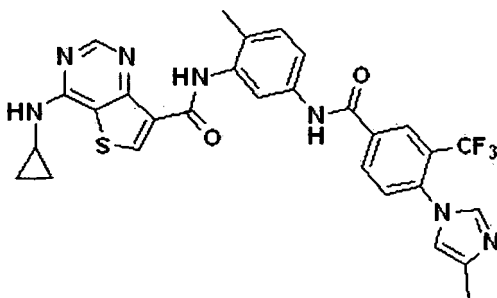
Etapas 2: N-(5-amino-2-metilfenil)-4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida



Se disolvió 3-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-4-metilfenilcarbamato de t-butilo (7 g, 15,93 mmol) en DCM (80 ml), se añadió TFA (12 ml, 159,3 mmol) al mismo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Después de que se completase la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente orgánico y el TFA restante, y a la misma se le añadió agua (20 ml). La mezcla de reacción se neutralizó con una solución 2,0 N de NaOH, y el sólido de color amarillo resultante se filtró y se secó para obtener el compuesto del título sin purificación adicional.

MS m/z [M+1] 339,87

Etapas 3: 4-(Ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida



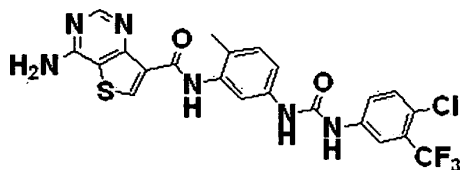
El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 1 se repitió, excepto por el uso de N-(5-amino-2-metilfenil)-4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida y ácido 4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)benzoico para obtener el compuesto del título.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,8 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,67 (d, 2H), 8,47 (s, 2H), 8,39 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 0,84 (m, 2H), 0,66 (m, 2H)

Ejemplos 41 a 81 y Ejemplos 83 a 121

El procedimiento del Ejemplo 39, 40 o 82 se repitió, excepto por el uso de un compuesto de partida apropiado (véase la Tabla 1).

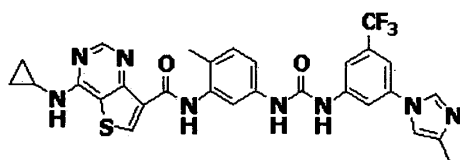
Ejemplo 122: 4-Amino-N-(5-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)ureido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida



Se disolvió 4-amino-N-(5-amino-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida (50 mg, 0,167 mmol) obtenida en la Etapa 3 del Ejemplo 39 en THF anhidro (1 ml), se añadieron TEA (47 μ l, 0,334 mmol) y trifosgeno (17 mg, 0,059 mmol) a la misma a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió 4-cloro-3-(trifluorometil)bencenoamina (49 mg, 0,251 mmol), que se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y después se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{DCM} = 3/97$) para obtener el compuesto del título (54 mg, 60%).

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,70 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,89 (s a, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 2,40 (s, 3H).

Ejemplo 123: 4-(Ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

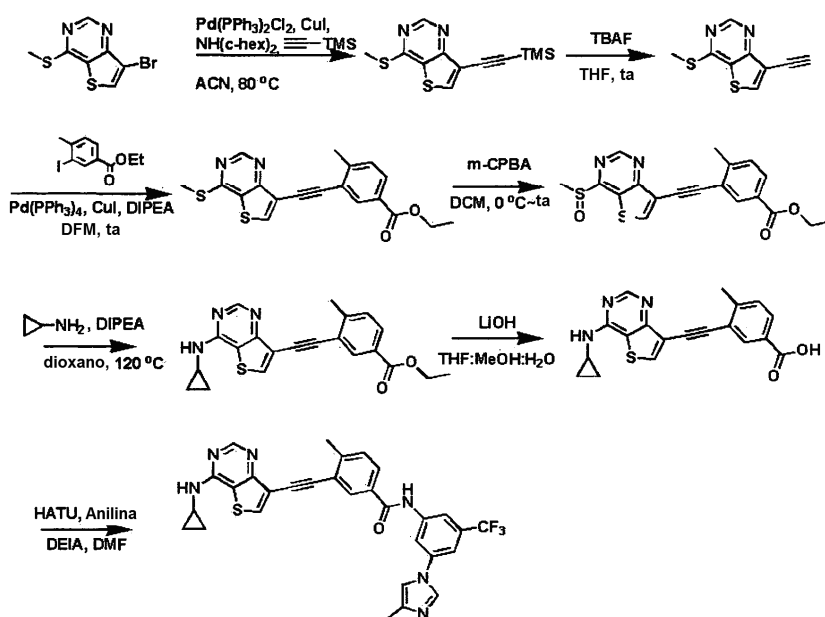


El procedimiento del Ejemplo 122 se repitió, excepto por el uso del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 82 en lugar de N-(5-amino-2-metilfenil)-4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida para obtener el compuesto del título.

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,76(a, 2H), 9,06 (d, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,64 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 0,85 (m, 2H), 0,69 (m, 2H).

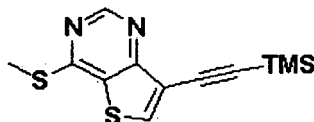
El compuesto del Ejemplo 124 se preparó de acuerdo con el Esquema de reacción 17 que se muestra a continuación:

Esquema de reacción 17



Ejemplo 124: 3-((4-(Ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)-4-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida

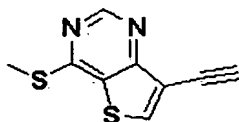
Etapa 1: 4-(Metiltio)-7-((trimetilsilil)etnil)tieno[3,2-d]pirimidina



Se disolvió 7-bromo-4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidina (3 g, 11,49 mmol) en acetonitrilo (30 ml) y después se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (204 mg, 0,29 mmol), Cul (76 mg, 0,40 mmol), dicitclohexilamina (2,5 ml, 12,64 mmol) y etniltrimetilsilano (3,2 ml, 22,98 mmol) a la misma. La mezcla de reacción se trató con gas N₂ durante 15 minutos y se agitó a 80 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró usando Celite y se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se lavó con salmuera y se concentró por secado con MgSO₄. La mezcla resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano= 1:9~2:8) para obtener el compuesto del título (2,1 g, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido de color amarillento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,05 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 2,74 (s, 3H), 0,30 (s, 9H), MS *m/z*: 279,34 [M+1].

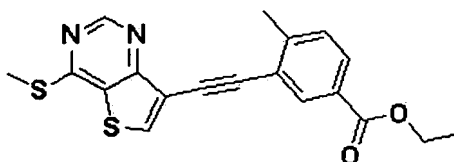
Etapa 2: 7-Etnil-4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidina



Se disolvió 4-(metiltio)-7-((trimetilsilil)etnil)tieno[3,2-d]pirimidina (500 mg, 1,8 mmol) en THF (5 ml) a 1,0 M y después se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (3,6 ml, 3,6 mmol) a la misma. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró. La mezcla resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano=2:8~3:7) para obtener el compuesto del título (340 mg, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color amarillento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,07 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 3,44 (s, 1H), 2,88 (s, 3H), MS *m/z*: 207,23 [M+1].

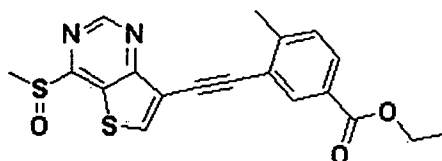
Etapa 3: 4-metil-3-((4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)benzoato de etilo



Se disolvió 7-etnil-4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidina (850 mg, 4,12 mmol) en DMF (9 ml) y después se añadieron 3-yodo-4-metil benzoato de etilo (902 mg, 4,12 mmol), Pd(PPh₃)₄ (242 mg, 0,21 mmol), Cul (59 mg, 0,31 mmol) y DIEA (1,0 ml, 6,18 mmol) a la misma. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró por filtrado con Celite. La mezcla resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1:9~2:8) para obtener el compuesto del título (1,1 g, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido de color amarillento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,11 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 4,33 (c, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,34 (t, 3H), MS *m/z*: 369,44 [M+1].

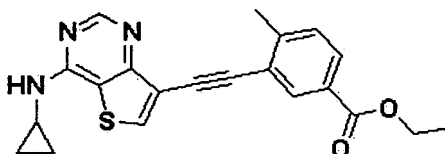
Etapa 4: 3-((4-(Ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)-4-metil benzoato de etilo



Se disolvió 4-metil-3-((4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)benzoato de etilo (440 mg, 1,19 mmol) en cloruro de metileno (6 ml) y después se añadió *m*-CPBA (616 mg, 3,57 mmol) al mismo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se añadió cloruro de metileno (20 ml) al mismo. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa de sat. de NaHCO₃ (30 ml x 3). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró con Celite y se concentró para obtener el compuesto del título sin purificación adicional.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,58 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 4,33 (c, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,34 (t, 3H), MS *m/z*: 385,50 [M+1].

Etapas 5: 3-((4-(Ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)-4-metil benzoato de etilo

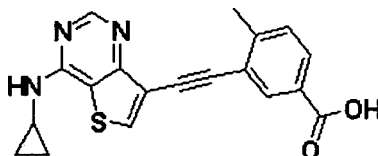


Se disolvió 3-((4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)-4-metil benzoato de etilo (50 mg, 0,13 mmol) en dioxano (1 ml) y después se añadieron ciclopropilamina (37 mg, 0,65 mmol) y DIEA (0,1 ml, 0,65 mmol) a la misma. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 8 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió a la misma acetato de etilo (5 ml) y la mezcla de reacción se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró con Celite y se concentró. La mezcla resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 2:8~4:6) para obtener el compuesto del título (32 mg, rendimiento del 65%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,52 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 4,32 (c, 2H), 3,58 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 1,32 (t, 3H), MS *m/z*: 382,59 [M+1].

Etapas 6:

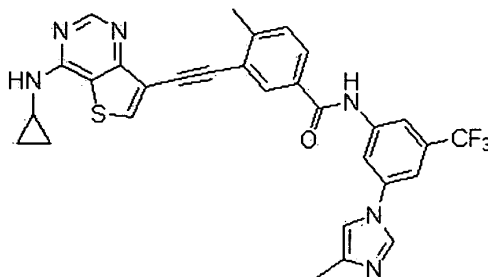
Ácido 3-((4-(Ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)-4-metilbenzoico



El procedimiento de la Etapa 4 del Ejemplo 1 se repitió, excepto por el uso del compuesto obtenido en la Etapa 5 del Ejemplo 123 como un material de partida para obtener el compuesto del título.

MS *m/z*: 350,09 [M+1].

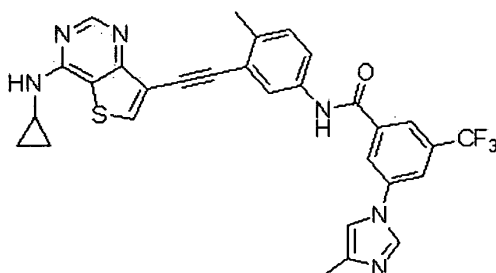
Etapas 7: 3-((4-(Ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)-4-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida



El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 1 se repitió, excepto por el uso del compuesto obtenido en la Etapa 6 en el Ejemplo 124 como un material de partida para obtener el compuesto del título.

MS *m/z*: 573,17 [M+1].

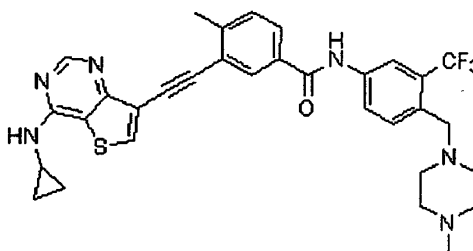
Ejemplo 125: N-(3-((4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)-4-metilfenil)-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida



El procedimiento de la Etapa 3 del Ejemplo 124 se repitió, excepto por el uso de 2-yodo-1-metil-4-nitrobenceno (TCI Laboratory Chemicals, Cat. n.º 10706, CAS [7745-92-8]) en lugar de benzoato de 3-yodo-4-metilo para obtener el producto y después el procedimiento de las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 4 se repitió usando el producto para obtener el compuesto del título.

MS *m/z*: 573,19 [M+1].

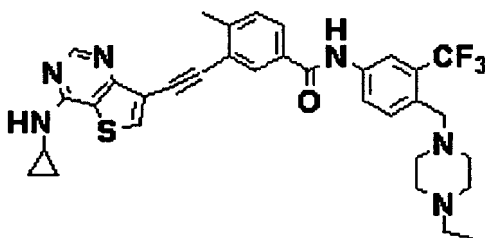
- 10 Ejemplo 126: 3-((4-(Ciclopropilamino)thieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etinil)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida



- 15 El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 1 se repitió, excepto por el uso de ácido 3-((4-(ciclopropilamino)thieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etinil)-4-metilbenzoico obtenido en la Etapa 6 del Ejemplo 124 y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina para obtener el compuesto del título.

MS *m/z*: 605,15 [M+1].

- 20 Ejemplo 127: 3-((4-(Ciclopropilamino)thieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etinil)-N-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida

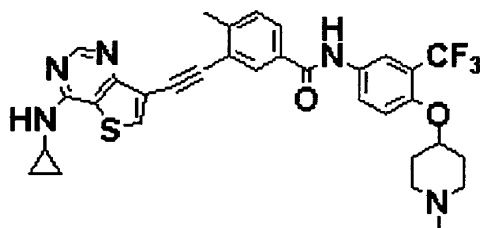


- 25 El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 1 se repitió, excepto por el uso de ácido 3-((4-(ciclopropilamino)thieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etinil)-4-metilbenzoico obtenido en la Etapa 6 del Ejemplo 124 y 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina para obtener el compuesto del título.

- 30 ¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ 10,54 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,19 (m, 3H), 8,05 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,38 (m, 10H), 0,97 (t, 3H), 0,80 (m, 2H), 0,64 (m, 2H).

Ejemplo 128: 3-((4-(Ciclopropilamino)thieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etinil)-4-metil-N-(4-(1-metilpiperazin-1-iloxi)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida

35



El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 1 se repitió, excepto por el uso del ácido 3-((4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)-4-metilbenzoico obtenido en la Etapa 6 del Ejemplo 124 y 4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-(trifluorometil)anilina para obtener el compuesto del título.

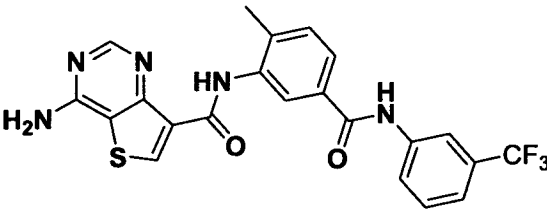
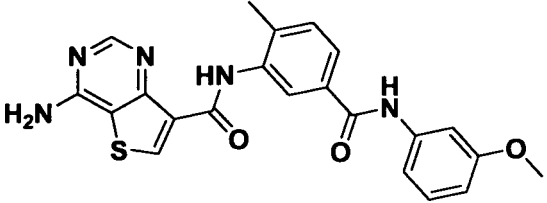
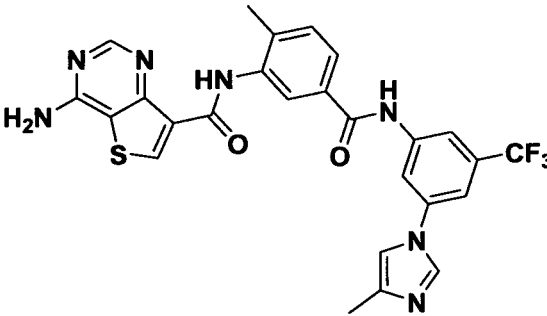
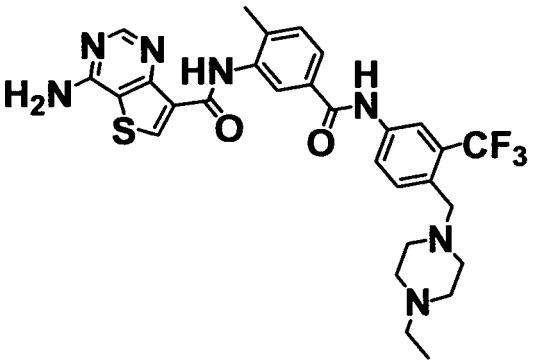
^1H RMN (DMSO, 300 MHz) δ 10,41(s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,38 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 0,83 (m, 2H), 0,69 (m, 2H).

Las estructuras, datos m/z de RMN y MS de los compuestos obtenidos en los Ejemplos 1 a 128 se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo N.º	Estructura	m/z de RMN y/o MS
	Nombre químico	
1		MS m/z [M+1] 455,20
	(E)-3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida	
2		MS m/z [M+1] 582,23.
	(E)-3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida	
3		MS m/z [M+1] 567,21.

Ejemplo N.º	Estructura	m/z de RMN y/o MS
	Nombre químico	
	(E)-3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-(3-(4-etilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida	
4		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,50 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,45 (s, 2H), 2,58 (s, 3H); MS m/z [M+1] 313,25.
	(E)-N-(3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilfenil)-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida	
5		MS m/z [M+1] 568,21.
	(E)-N-(3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilfenil)-4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-(trifluorometil)benzamida	
6		MS m/z [M+1] 455,11.
	(E)-N-(3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida	
7		MS m/z [M+1] 581,23.
	(E)-N-(3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida	

Ejemplo N.º	Estructura	m/z de RMN y/o MS
	Nombre químico	
	(E)-N-(3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilfenil)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)benzamida	
8		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,80 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,80 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,52 (s, 1H), 8,20-8,17 (m, 1H), 8,00-7,97 (m, 2H), 7,95-8,95 (s a, 2H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,52 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,40-7,36 (m, 2H), 2,51 (s, 3H).
	4-amino-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
9		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,80 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,76 (d, 1H, J = 1,6Hz), 8,52 (s, 1H), 7,87 (s a, 2H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,40-7,29 (m, 3H), 7,16 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 6,59 (dd, 1H, J = 8,1 Hz, 1,6Hz), 3,68 (s, 3H)
	4-amino-N-(5-(3-metoxifenilcarbamoil)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
10		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,89 (s, 1 H), 10,68 (s, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 8,91 (s a, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,94 (s a, 2 H), 7,71 (m, 2 H), 7,49 (m, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H); MS m/z [M+1] 552,38
	4-amino-N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
11		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,88 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07-8,05 (d, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,72-7,69 (d, 2H), 7,48-7,46 (d, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,40 (s, 8H), 2,34-2,27 (c, 2H), 1,00-0,96 (t, 3H)
	4-amino-N-(5-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	

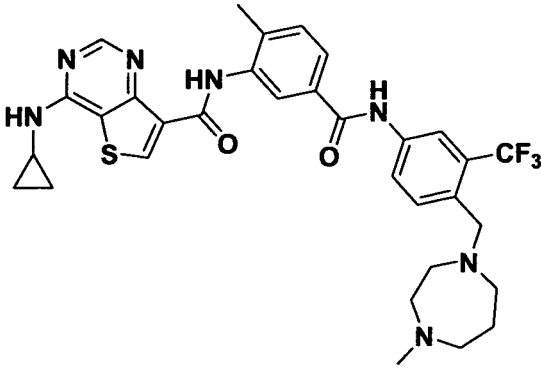
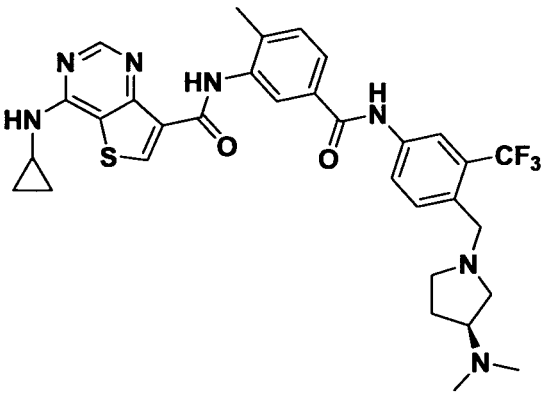
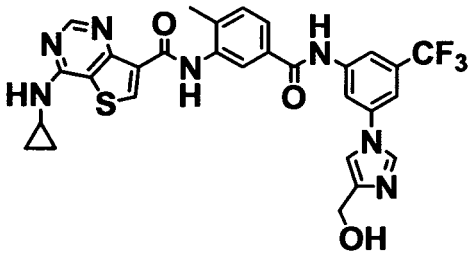
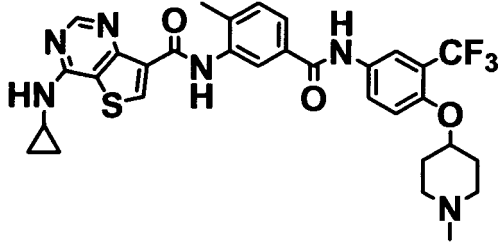
Ejemplo N.º	Estructura	m/z de RMN y/o MS
	Nombre químico	
12		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,86 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,85-8,80 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,95 (a, 2H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,11-7,10 (m, 2H), 6,30-6,20 (m, 1H), 3,74 (s, 6H), 2,54 (s, 3H),
	4-amino-N-(5-(3,5-dimetoxifenilcarbamoil)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
13		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,85 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,63-7,57 (m, 3H), 7,47 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,54 (s, 3H); MS m/z [M+1] 578,07.
	4-(4-metoxifenilamino)-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
14		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,90 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,48 (dd, 2H), 7,15 (s, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 2,56 (s, 3H); MS m/z [M+1] 638,08
	N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)-4-(3,4,5-trimetoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
15		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,74 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,98 (s a, 1H), 8,87 (d, 2H), 8,30 -8,26 (m, 2H), 8,08 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,53-7,45 (m, 3H), 2,56 (s a, 6H); MS m/z [M+1] 563,06
	N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)-4-(6-metilpiridin-3-ilamino)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	

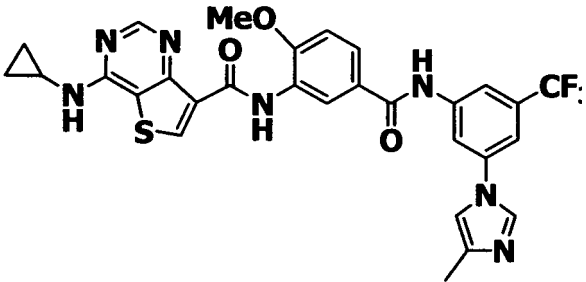
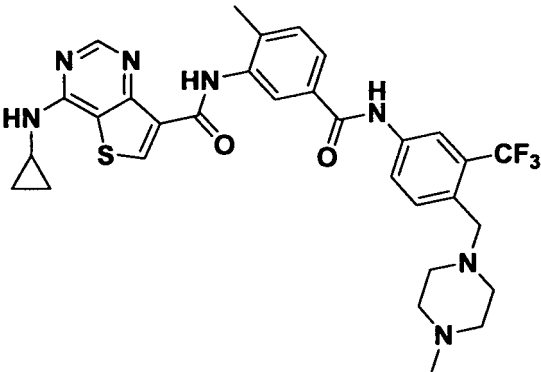
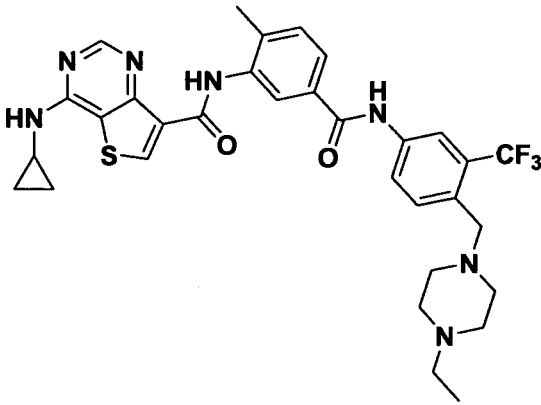
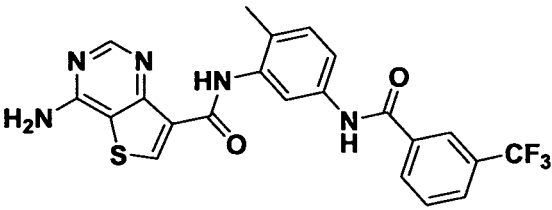
Ejemplo N.º	Estructura	m/z de RMN y/o MS
	Nombre químico	
16		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,85 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,09 (d, 2H), 3,89 (d, 3H), 3,29-3,14 (m, 5H), 2,98 (c, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,27 (t, 3H); MS m/z [M+1] 660,21
	4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
17		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,80 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,81 (s a, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,47 (t, 2H), 4,56-4,48 (m, 1H), 2,53 (s, 1H), 1,27 (d, 6H); MS m/z [M+1] 514,08
	4-(isopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
18		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,88 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,38-8,36 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,47 (t, 2H), 3,04 (d, 3H), 2,55 (s, 3H); MS m/z [M+1] 486,01
	N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)-4-(metilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
19		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,89 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,51 (s a, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,47 (t, 2H), 4,83 (s, 1H), 3,65-3,58 (m, 2H), 2,68-2,65 (m, 2H), 2,45 (s, 3H); MS m/z [M+1] 516,07
	4-(2-hidroxietilamino)-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	

Ejemplo N.º	Estructura	m/z de RMN y/o MS
	Nombre químico	
20		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,82 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,56 (s a, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,47 (dd, 2H), 3,40 (s, 4H), 3,30 (s, 4H), 2,55-2,53 (m, 7H); MS m/z [M+1] 585,12
	N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)-4-(2-morfolinoetilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
21		MS m/z [M+1] 512,06
	4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
22		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,9 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 0,84 (m, 2H), 0,69 (m, 2H)
	4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
23		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,91 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,99 (s a, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,69 (s a, 1H), 8,53 (s a, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,06-3,04 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 0,85-0,80 (m, 2H), 0,70-0,64 (m, 2H); MS m/z [M+1] 584,04.
	Acetato de 4-(3-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-4-metilbenzamido)-2-(trifluorometil)bencilo	

Ejemplo N.º	Estructura	m/z de RMN y/o MS
	Nombre químico	
24		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,91 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,99 (s a, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,68 (s a, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,72 (dd, 2H), 7,47 (d, 1H), 5,44 (s a, 1H), 4,64 (d, 2H), 3,09-3,05 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 0,92-0,80 (m, 2H), 0,76-0,65 (m, 2H); MS m/z [M+1] 541,96.
	4-(ciclopropilamino)-N-(5-(4-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
25		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,92 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,99 (s a, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,68 (s a, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,72 (dd, 2H), 7,49 (d, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,12-3,05 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,92-0,87 (m, 2H), 0,74-0,60 (m, 2H); MS m/z [M+1] 619,98
	Metanosulfonato de 4-(3-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-4-metilbenzamido)-2-(trifluorometil)bencilo	
26		^1H RMN (400 MHz, DMSO- Cl_6) δ 11,94 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 8,99 (s a, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,68 (s a, 1H), 8,53 (s a, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,17-1,00 (m, 2H), 0,85-0,78 (m, 2H).
	4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-((4-metil-1H-imidazol-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
27		^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,90 (s, 1 H), 10,67 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,71 (m, 2 H), 7,49 (m, 2 H), 3,12 (m, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 0,84 (m, 2 H), 0,69 (m, 2 H).
	4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	

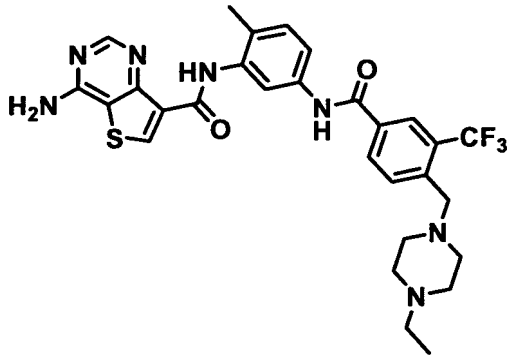
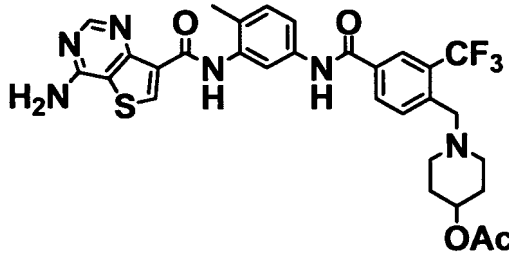
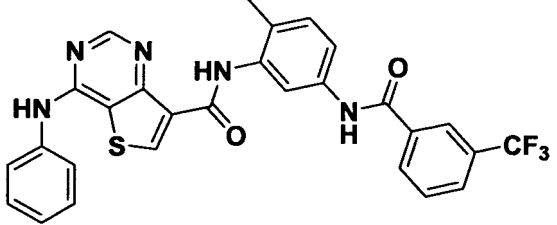
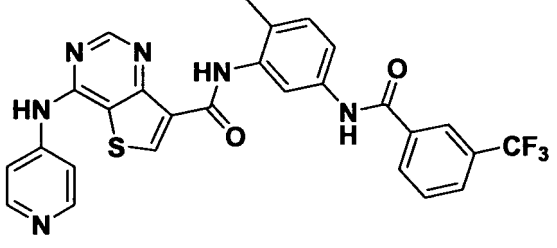
Ejemplo N.º	Estructura	m/z de RMN y/o MS
	Nombre químico	
28		MS m/z [M+1] 589,69, 591,67
	N-(5-(3-bromo-5-(trifluorometilcarbamoil)fenil)-2-metilfenil)-4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
29		MS m/z [M+1] 530,14
	4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(6-morfolinopiridin-3-ilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
30		MS m/z [M+1] 557,12
	4-(ciclopropilamino)-N-(5-(6-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-3-ilcarbamoil)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
31		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,9 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,10 (s, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 0,84 (m, 2H), 0,69 (m, 2H)
	4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenilcarbamoil)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	

Ejemplo N.º	Estructura	m/z de RMN y/o MS
	Nombre químico	
32		MS m/z [M+1] 638,1
	4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
33		MS m/z [M+1] 638,11
	(S)-4-(ciclopropilamino)-N-(5-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
34		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,9 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,10 (s, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 0,84 (m, 2H), 0,69 (m, 2H)
	4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(4-hidroximetil)-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenilcarbamoil)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
35		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,88(s, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,24 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 0,84 (m, 2H), 0,69 (m, 2H).
	4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	

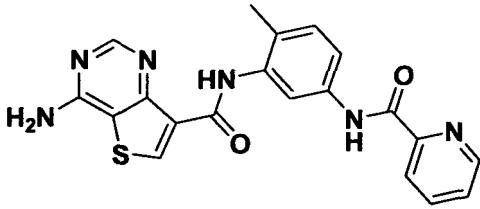
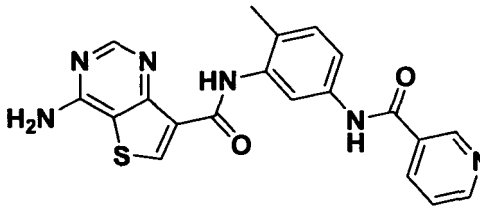
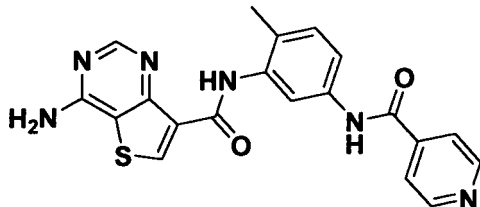
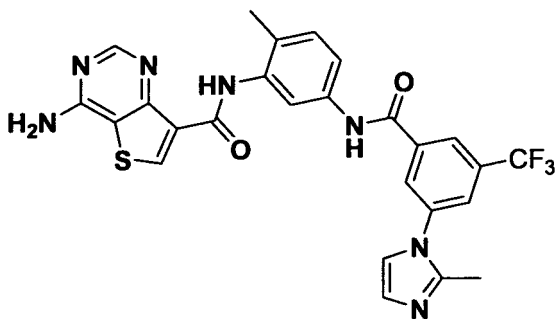
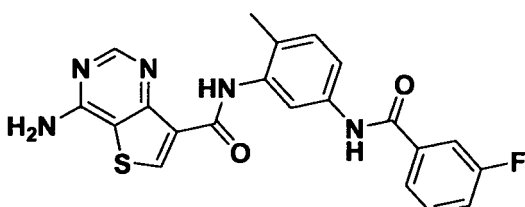
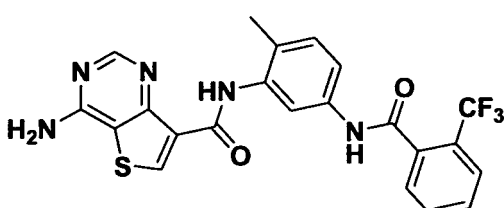
Ejemplo N.º	Estructura	m/z de RMN y/o MS
	Nombre químico	
36		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,45 (a, 1H), 10,67 (a, 1H), 9,17 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,08 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 0,89 (m, 2H), 0,74 (m, 2H).
	4-(ciclopropilamino)-N-(2-metoxi-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
37		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,90 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,36 (a, 8H), 2,21 (s, 3H), 0,86 (m, 2H), 0,70 (m, 2H).
	4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
38		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,88 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,53 (s, 5H), 2,39 (a, 8H), 0,97 (t, 3H), 0,86 (m, 2H), 0,70 (m, 2H).
	4-(ciclopropilamino)-N-(5-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
39		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,74 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,77 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 2,44 (s, 3H).
	4-amino-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	

Ejemplo N.º	Estructura	m/z de RMN y/o MS
	Nombre químico	
40		^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,8 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,66 (d, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,26 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,03 (m, 1H), 2,98 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 0,85 (m, 2H), 0,68 (m, 2H).
	4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-morfolino-3-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
41		^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,74 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,62 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,12 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,29 (m, 2H), 2,12 (s, 6H), 1,69 (m, 2H), 0,84 (m, 2H), 0,68 (m, 2H).
	4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(3-(dimetilamino)propilamino)-5-(trifluorometil)benzamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
42		^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,75 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,03 (m, 4H), 7,65 (m, 4H), 7,24 (d, 1H), 2,43 (s, 3H); MS m/z [M+1] 403,96
	4-amino-N-(5-benzamido-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
43		^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,72 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,92 (s a, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,14 (s a, 2H), 6,70 (s, 1H), 3,83 (s, 6H), 2,44 (s, 3H)
	4-amino-N-(5-(3,5-dimetoxibenzamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
44		^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,75 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,90 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,56 (m, 4H), 7,31 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); MS m/z [M+1] 516,91
	N-(5-benzamido-2-metilfenil)-4-(5-metilpiridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	

Ejemplo N.º	Estructura	m/z de RMN y/o MS
	Nombre químico	
45		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,75 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,95 (s, 2 H), 7,64 (m, 2 H), 7,60 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,36 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H)
	N-(5-(3-(1H-pirrol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamido)-2-metilfenil)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
46		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,71 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,86-8,62 (m, 2 H), 8,07-7,78 (m, 2 H), 7,63-7,48 (m, 3 H), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,13-7,05 (m, 1H), 3,00 (s, 6 H), 2,43 (s, 3 H)
	4-amino-N-(5-(3-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)benzamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
47		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,78 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,75-8,65 (m, 1H), 8,59-8,53 (m, 2H), 8,35-8,25 (m, 1H), 8,25-8,15 (m, 1H), 8,10-8,07 (m, 1H), 8,01-7,90 (m, 2H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 2,47 (s, 3H)
	N-(5-(3-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamido)-2-metilfenil)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
48		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,76 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,31 (s, 2 H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,94 (m, 2 H), 7,60 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 2,46 (s, 3 H); MS m/z [M+1] 489,95
	4-amino-N-(5-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	

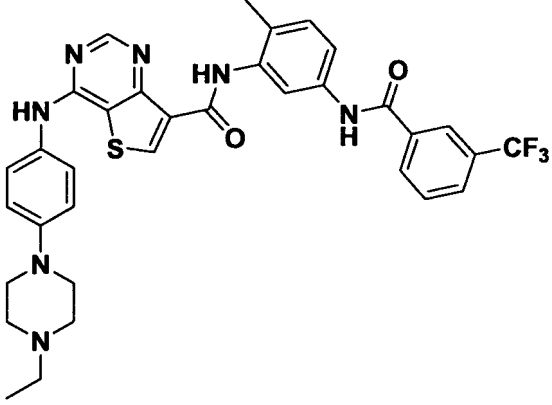
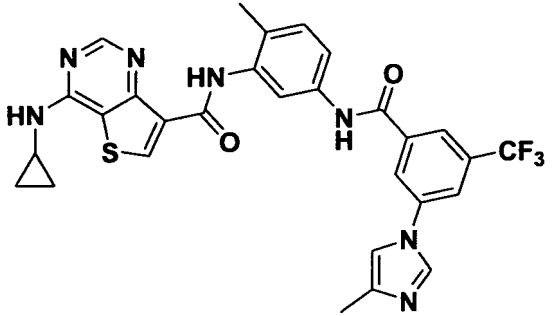
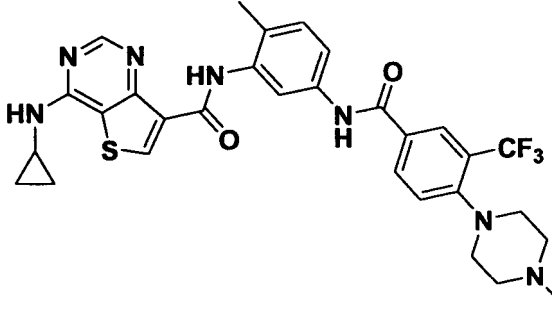
Ejemplo N.º	Estructura	m/z de RMN y/o MS
	Nombre químico	
49		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,74 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,27 (m, 2H), 7,95 (m, 3H), 7,59 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,45-2,27 (m, 10H), 0,98 (m, 3H); MS m/z [M+1] 597,92
	4-amino-N-(5-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)benzamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
50		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,78 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,23 (m, 2H), 7,93 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,69 (m, 4H), 1,25 (m, 4H)
	Acetato de 1-(4-(3-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxiamido)-4-metilfenilcarbamoil)-2-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-ilo	
51		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,69 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,80-7,73 (m, 3H), 7,68 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 2,46 (s, 3H); 548
	N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)-4-(fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
52		MS m/z [M+1] 571
	N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)-4-(piridin-4-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	

Ejemplo N.º	Estructura	m/z de RMN y/o MS
	Nombre químico	
53		^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,19 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,31 (m, 3 H), 6,43 (m, 2 H), 2,40 (s, 3 H); MS m/z [M+1] 549,77
	N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamidofenil)-4-(piridin-2-ilamino)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
54		^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,75 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,81 (d a, 2 H), 8,62 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 2,45 (s, 3 H)
	4-amino-N-(5-(isoquinolin-1-carboxiamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
55		^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,74 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,93-7,81 (m, 5 H), 7,66 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 2,44 (s, 3 H)
	4-amino-N-(5-(isoquinolin-3-carboxiamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
56		^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,76 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,21 (m, 2 H), 7,95 (s a, 2 H), 7,88 (t, 1H), 7,68 (m, 3 H), 7,30 (d, 1H), 2,45 (s, 3 H)
	4-amino-N-(5-(4-metoxiquinolin-2-carboxiamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
57		^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,73 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,92 (s a, 2 H), 7,65 (m, 2 H), 7,46 (m, 2 H), 7,26 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 2,44 (s, 3H)
	N-(5-(1H-indolo-2-carboxiamido)-2-metilfenil)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	

Ejemplo N.º	Estructura	m/z de RMN y/o MS
	Nombre químico	
58		^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,72 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,81-8,73 (m, 3 H), 8,54 (s, 1H), 8,19 (m, 2 H), 8,07 (t, 1H), 7,67 (t a, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,27 (t, 1H), 2,42 (s, 3 H)
	4-amino-N-(2-metil-5-(picolinamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
59		MS m/z [M+1] 405,41
	4-amino-N-(2-metil-5-(nicotinamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
60		^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,39 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,77 (m, 2 H), 8,69 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,86 (m, 2 H), 7,57 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 2,43 (s, 3 H)
	4-amino-N-(5-(isonicotinamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
61		^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,75 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,35 (d, 2 H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (s a, 2 H), 7,59 (dd, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 2,44 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H); MS m/z [M+1] 551,88
	4-amino-N-(2-metil-5-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
62		^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,71 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,93 (m, 2 H), 7,81 (m, 2 H), 7,57 (m, 2 H), 7,43 (t a, 1H), 7,25 (d, 1H), 2,43 (s, 3 H)
	4-amino-N-(5-(3-fluorofenilamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
63		^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,71 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,59 (m, 2 H), 7,97 (m, 2 H), 7,83 (d, 1H), 7,77 (d, 1 H), 7,69 (t a, 2 H), 7,47 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 2,45 (s, 3 H)
	4-amino-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	

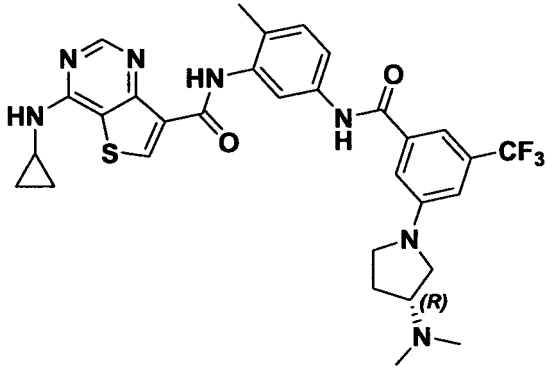
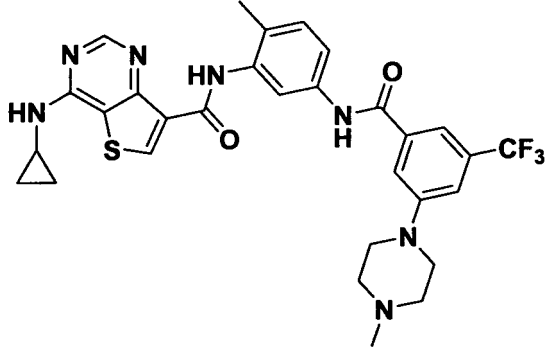
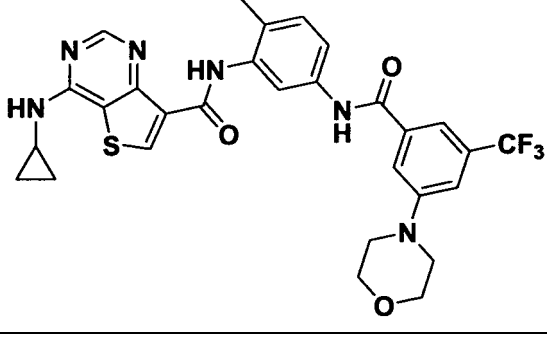
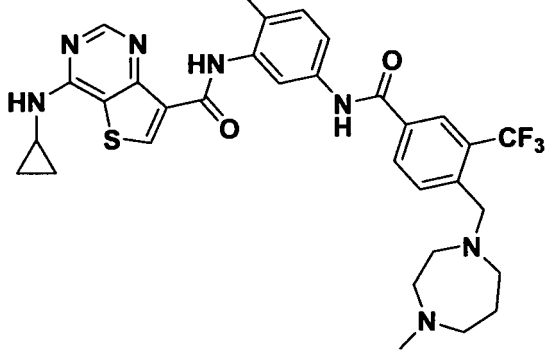
Ejemplo N.º	Estructura	m/z de RMN y/o MS
	Nombre químico	
	4-amino-N-(2-metil-5-(2-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
64		^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,55 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,91 (m, 2 H), 7,55 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,65-3,51 (m, 4 H), 2,43 (s, 3 H), 2,38 (s, 6 H), 2,28 (m, 2H), 1,95 (m, 1H)
	(R)-4-amino-N-(5-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)benzamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
65		^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,70 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,92 (s, 2 H), 7,54 (m, 3 H), 7,42 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 3,83 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H)
	4-amino-N-(5-(3-metoxibenzamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
66		^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,73 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,16 (d, 2 H), 7,91 (m, 4 H), 7,57 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 2,44 (s, 3 H)
	4-amino-N-(2-metil-5-(4-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
67		^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,72 (s, 1H) 10,58 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,92 (s, 2 H), 7,41 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,42 (s, 3 H), 2,12 (m, 1H), 1,10 (m, 2 H), 0,97 (m, 2 H); MS m/z [M+1] 435,26
	N-(3-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxiamido)-4-metilfenil)-5-ciclopropilisoxazol-3-carboxamida	

Ejemplo N.º	Estructura	m/z de RMN y/o MS
	Nombre químico	
68		MS m/z [M+1] 516,22
	4-amino-N-(5-(1-(4-fluorobencil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxiamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
69		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,73 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,66 (s, 2 H), 8,29 (m, 3 H), 7,95 (d, 1H), 7,77 (t, 1 H), 7,58 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 3,01 (d, 3 H), 2,44 (s, 3 H); MS m/z [M+1] 486,39
	N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)-4-(metilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
70		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,76 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,66 (s a, 2 H), 8,48 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,44 (s, 3 H), 0,83 (m, 2 H), 0,68 (s a, 2 H); MS m/z [M+1] 512,25
	4-(cicloamino)-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
71		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,78 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,27 (m, 3 H), 7,95 (d, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 4,58 (m, 1H), 2,44 (s, 3 H), 2,01-1,47 (m, 8 H)
	4-(ciclopentilamino)-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
72		MS m/z [M+1] 563,07

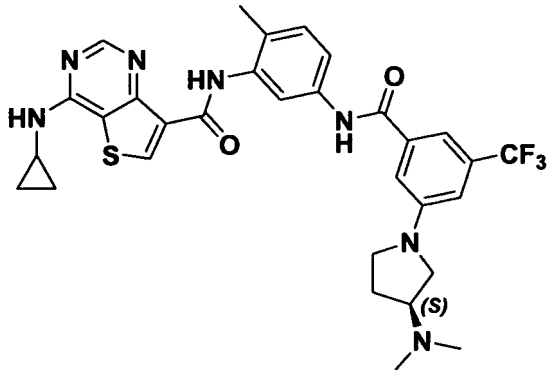
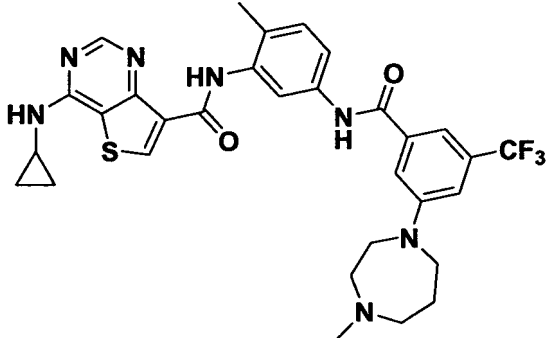
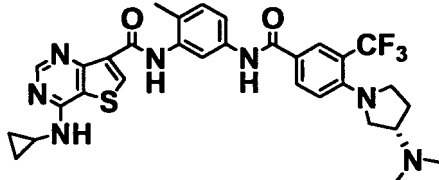
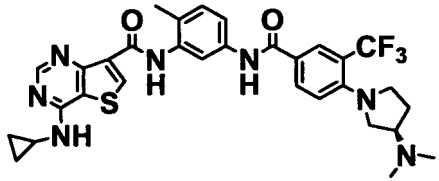
Ejemplo N.º	Estructura	m/z de RMN y/o MS
	Nombre químico	
	N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)-4-(6-metilpiridin-3-ilamino)tieno	[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida
73		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,72 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 9,43 (s a, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 3,89 (d, 3H), 3,24-3,11 (m, 5H), 2,98 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,27 (t, 3H); MS m/z [M+1] 660,07
	4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
74		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,79 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,68 (s a, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,50 (s a, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 0,85 (m, 2H), 0,68 (m, 2H); MS m/z [M+1] 614,0
	4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
75		MS m/z [M+1] 610,67
	4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	

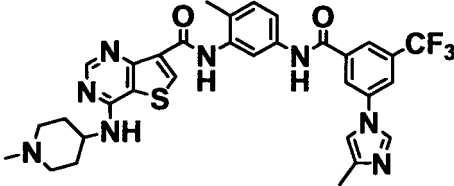
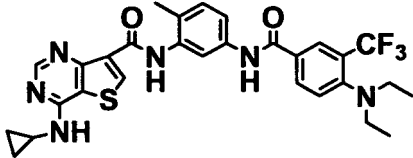
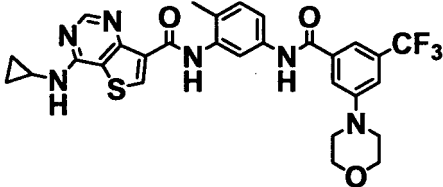
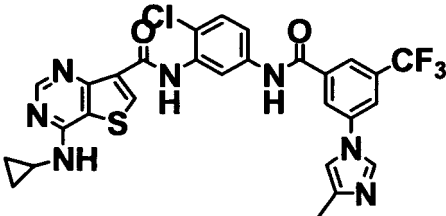
Ejemplo N.º	Estructura	m/z de RMN y/o MS
	Nombre químico	
76		MS m/z [M+1] 638,58
	(S)-4-(ciclopropilamino)-N-(5-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
77		MS m/z [M+1] 606,57
	4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-((4-metil-1H-imidazol-1-il)metil)-3-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
78		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,75 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,66 (s, 2 H), 8,46 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,33 (c a, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 3,03 (d, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H); MS m/z [M+1] 566,49
	N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)-4-(metilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
79		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,76 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,38 (t, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 3,55 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 1,22 (t, 3 H); MS m/z [M+1] 580,58
	4-(etilamino)-N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	

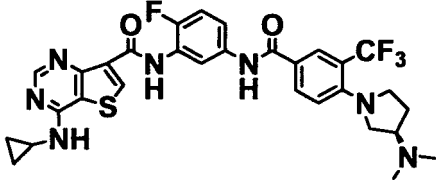
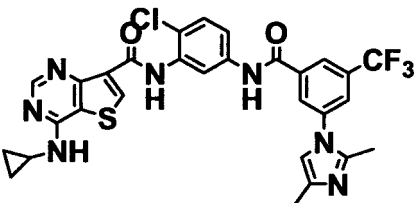
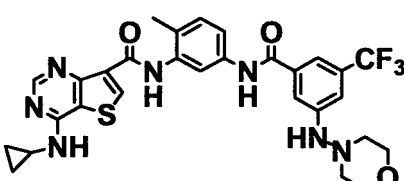
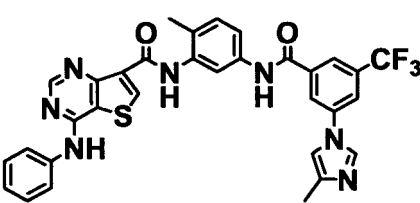
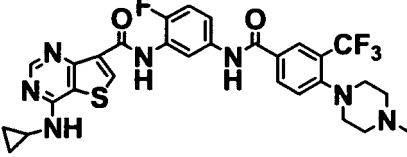
Ejemplo N.º	Estructura	m/z de RMN y/o MS
	Nombre químico	
80		MS m/z [M+1] 620,59
	4-(ciclopentilamino)-N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
81		MS m/z [M+1] 726,77
	N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
82		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,8 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,67 (d, 2H), 8,47 (s, 2H), 8,39 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 0,84 (m, 2H), 0,66 (m, 2H)
	4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
83		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,8 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,67 (d, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,38 (d, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 0,84 (m, 2H), 0,70 (m, 2H)
	4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	

Ejemplo N.º	Estructura	m/z de RMN y/o MS
	Nombre químico	
84		^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,8 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,49 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,56 (m, 4H), 3,04 (m, 1H), 2,26 (s, 6H), 0,77 (m, 6H)
	(R)-4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
85		^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,8 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 0,80 (m, 2H), 0,66 (m, 2H)
	4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
86		^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,8 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,51 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 3,77 (m, 4H), 3,05 (m, 1H), 2,43 (m, 4H), 0,83 (m, 2H), 0,69 (m, 2H)
	4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(morfolino-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
87		^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,8 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,25 (d, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,70 (m, 8H), 2,44 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 0,83 (m, 2H), 0,69 (m, 2H); MS m/z [M+1] 638,62
	4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-5-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	

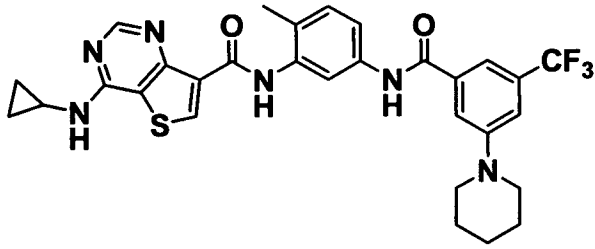
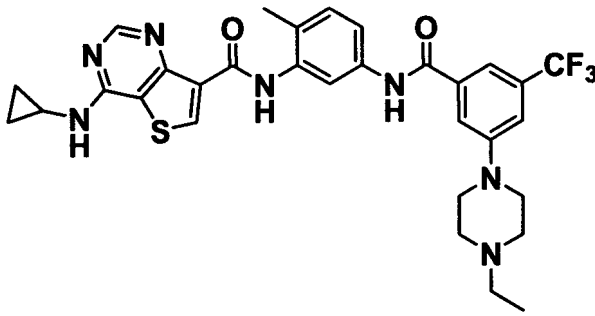
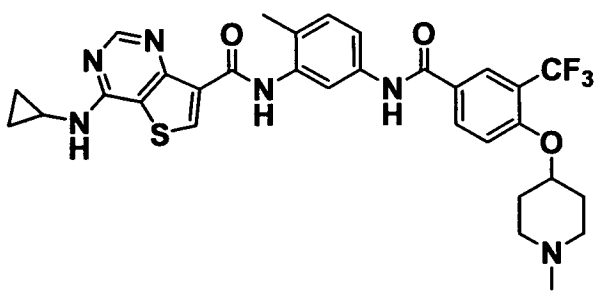
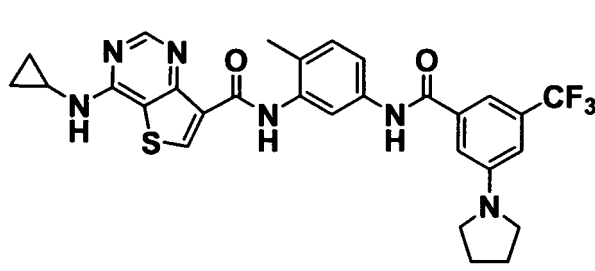
Ejemplo N.º	Estructura	m/z de RMN y/o MS
	Nombre químico	
	4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-3-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
88		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,8 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,68 (d, 2H), 8,48 (m, 2H), 8,39 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 0,84 (m, 2H), 0,69 (m, 2H)
	4-(ciclopropilamino)-N-(5-(4-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
89		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,07(s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,15 (s, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,69 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 0,69 (m, 2H).
	4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-5-(3-(4-metil-1,4-diazepano-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
90		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,8 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,67 (d, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,33 (d, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 0,84 (m, 2H), 0,70 (m, 2H)
	4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
91		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,8 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,68 (d, 2H), 8,55 (m, 3H), 8,29 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 0,85 (m, 2H), 0,70 (m, 2H)
	N-(5-(3-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)-4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	

Ejemplo N.º	Estructura	m/z de RMN y/o MS
	Nombre químico	
92		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,8 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,64 (d, 2H), 8,51 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,54 (m, 4H), 3,15 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,89 (m, 2H), 0,84 (m, 2H), 0,69 (m, 2H)
	(S)-4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
93		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,8 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,64 (d, 2H), 8,49 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 0,84 (m, 2H), 0,69 (m, 2H)
	4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
94		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,8 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,63 (d, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 3,52 (m, 5H), 3,04 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 1,93 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 0,84 (m, 2H), 0,68 (m, 2H)
	(R)-4-(ciclopropilamino)-N-(5-(4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
95		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,7 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,63 (d, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 3,52 (m, 5H), 3,04 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 1,93 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 0,84 (m, 2H), 0,68 (m, 2H)
	(S)-4-(ciclopropilamino)-N-(5-(4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	

Ejemplo N.º	Estructura	m/z de RMN y/o MS
	Nombre químico	
96		1H RMN (DMSO, 300 MHz); δ 11,74(s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,64 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,19 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 4,10 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,17 (d, 6H), 1,96 (m, 4H), 1,65 (m, 2H).
	N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
97		1H RMN (DMSO, 300 MHz); δ 11,75(s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,02 (c, 4H), 2,43 (s, 3H), 0,94 (t, 6H), 0,82 (m, 2H), 0,68 (m, 2H).
	4-(ciclopropilamino)-N-(5-(4-(dietilamino)-3-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
98		1H RMN (DMSO, 300 MHz); δ 11,72(s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 0,83 (m, 2H), 0,67 (m, 2H).
	4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
99		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,21(s, 1H), 10,72 (s, 1H), 9,00 (d, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 0,83 (m, 2H), 0,68 (m, 2H).
	N-(2-cloro-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)-4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	

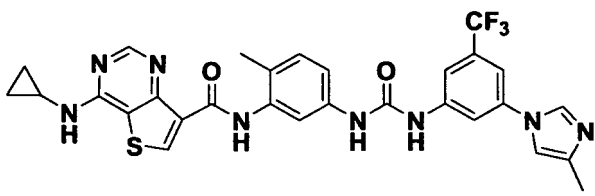
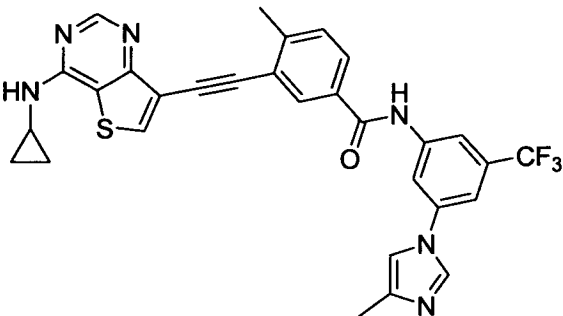
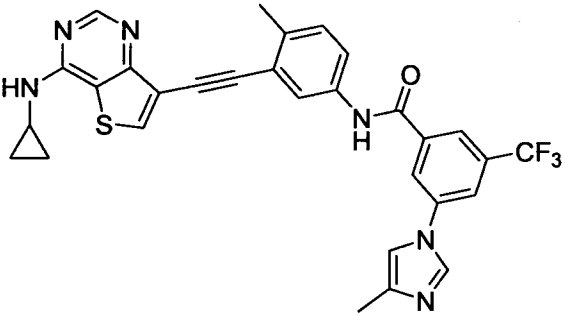
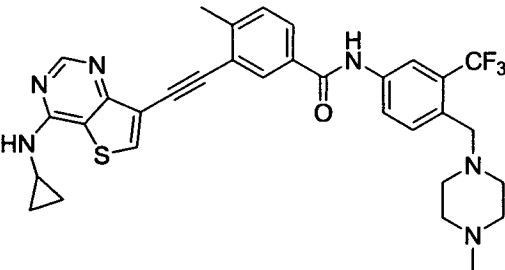
Ejemplo N.º	Estructura	m/z de RMN y/o MS
	Nombre químico	
100		1H RMN (DMSO, 300 MHz); δ 12,14(s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,84 (dd, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 3,47 (m, 4H), 3,02 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 2,16 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 0,84 (m, 2H), 0,68 (m, 2H).
	(R)-4-(ciclopropilamino)-N-(5-(4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-(trifluorometil)benzoamido)-2-fluorofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
101		1H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,05 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 0,78 (m, 2H), 0,64 (m, 2H).
	N-(2-cloro-5-(3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)-4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
102		1H RMN (DMSO, 300 MHz); δ 11,75(s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,63 (s, 2H), 8,49 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 3,76 (a, 4H), 3,30 (a, 4H), 3,03 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 0,85 (m, 2H), 0,69 (m, 2H).
	4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(morfolinoamino)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
103		1H RMN (DMSO, 300 MHz); δ 11,70(s, 1H), 10,66 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,74 (t, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,41 (t, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).
	N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)-4-(fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
104		1H RMN (DMSO, 300 MHz); δ 12,05(s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,16 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,33 (t, 1H), 3,26 (m, 4H), 3,04-2,91 (m, 5H), 2,22 (s, 3H), 0,78 (m, 2H), 0,63 (m, 2H).

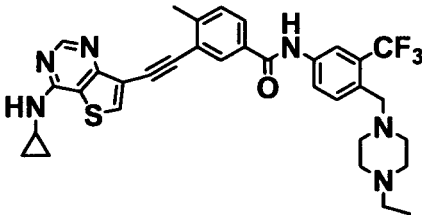
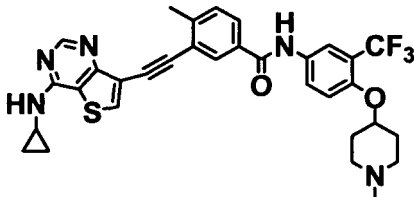
Ejemplo N.º	Estructura	m/z de RMN y/o MS
	Nombre químico	
	4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
105		1H RMN (DMSO, 300 MHz); δ 11,78(s, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,67 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,20 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 0,74 (m, 2H).
	4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(2-(dimetilamino)etilamino)-5-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
106		1H RMN (DMSO, 300 MHz); δ 12,14(s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,84 (dd, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 3,47 (m, 4H), 3,02 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 2,16 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 0,82 (m, 2H), 0,69 (m, 2H).
	(S)-4-(ciclopropilamino)-N-(5-(4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-(trifluorometil)benzoamido)-2-fluorofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
107		1H RMN (DMSO, 300 MHz); δ 12,16(s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,86 (dd, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 3,54 (m, 4H), 3,13 (t, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,08 (s, 1H), 2,20 (s, 6H), 1,82 (m, 1H), 0,84 (m, 2H), 0,63 (m, 2H).
	(S)-4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)-2-fluorofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
108		1H RMN (DMSO, 300 MHz); δ 12,20(s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,89 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 0,84 (m, 2H), 0,68 (m, 2H).
	4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)-2-fluorofenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	

Ejemplo N.º	Estructura	m/z de RMN y/o MS
	Nombre químico	
109		^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,8 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,52 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 3,33 (m, 4H), 3,04 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,73 (m, 6H), 0,84 (m, 2H), 0,68 (m, 2H)
	4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
110		^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,8 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,53 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 3,30 (m, 4H), 2,49 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,37 (c, 2H), 1,04 (t, 3H), 0,84 (m, 2H), 0,69 (m, 2H)
	4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(4-etilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
111		^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,7 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,63 (s, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,25 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,95 (m, 4H), 0,84 (m, 2H), 0,68 (m, 2H); MS m/z [M+1] 625,18
	4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
112		^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,8 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,33 (m, 4H), 3,04 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,97 (m, 4H), 0,82 (m, 2H), 0,68 (m, 2H)
	4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	

Ejemplo N.º	Estructura	m/z de RMN y/o MS
	Nombre químico	
113		^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,8 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 8,59 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,14 (m, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,04 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,98 (m, 4H), 0,84 (m, 2H), 0,68 (m, 2H)
	(R)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(2-metilpirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
114		^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,8 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 8,52 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,45 (c, 4H), 3,04 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,12 (t, 6H), 0,82 (m, 2H), 0,69 (m, 2H)
	4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(dietilamino)-5-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
115		^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,8 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,36 (t, 1H), 3,14 (c, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,18 (t, 3H), 0,86 (m, 2H), 0,68 (m, 2H)
	4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(etilamino)-5-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
116		^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,8 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,51 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,30 (d, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,83 (m, 4H), 0,69 (m, 2H)
	4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
117		^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,93(a, 1H), 10,61 (a, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,50 (d, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,63 (t, 2H), 7,41 (t, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 0,84 (m, 2H), 0,72 (m, 2H).

Ejemplo N.º	Estructura	m/z de RMN y/o MS
	Nombre químico	
	4-(ciclopropilamino)-N-(3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
118		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,50 (a, 1H), 10,50 (a, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,47 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 0,86 (m, 2H), 0,70 (m, 2H).
	4-(ciclopropilamino)-N-(2-metoxi-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
119		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,82 (a, 1H), 11,64 (a, 1H), 10,57 (a, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,30 (d, 3H), 3,30 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,01 (m, 4H)
	4-(ciclopropilcarboxiamido)-N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
120		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,62 (a, 1H), 10,58 (a, 1H), 9,20 (d, 2H), 8,72 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13 (d, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,61 (m, 4H), 7,34 (d, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,20 (s, 3H)
	4-benzoamido-N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
121		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,21 (a, 1H), 10,64 (a, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,89 (dd, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,37 (dd, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 0,84 (m, 2H), 0,68 (m, 2H).
	4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
122		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,70 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,89 (s a, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 2,40 (s, 3H)

Ejemplo N.º	Estructura	m/z de RMN y/o MS
	Nombre químico	
	4-amino-N-(5-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)ureido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
123		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,76 (a, 2H), 9,06 (d, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,64 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 0,85 (m, 2H), 0,69 (m, 2H).
	4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
124		MS m/z: 573,17 [M+1].
	3-((4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)-4-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida	
125		MS m/z: 573,19 [M+1].
	N-(3-((4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)-4-metilfenil)-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida	
126		MS m/z: 605,15 [M+1]
	3-((4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida	

Ejemplo N.º	Estructura	m/z de RMN y/o MS
	Nombre químico	
127		1H RMN (DMSO, 300 MHz); δ 10,54(s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,19 (m, 3H), 8,05 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,38 (m, 10H), 0,97 (t, 3H), 0,80 (m, 2H), 0,64 (m, 2H)
	3-((4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)-N-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida	
128		1H RMN (DMSO, 300 MHz); δ 10,41(s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,38 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 0,83 (m, 2H), 0,69 (m, 2H)
	3-((4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)-4-metil-N-(4-(1-metilpiperazin-1-iloxi)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida	

Ensayo 1: Ensayo de activación de cinasa (CI₅₀)

- Se utilizaron un dominio cinasa (Millipore) que comprendía las secuencias citoplásmicas completas de cinasas de mutación Bcr-Abi^{wt} y Bcr-Abi^{T315I}, y un kit de ensayo de tirosina cinasa (Panvera, P2837) para medir una activación inhibitoria sobre Bcr-abl. Otras cinasas, tales como FGFR, Flt, KDR, PDGFR, Fms, Kit, Raf, Tie2, Src, y Ret se midieron también por el mismo método. Con el fin de preparar una muestra, cada compuesto obtenido en los Ejemplos 1 a 128 se diluyó 10 veces con un tampón de cinasa hasta una concentración de 10~0,0001 µM.
- Cada cinasa se diluyó con un tampón de cinasa hasta una concentración de 30~300 ng/ensayo usando el valor de cada Kd. El tampón de cinasa consistía en HEPES 100 mM (pH 7,4), MgCl₂ 25 mM, MnCl₂ 10 mM y Na₃VO₄ 250 µM, manteniéndose refrigerado después del filtrado.
- El ensayo se realizó en placas de 96 pocillos de fondo redondo de poliestireno. En primer lugar, se combinaron 10 µl de la muestra diluida con 10 µl de la solución de enzima a temperatura ambiente durante 10 minutos usando un agitador. Se añadieron 10 µl de solución de matriz de Poly(Glu, Tyr) 4:1 (Sigma) en una concentración apropiada y se añadieron 10 µl de una solución de ATP (5~300 µM) a la muestra y se sometió a una reacción a temperatura ambiente durante 60 minutos en un agitador. Después de 60 minutos, se añadió una solución de EDTA para completar la reacción de cinasa y la mezcla de reacción se dejó en un agitador durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se mezclaron un trazador, un anticuerpo, y una solución de reacción diluida de polarización de fluorescencia (FP) se mezclaron en una relación de 1:1:3 para preparar una solución de detección, 50 µl de la cual se añadieron a cada muestra y se sometió a una reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos en un agitador. A medida que surgía fluorescencia, se bloqueó la luz y el valor de FP se midió con un instrumento FP (longitud de onda de excitación: 485 nm, y longitud de onda de emisión: 530 nm).
- Y la inhibición sobre la reacción de cinasa se calculó para la muestra en el intervalo de 0~100 % en comparación con el grupo de control, y la concentración en el eje x con una inhibición del 50 % se obtuvo como un valor de concentración inhibitoria (CI₅₀).
- Concentración inhibitoria al 50 % (CI₅₀)

$$Y = \text{inferior} + (\text{superior} - \text{inferior}) / (1 + 10^{\exp(X - \log CI_{50})})$$

- Los valores de CI₅₀ de las cinasas Bcr-Abi^{wt} y Bcr-Abi^{T315I} para los compuestos obtenidos en los ejemplos se resumieron en la Tabla 2.

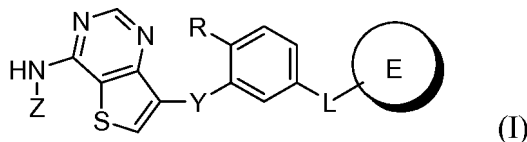
Tabla 2

Ejemplo	Bcr-Abl ^{wt}	Bcr-Abl ^{T315I}	Ejemplo	Bcr-Abl ^{wt}	Bcr-Abl ^{T315I}
3	*	***	56	**	***
6	**	***	61	*	*
7	*	**	65	*	***
8	*	*	66	**	***
12	*	**	67	*	***
14	**	***	68	***	***
17	*	***	71	*	***
23	*	***	76	*	*
24	*	*	78	*	**
29	*	***	83	*	*
30	***	***	86	*	**
31	*	*	87	*	*
36	*	***	93	*	*
39	*	*	107	*	**
41	*	*	110	*	**
43	*	**	113	**	**
45	*	*	116	*	*
49	*	*	121	*	*
* representa un valor de Cl_{50} en el intervalo de 1 nM a 100 nM ** representa un valor de Cl_{50} en el intervalo de 100 nM a 1.000 nM *** representa un valor de Cl_{50} en el intervalo de 1.000 nM a 10.000 nM					

Como se muestra en la Tabla 2, los compuestos de la invención tienen una excelente actividad inhibitoria sobre las cinasas Bcr-Abl^{wt} y Bcr-Abl^{T315I}.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un derivado de tieno[3,2-d] pirimidina de fórmula (I), y una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato y solvato del mismo:



en la que,

Y es $-\text{CH}=\text{CR}^1-$, $-\text{CC}-$, o $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^1-$;

L es $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^2-$, $-\text{NR}^2\text{C}(=\text{O})-$, o $-\text{NR}^2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^2-$;

cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, alquilo C_{1-6} , o cicloalquilo C_{3-8} ;

R es H, halógeno, metilo, o metoxi;

E es arilo de hasta 14 átomos de C, que está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, alquilo C_{1-6} , hidroxi-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , $-(\text{CH}_2)_n$ -alquilamino C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_n$ -dialquilamino C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_n$ -alcoxi C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_n$ -OS($=\text{O}$) $_2$ -alquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_n$ -Q, donde Q es arilo de hasta 14 átomos de C y $-(\text{CH}_2)_n$ -heterocicloalquilo C_{2-13} , en la que n es un número entero de 0 a 3, y el arilo y heterocicloalquilo están cada uno independientemente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , hidroxi-alquilo C_{1-6} , halógeno, dialquilamino C_{1-6} , y alcoxi C_{1-6} ; o

E es fenilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, isoxazilo, o pirazolilo, que está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , $-(\text{CH}_2)_n$ -alquilamino C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_n$ -dialquilamino C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_n$ -alcoxi C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_n$ -OS($=\text{O}$) $_2$ -alquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_n$ -Q, donde Q es arilo de hasta 14 átomos de C y $-(\text{CH}_2)_n$ -heterocicloalquilo C_{2-13} , en la que n es un número entero de 0 a 3;

Y
Z es H, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$, alquilo C_{1-6} , hidroxi-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , heterocicloalquilo C_{2-7} , arilo de hasta 14 átomos de C, en la que el arilo y heterocicloalquilo están cada uno independientemente sin sustituir o sustituido por alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , R^3 -heterocicloalquilo C_{2-7} o heterocicloalquilo C_{2-7} , y R es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , o fenilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

arilo es fenilo;

y

heterocicloalquilo es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o diazepanilo, en el que dicho arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están cada uno independientemente sin sustituir o sustituido por alquilo C_{1-6} , halógeno, dialquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} .

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

Z es H, metilo, etilo, 2-hidroxietilo, 2-morfolinoetilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopropilcarbonilo, benzoilo, fenilo, 4-metoxifenilo, 4-(4-metilpiperidin-1-il)fenilo, 4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilo, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, 5-metilpiridin-2-ilo, o 6-metilpiridin-3-ilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

1) (E)-3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;

2) (E)-3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida;

3) (E)-3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-(3-(4-etil piperazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida;

4) (E)-N-(3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilfenil)-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida;

5) (E)-N-(3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilfenil)-4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-(trifluorometil)benzamida;

6) (E)-N-(3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;

7) (E)-N-(3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilfenil)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)benzamida;

8) 4-amino-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;

9) 4-amino-N-(5-(3-metoxifenilcarbamoil)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;

- 10) 4-amino-N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 11) 4-amino-N-(5-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 12) 4-amino-N-(5-(3,5-dimetoxifenilcarbamoil)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 13) 4-(4-metoxifenilamino)-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 14) N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)-4-(3,4,5-trimetoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 16) 4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 17) 4-(isopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 18) N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)-4-(metilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 19) 4-(2-idroxi-etilamino)-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 20) N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)-4-(2-morfolinoetilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 21) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 22) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 23) acetato de 4-(3-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-4-metilbenzamido)-2-(trifluorometil)bencilo;
- 24) 4-(ciclopropilamino)-N-(5-(4-(idroximetil)-3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 25) metanosulfonato de 4-(3-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-4-metilbenzamido)-2-(trifluorometil)bencilo;
- 26) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-((4-metil-1H-imidazol-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 27) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 28) N-(5-(3-bromo-5-(trifluorometilcarbamoil)fenil)-2-metilfenil)-4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 29) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(6-morfolinopiridin-3-il carbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 30) 4-(ciclopropilamino)-N-(5-(6-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-3-ilcarbamoil)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 31) 4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenilcarbamoil)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 32) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 33) (S)-4-(ciclopropilamino)-N-(5-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 34) 4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(4-idroximetil)-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenilcarbamoil)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 35) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 36) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metoxi-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 37) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 38) 4-(ciclopropilamino)-N-(5-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 39) 4-amino-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 40) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-morfolino-3-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 41) 4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(3-(dimetilamino)propilamino)-5-(trifluorometil)benzamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 42) 4-amino-N-(5-benzamido-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 43) 4-amino-N-(5-(3,5-dimetoxibenzamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 44) N-(5-benzamido-2-metilfenil)-4-(5-metilpiridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 45) N-(5-(3-(1H-pirrol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamido)-2-metilfenil)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 46) 4-amino-N-(5-(3-(dimetil amino)-5-(trifluorometil)benzamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 47) N-(5-(3-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamido)-2-metilfenil)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 48) 4-amino-N-(5-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 49) 4-amino-N-(5-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)benzamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 50) acetato de 1-(4-(3-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxiamido)-4-metilfenilcarbamoil)-2-(trifluorometil)bencil)piriperidin-4-ilo;
- 51) N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)-4-(fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;

- 54) 4-amino-N-(5-(isoquinolin-1-carboxiamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 55) 4-amino-N-(5-(isoquinolin-3-carboxiamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 56) 4-amino-N-(5-(4-metoxiquinolin-2-carboxiamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 57) N-(5-(1H-indolo-2-carboxiamido)-2-metilfenil)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 58) 4-amino-N-(2-metil-5-(picolinamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 59) 4-amino-N-(2-metil-5-(nicotinamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 60) 4-amino-N-(5-(isonicotinamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 61) 4-amino-N-(2-metil-5-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 62) 4-amino-N-(5-(3-fluorofenilamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 63) 4-amino-N-(2-metil-5-(2-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 64) (R)-4-amino-N-(5-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)benzamido)-2-metilfenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 65) 4-amino-N-(5-(3-metoxibenizamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 66) 4-amino-N-(2-metil-5-(4-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 67) N-(3-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxiamido)-4-metilfenil)-5-ciclopropilisoxazol-3-carboxamida;
 68) 4-amino-N-(5-(1-(4-fluorobencil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxiamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 69) N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)-4-(metilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 70) 4-(cicloamino)-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 71) 4-(ciclopentilamino)-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 72) 4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)-N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 73) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 74) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 75) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)benzamido)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 76) (S)-4-(ciclopropilamino)-N-(5-(4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 77) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)metil)-3-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 78) N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)-4-(metilamino)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 79) 4-(etilamino)-N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 80) 4-(ciclopentilamino)-N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 81) N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 82) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 83) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 84) (R)-4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 85) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 86) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(morfolino-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 87) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-3-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 88) 4-(ciclopropilamino)-N-(5-(4-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 89) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-5-(3-(4-metil-1,4-diazepano-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 90) 4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 91) N-(5-(3-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)-4-(ciclopropilamino)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 92) (S)-4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 93) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 94) (R)-4-(ciclopropilamino)-N-(5-(4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;

- 95) (S)-4-(ciclopropilamino)-N-(5-(4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 96) N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 5 97) 4-(ciclopropilamino)-N-(5-(4-(dietilamino)-3-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 98) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 99) N-(2-cloro-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)-4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 10 100) (R)-4-(ciclopropilamino)-N-(5-(4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-(trifluorometil)benzoamido)-2-fluorofenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 101) N-(2-cloro-5-(3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)-4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 15 102) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(morfolinoamino)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 103) N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)-4-(fenilamino)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 104) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida 105) 4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(2-(dimetilamino)etilamino)-5-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 20 106) (S)-4-(ciclopropilamino)-N-(5-(4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-(trifluorometil)benzoamido)-2-fluorofenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 107) (S)-4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)-2-fluorofenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 25 108) 4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)-2-fluorofenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 109) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 30 110) 4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(4-etilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 111) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 35 112) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 113) (R)-4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(2-metilpirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 114) 4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(dietilamino)-5-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 40 115) 4-(ciclopropilamino)-N-(5-(3-(etilamino)-5-(trifluorometil)benzoamido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 116) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 117) 4-(ciclopropilamino)-N-(3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 45 118) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metoxi-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 119) 4-(ciclopropilcarboxiamido)-N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 50 120) 4-benzoamido-N-(2-metil-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 121) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-fluoro-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoamido)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 122) 4-amino-N-(5-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)ureido)-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 55 123) 4-(ciclopropilamino)-N-(2-metil-5-(3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 124) 3-((4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etiril)-4-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 125) N-(3-((4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etiril)-4-metilfenil)-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida;
- 60 126) 3-((4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etiril)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 127) 3-((4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etiril)-N-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida;
- 65

128) 3-((4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-4-metil-N-(4-(1-metilpiperazin-1-iloxi)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida;

y una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato y solvato de los mismos.

5. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

15) N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)-4-(6-metilpiridin-3-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;

52) N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)-4-(piridin-4-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;

53) N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)-4-(piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;

y

72) N-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)-4-(6-metilpiridin-3-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;

y una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato y solvato de los mismos.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en terapia.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades de crecimiento celular anómalo resultantes de la sobreexpresión de una proteína cinasa.

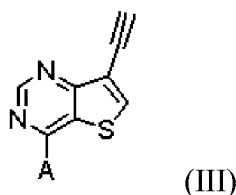
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades de crecimiento celular anómalo resultantes de la sobreexpresión de una proteína cinasa. en el que la proteína cinasa es Bcr-Abl, FGFR, Flt, KDR, PDGFR, Fms, Kit, Raf, Tie2, Src, o Ret.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades de crecimiento celular anómalo resultantes de la sobreexpresión de una proteína cinasa. en el que la enfermedad de crecimiento celular anómalo es cáncer de estómago, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer colorrectal, cáncer de intestino delgado; cáncer de páncreas, cáncer de cerebro, cáncer óseo, melanoma, cáncer de mama, adenosis esclerosante, cáncer de útero, cáncer de cuello del útero, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer de tiroides, cáncer paratiroideo; cáncer renal, sarcoma, cáncer de próstata, cáncer de uretra, cáncer de vejiga, cáncer de sangre, linfoma, psoriasis, o fibroadenoma.

10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el cáncer de sangre es leucemia, mieloma múltiple, o síndrome mielodisplásico, y el linfoma es linfoma de Hodgkin o linfoma no Hodgkin.

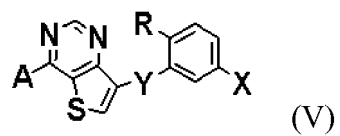
11. Una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades de crecimiento celular anómalo resultantes de la sobreexpresión de una proteína cinasa, que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

12. Un compuesto de fórmula (III):



en la que, A es halógeno, -OR⁴, -SR⁴, -S(=O)R⁴, -S(=O)₂R⁴, -NR⁴R⁵, o -NR⁴C(=O)R⁵; cada uno de R⁴ y R⁵ es independientemente H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -C(=O)R⁶, heterocicloalquilo C₂₋₇, arilo de hasta 14 átomos de C, en la que el arilo y heterocicloalquilo están cada uno independientemente sin sustituir o sustituido por el sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₂₋₇, alcoxi C₁₋₆ y heterocicloalquilo C₂₋₇; y R⁶ es H, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₂₋₇.

13. Un compuesto de fórmula (V):



5 en la que,

A es igual como se define en la reivindicación 12;

X es $-\text{NH}_2$ o $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$;

Y es $-\text{CHCR}^7-$, $-\text{CC}-$, o $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7-$, donde R^7 es H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ; y

R es H, halógeno, metilo o metoxi.