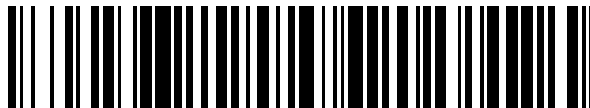


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 726 882**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2011 E 16190699 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2019 EP 3141552**

54 Título: **Derivados de tienopirimidina que tienen actividad inhibidora para la proteína cinasa**

30 Prioridad:

29.01.2010 KR 20100008720

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

10.10.2019

73 Titular/es:

**HANMI PHARM. CO., LTD. (50.0%)
893-5 Hajeo-ri Paltan-myeon Hwaseong-si
Gyeonggi-do 445-910, KR y
HANMI SCIENCE CO., LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**JUNG, SEUNG HYUN;
JUNG YOUNG HEE;
CHOI, WHA II;
SON JUNG BEOM;
JEON EUN JU;
YANG IN HO;
SONG TAE HUN;
LEE MI KYOUNG;
KO MI KYOUNG;
AHN YOUNG GIL;
KIM MAENG SUP;
HAM YOUNG JIN;
SIM TAE BO;
CHOI HWAN GEUN;
HAH JUNG MI;
PARK DONG-SIK y
KIM HWAN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 726 882 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 tienopirimidina que tienen actividad inhibitora para la proteína cinasa

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo derivado de heteroarilo bicíclico que tiene una actividad inhibitora para las proteínas cinasas y a una composición farmacéutica que comprende el mismo para su uso en la prevención o

10

Antecedentes de la invención

Existen muchos sistemas de transducción de señal en células que están funcionalmente unidos entre sí para controlar la proliferación, el crecimiento, la metástasis y la apoptosis de las células (Kaelin, Nature Reviews Cancer, 2005, 5:689). La descomposición del sistema de control intracelular por factores genéticos y medioambientales provoca la

15

amplificación o destrucción anómala del sistema de transducción de señales llevando a la generación de células tumorales (Hanahan y Weinberg, Cell, 2000, 100:57).

Las proteínas tirosina cinasas desempeñan papeles importantes en dicha regulación celular (Melnikova y Golden, Nature Reviews Drug Discovery, 2004, 3:993), y su expresión anómala o mutación se ha observado en células cancerosas.

20

La proteína tirosina cinasa es una enzima que cataliza el transporte de grupos fosfato desde el ATP a las tirosinas situadas sobre sustratos proteicos. Muchas proteínas de receptores de factores de crecimiento funcionan como tirosina cinasas para transportar señales celulares. La interacción entre factores de crecimiento y sus receptores controla normalmente el crecimiento celular, pero la transducción de señal anómala causada por la mutación o la sobreexpresión de cualquiera de los receptores induce frecuentemente células tumorales y cánceres.

25

Las proteínas tirosina cinasas se han clasificado en muchas familias de acuerdo con sus tipos de factor de crecimiento y las tirosina cinasas del receptor de EGF (EGFR) asociadas con el factor de crecimiento de células epiteliales (EGF), en particular, se han estudiado exhaustivamente (Hynes y Lane, Nature Reviews Cancer, 2005, 5:341). Una tirosina cinasa EGFR se compone de un receptor y una tirosina cinasa, y suministra señales extracelulares al núcleo celular a través de la membrana celular. Las diversas tirosina cinasas EGFR se clasifican basándose en sus diferencias estructurales en EGFR (Erb-B1), Erb-B2, Erb-B3 y Erb-B4, y cada uno de los miembros anteriores puede formar un complejo de administración de señal de homodímero o heterodímero. También, la sobreexpresión de más de uno de dichos heterodímeros a menudo se observa en células malignas. Además, se sabe que tanto EGFR como Erb-B2 contribuyen significativamente a la formación de complejos de administración de señal de heterodímero.

30

35

Se han desarrollado varios fármacos como pequeñas moléculas para la inhibición de tirosina cinasas EGFR, por ejemplo, gefitinib, erlotinib, lapatinib y otros. Gefitinib o erlotinib inhiben EGFR de manera selectiva y reversible, y lapatinib inhibe de manera simultánea EGFR y Erb-B2, deteniendo de este modo el crecimiento de tumores para prolongar de manera significativa la esperanza de vida del paciente y proporcionar ventajas terapéuticas.

40

Las tirosina cinasas del receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR) que consisten en aproximadamente 800 aminoácidos son una de las tirosina cinasas del receptor de clase V que tiene tres dominios de tipo inmunoglobulina (Ig), es decir, D1, D2 y D3. Las tirosina cinasas FGFR se clasifican en FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4, y específicamente se clasifican en 48 familias. Una tirosina cinasa FGFR soluble (FGFR5) tiene 4 familias. Un factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), un ligando de FGFR, es un factor de crecimiento de unión a heparina, y se han documentado 23 tipos del mismo. Generalmente, uno de FGF tiende a activar varias tirosina cinasas FGFR, sin embargo, FGF-7 induce a activar solo FGFR2B.

45

50

Un complejo de homodímero o heterodímero no covalente de FGFR formado por la unión de FGF con los dominios II y III de tipo inmunoglobulina induce la autofosforilación en bucle de activación de un dominio cinasa FGFR. El sitio de autofosforilación de FGFR1 se une a un dominio Src de homología 2 (SH2) de fosfolipasa C (PLC) y la interacción de los mismos induce la fosforilación y la activación de PLC (Hubbard, Progress in Biophysics & Molecular Biology, 1999, 71:343), que sucesivamente inicia una transducción de la señal a través de la vía celular MAPK o PI3K/AKT.

55

La transducción de señal inducida por FGF/FGFR se asocia con la diferenciación celular, la proliferación, la apoptosis y la vascularización, especialmente se ha sabido que desempeña un papel importante en la generación del feto y en el tratamiento de heridas. Sin embargo, la transducción de la señal anómala causada por la sobreexpresión de FGF/FGFR y la mutación activada a menudo lleva a la generación de células tumorales, por ejemplo, cáncer de vejiga, cáncer de mama, carcinoma de próstata, cáncer gástrico, cáncer de pulmón, neoplasia hemática y similares.

60

Por ejemplo, una mutación activada de FGFR3 y la pérdida de heterocigosidad (PDH) del cromosoma 9 están más relacionadas con la generación de carcinoma de células uroteliales (CCU). También, es bien sabido que la mutación

65

activada de FGFR3 tal como la mutación puntual S249C están estrechamente relacionadas con la generación de cáncer de vejiga no infiltrante (Sibley et al., *Oncogene*, 2001,20:4416).

El cáncer de vejiga inducido por un mutante FGFR3-S249C se puede tratar inhibiendo la proliferación de células usando ARNsh o ARNi de FGFR3. El mutante FGFR3-S249C forma un enlace disulfuro con una molécula, iniciando de este modo una formación de heterodímero de un dominio extracelular de FGFR, que hace que el FGFR mantenga su estado activado (Tomlinson et al., *Oncogene*, 2007, 26:5889). También, actualmente se ha documentado que la mutación H-Ras se encuentra en aproximadamente el 30 % de los pacientes que padecen carcinoma de células uroteliales (Dinney et al., *Cancer Cell*, 2004, 6:111).

Se sabe que FGFR3 genera neoplasias hematológicas tales como mieloma múltiple (MM) y el mieloma múltiple está causado por la disfunción del cromosoma t (4;14)(p16.3;q32.3) que contiene FGFR3 en aproximadamente el 15 % de los pacientes de MM (Chesi et al., *Nat. Genet.*, 1997, 16:260). Además, se ha documentado que la mutación puntual K650E inducida por un gen de FGFR3 modificado genera displasia tanatofórica de tipo II (Tavormina et al., *Hum. Mol. Genet.*, 1995, 4:2175). CHIR-258 (TKI258), un derivado de bencimidazoloquinolinona, inhibe diversas tirosina cinasas, especialmente inhibe fuertemente FGFR3, y actualmente está en la etapa clínica.

La mutación G374R en el bucle de activación de un dominio cinasa de FGFR3 se encuentra en aproximadamente el 98 % de los pacientes que padecen acondroplasia (Richette et al., *Joint Bone Spine*, 2008, 75:125). La FGFR3 activada inducida por la mutación G374R en condrocitos lleva a un cierre prematuro de sincondrosis y facilita la diferenciación de los osteoblastos. También, la transducción de la señal de FGFR3 activado lleva a un aumento de la proteína morfogenética ósea 7 (BMP7) o a inhibir una expresión del ARNm de nogina (el antagonista de la BMP) de manera dependiente de MAPK (Matsushita et al., *Human Molecular Genetics*, 2009, 18:227).

Los mutantes FGFR3b y FGFR3c se hallaron en el 93 % de los pacientes que padecen carcinomas de cuello uterino y los mutantes FGFR3 activados (por ejemplo, S249C, G372C y K652E) se encontraron en el 25 % de los carcinomas de cuello uterino (Cappellen et al., *Nat. Genet.*, 199, 23:18).

Mientras tanto, los mutantes de FGFR3 se hallaron en aproximadamente el 40 % de los pacientes que padecen queratosis seborreica. Entre las cuales, la mayoría de las mutaciones puntuales fueron R248C, y la mutación A393E también se observó en una frecuencia relativamente baja (Hafner et al., *J. Invest. Dermatol.*, 2006, 126:2404).

El receptor de factor de crecimiento endotelial vascular 2 (VEGFR-2) se ha conocido como receptor con dominio inserto-cinasa/cinasa de hígado fetal (KDR/Fik-1), pertenece a la clase III en una subclase de los receptores de tirosina cinasas, y se asocia estrechamente con la angiogénesis. La angiogénesis puede generar cáncer, enfermedades reumáticas, retinopatía diabética y glaucoma neovascular. VEGFR-2 está considerada como una diana molecular importante para tratamientos anticáncer basados en el hecho de que la inhibición de VEGFR-2 puede dar como resultado la inhibición de la angiogénesis. A este respecto, se han descubierto diversos inhibidores de molécula pequeña de VEGFR-2 y la mayoría de ellos están actualmente en la etapa clínica (Schenone et al., *Curr. Med. Chem.*, 2007, 14:2495). Como ejemplos, Sorafenib and Sunitinib están comercialmente comercializables frente a diversas tirosina cinasas que incluyen VEGFR-2.

Tie-2, que es otro receptor de tirosina cinasa asociado con la angiogénesis, se expresa de manera extensiva en células endoteliales vasculares, y también se encuentra en células hematopoyéticas. La angiopoyetina conocida como un ligando de Tie-2 se divide en Ang 1 y Ang 2, Ang 1 causa la autofosforilación de Tie-2 mediante la unión al dominio extracelular del mismo, y Ang 2 desempeña un papel importante en un sistema vascular linfático (Davis et al., *Cell*, 1996, 87:1161). En un experimento usando un ratón, se ha confirmado que la angiogénesis y el crecimiento de células tumorales se llega a bloquear mediante la inhibición de Tie-2 (Lin et al., *Proc. Natl. Acad. Sci., EE.UU.* 1998, 95:8829).

El reorganizado durante la transfección (RET, del inglés *Rearranged during transfection*) es uno de los receptores de tirosina cinasas expresado en protooncogenes de los sistemas nervioso y excretor. Un dominio extracelular de N-terminal de RET se compone de repeticiones de tipo cadherina (CLR, del inglés *cadherin-like repeats*), un sitio de unión de calcio, nueve sitios de N-glucosilación y una región rica en cisteína (Airaksinen et al., *Nat. Rev. Neurosci.*, 2002, 3:383). El dominio extracelular de N-terminal de RET comprende al menos 12 tirosinas que tienen una capacidad de autofosforilación. Por ejemplo, hay 16 tirosinas en el dominio extracelular de RET9. Un complejo GFL/GFR provoca la autofosforilación y la activación del dominio cinasa mediante la unión al dominio extracelular de RET (Aiaksinen et al., *Nat. Rev. Neurosci.*, 2002, 3:383). Se ha documentado que RET desempeña un papel importante en el desarrollo y el aumento de los sistemas nerviosos parasimpático y entérico (Pachnis et al., *Development*, 1993, 119:1005).

La enfermedad de Hirschsprung, que es a priori un megacolon congénito, se da por una disfunción del RET inducida por mutación en la línea germinal (Manie et al., *Trends Genet.* 2001, 17:580). El cáncer tal como la neoplasia endocrina múltiple (MEN, del inglés *multiple endocrine neoplasia*) de tipos 2A y 2B, y el carcinoma medular de tiroides familiar (FMTC, del inglés *familial medullary thyroid carcinoma*) tiene lugar mediante una hiperfunción por mutación del RET. También, se considera el RET como una diana molecular para el cáncer de tiroides ((Cote and Gagel, *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349:1566).

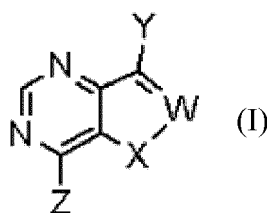
Los documentos WO2006/124874, WO97/13771, US2004/038992, WO00/56738 y EP2004656 describen derivados de tieno[3,20d]pirimidina útiles como inhibidores de la proteína cinasa.

Sumario de la invención

5 Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo derivado de heteroarilo bicíclico que tiene una actividad inhibidora mejorada para proteínas cinasas.

10 Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para prevenir o tratar un trastorno de crecimiento celular anormal que comprende dicho derivado de heteroarilo bicíclico como un principio activo.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en un derivado de heteroarilo bicíclico de fórmula (I), una sal del mismo, un hidrato del mismo y un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables:



en donde,

20 W es CH;
X es S;
Y es $-(CH_2)_2R^3$, $-CHCR^2R^3$, $-CCR^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)OH$ o $-C(O)NR^2R^3$;
 R^2 es H;
 R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en
25 fenilo, 2-fluorofenilo, 2-hidroxifenilo, 4-aminofenilo, 4-metoxifenilo, 4-nitrofenilo, 2-(ciclopropilcarbamoil)fenilo, 3-(ciclopropilcarbamoil)fenilo, 4-(ciclopropilcarbamoil)fenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2-cloro-6-metilfenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 3-ciano-5-metoxifenilo, 3-carbamoil-5-metoxifenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 5-fluoro-2-metilfenilo, 5-fluoro-2-hidroxifenilo, 2-metil-5-nitrofenilo, 2-metil-5-carboetoxifenilo, 2-metil-5-(ciclopropilcarbamoil)fenilo, 2-metil-5-(ciclopropilcarbonilamino)fenilo, 4-amino-3-fluorofenilo, 4-amino-2-metilfenilo, 5-amino-2-metilfenilo, 4-amino-2-fluorofenilo, 2-cloro-3,5-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 4-bromo-3,5-dimetoxifenilo, 5-cloro-2,4-dimetoxifenilo, 2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilo, 2,6-dicloro-3,5-dimetilfenilo, 2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo, 2,6-dicloro-3-hidroxi-5-metoxifenilo, 2,6-dicloro-3,5-dihidroxifenilo, 2,6-dicloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-metoxifenilo, 4-bromo-3,5-dimetoxifenilo, 2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenilo, 4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilo, 4-aminonaftalen-1-ilo, 2-cloropiridin-4-ilo, 2,3-diaminopiridin-4-ilo, 6-acetiltiofen-2-ilo, 3-(ciclopropilcarbamoil)cumarin-6-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 6-metoxibenzofuran-4-ilo, 6-metoxiquinolin-8-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, 3-fenoxifenilo y benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo;
35 Z es H, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-OR^5$, $-SR^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^4C(O)NR^4R^5$, $-NR^4C(S)NR^4R^5$ o $-NR^4S(O)_2R^5$, amino, dietilamino, 2-hidroxi-etilamino, Z es H, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-OR^5$, $-SR^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^4R^5$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)NR^4R^5$, $-NR^4C(S)NR^4R^5$ o $-NR^4S(O)_2R^5$, amino, dietilamino, 2-hidroxi-etilamino, ciclopropilamino, 2-(dimetilamino)etilamino, 2-morfolinoetilamino, fenetilamino, 2-hidroxi-etilamino, (hidroxicarbonil)metilamino, (etoxicarbonil)metilamino, 2-(fenilamino)etilamino, 3-(dietilamino)propilamino, 3-(4-etilpiperazin-1-il)propilamino, 3-(1H-imidazol-1-il)propilamino, 4-(dietilamino)butilamino, 4-(4-etilpiperazin-1-il)butilamino, 4-(1H-imidazol-1-il)butilamino, 5-(dietilamino)pentilamino, 5-(4-etilpiperazin-1-il)pentilamino, 5-(1H-imidazol-1-il)pentilamino, piperidin-4-ilamino, 2,3,4-trifluorofenilamino, 3-cloro-4-fluorofenilamino, 3,4,5-trimetoxifenilamino, 4-(dimetilamino)fenilamino, 4-morfolinoetilamino, 4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)fenilamino, 4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenilamino, 3-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino, 4-(piperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-propionilpiperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-(isopropilcarbamoil)piperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-(etoxicarbamoil)piperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metoxifenilamino, 4-(4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)-2-metoxifenilamino, 4-(4-etilpiperazin-1-il)-2-isopropoxifenilamino, 4-(4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)-2-isopropoxifenilamino, 4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino, 4-(1H-imidazol-1-il)fenilamino, 4-(piperidin-4-ilamino)fenilamino, 4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)fenilamino, 4-metoxifenilamino, 4-(hidroxicarbonil)fenilamino, 4-(2-hidroxi-etil)fenilamino, 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)fenilamino, 4-(2-(4-etilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)fenilamino, 4-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etil)fenilamino, 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenilamino, 4-(1-bencilpiperidin-4-ilcarbamoil)fenilamino, 4-(4-etilpiperazin-1-carbonil)fenilamino, 4-(2-(dietilamino)etoxi)fenilamino, piridin-2-ilamino, piridin-4-ilamino, 4-metilpiridin-2-ilamino, 5-metilpiridin-2-ilamino, 6-metilpiridin-3-ilamino, 5-cloropiridin-2-ilamino, 5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino, 5-(2-(dimetilamino)acetamido)piridin-2-ilamino, 5-(3-(dietilamino)propoxi)piridin-2-ilamino, 4-(((2-

hidroxietil)(metil)amino)metil)piridin-2-ilamino, 4-((dietilamino)metil)piridin-2-ilamino, 4-((2-
 (dietilamino)etilamino)metil)piridin-2-ilamino, 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 4-(morfolinometil)piridin-
 2-ilamino, 5-((dietilamino)metil)piridin-2-ilamino, 6-((dietilamino)metil)piridin-2-ilamino, 4-(piperidin-1-il)metil)piridin-
 2-ilamino, 5-((3-(dietilamino)propilamino)metil)piridin-2-ilamino, 5-((3-(4-etilpiperazin-1-il)propilamino)metil)piridin-
 5 2-ilamino, 5-((3-hidroxipiperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((4-metilpiperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((3-
 (trifluorometil)piperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((4-morfolinopiperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((4-
 etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((4-
 acetilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-(morfolinometil)piridin-2-ilamino, 5-((3,5-dimetilmorfolino)metil)piridin-
 2-ilamino, 5-((1H-imidazol-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-(2-morfolin-2-oxoetil)piridin-2-ilamino, 5-((3-oxopiperazin-1-
 10 il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((2-(dietilamino)etoxi)metil)piridin-2-ilamino, 5-((2-(piperidin-1-il)etoxi)metil)piridin-2-
 ilamino, 5-((3-(dietilamino)propoxi)metil)piridin-2-ilamino, 5-((2-metoxietoxi)metil)piridin-2-ilamino, 4-
 (dietilamino)piridin-2-ilamino, 4-((2-(dietilamino)etoxi)metil)piridin-2-ilamino, 4-(3-(dietilamino)propoxi)piridin-2-
 ilamino, 4-(tiazolidin-3-il)metil)piridin-2-ilamino, 4-(2-(dietilamino)-2-oxoetil)piridin-2-ilamino, 5-carbamoilpiridin-2-
 15 ilamino, 5-(3-(dietilamino)propilcarbamoil)piridin-2-ilamino, 5-(3-(4-etilpiperazin-1-il)propilcarbamoil)piridin-2-
 ilamino, 5-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-ilamino, 5-(4-metilpiperazin-1-il)carbamoil)piridin-2-ilamino, 6-(4-
 etilpiperazin-1-il)pirimidin-4-ilamino, 6-(2-morfolinoetilamino)pirimidin-4-ilamino, 6-(3-
 (dietilamino)propilamino)pirimidin-4-ilamino, 6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)propilamino)pirimidin-4-ilamino, 6-(2-
 (dimetilamino)etoxi)pirimidin-4-ilamino, 4-metil-6-(2-morfolinoetilamino)pirimidin-2-ilamino, 6-(4-(2-
 20 hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino, 5-nitrotiazol-2-ilamino, 2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-ilo, 2-
 amino-5-(4-etilpiperazin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-ilo, 1-(4-metoxibencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-
 ilamino, 6-metilbenzo[d]tiazol-2-ilamino, 1H-indazol-6-ilamino, 5-metil-1H-pirazol-3-ilamino, 3-etoxicarbonil-1H-
 indazolil-6-amino, acetamido, ciclopropanocarboxamido, benzamido, 4-(4-etilpiperazin-1-il)benzamido, 1-(4-
 metoxibencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ilamino, metilsulfonamido, 3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido y 3-
 (etoxicarbonil)tioureido;
 25 R^4 es H o alquilo C_{1-6} ;
 R^5 es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{3-14} , heteroarilo C_{2-13} o heterocicloalquilo C_{2-7} , en donde R^5 está
 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo $(CH_2)_mC(O)OR^9$, -
 $(CH_2)_mC(O)NR^8R^9$, $-(CH_2)_mNR^8C(O)R^9$, $-(CH_2)_mSR^9$, $-(CH_2)_mS(O)R^9$ y $-(CH_2)_mS(O)_2R^9$;
 m es un número entero de 0 a 3;
 30 cada uno de R^8 y R^9 es independientemente H, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alquenoilo C_{2-6} ,
 alquinilo C_{2-6} , arilo C_{3-14} , heteroarilo C_{2-13} o heterocicloalquilo C_{2-7} , en donde cada uno de R^8 y R^9 está
 independientemente sustituido de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que
 consiste en halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alquenoilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-NR^{10}R^{10}$, $-OR^{10}$,
 35 arilo C_{3-14} , heteroarilo C_{2-13} y heterocicloalquilo C_{2-7} ; y
 R^{10} es H o alquilo C_{1-6} .

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para prevenir o
 tratar un trastorno de crecimiento celular anormal inducido por una expresión excesiva de una proteína cinasa, que
 comprende dicho compuesto como principio activo.

Descripción detallada de la invención

En la presente invención, W es CH y X es S. Además, Y es $-(CH_2)_2R^3$, $-CHCR^2R^3$, $-CCR^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)OH$ o -
 $C(O)NR^2R^3$ y Z es preferentemente $-NR^4C(O)NR^4R^5$, en donde de R^2 a R^5 tienen los mismos significados que se
 definen en la fórmula (I).

Más preferentemente, Y es $-(CH_2)_2R^3$, $-CHCR^2R^3$, $-CCR^3$, $-C(O)OR^3$ o $-C(O)NR^2R^3$; R^2 es H y R^3 se selecciona entre
 el grupo que consiste en fenilo, 2-fluorofenilo, 2-hidroxifenilo, 4-aminofenilo, 4-metoxifenilo, 4-nitrofenilo, 2-
 (ciclopropilcarbamoil)fenilo, 3-(ciclopropilcarbamoil)fenilo, 4-(ciclopropilcarbamoil)fenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2-cloro-6-
 50 metilfenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 3-ciano-5-metoxifenilo, 3-carbamoil-5-metoxifenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 2,3-
 diclorofenilo, 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 5-fluoro-2-metilfenilo, 5-fluoro-2-hidroxifenilo, 2-metil-
 5-nitrofenilo, 2-metil-5-carboetoxifenilo, 2-metil-5-(ciclopropilcarbamoil)fenilo, 2-metil-5-
 (ciclopropilcarbonilamino)fenilo, 4-amino-3-fluorofenilo, 4-amino-2-metilfenilo, 5-amino-2-metilfenilo, 4-amino-2-
 fluorofenilo, 2-cloro-3,5-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 4-bromo-3,5-dimetoxifenilo, 5-cloro-2,4-dimetoxifenilo,
 2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilo, 2,6-dicloro-3,5-dimetilfenilo, 2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo, 2,6-dicloro-3-hidroxi-5-
 55 metoxifenilo, 2,6-dicloro-3,5-dihidroxifenilo, 2,6-dicloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-metoxifenilo, 4-bromo-3,5-
 dimetoxifenilo, 4-bromo-3,5-dimetoxifenilo, 2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenilo, 4-dicloro-3,5-dihidroxifenilo, 2,6-dicloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-
 metoxifenilo, 4-bromo-3,5-dimetoxifenilo, 2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenilo, 4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilo, 4-
 aminonaftalen-1-ilo, 2-cloropiridin-4-ilo, 2,3-diaminopiridin-4-ilo, 6-acetiltiofen-2-ilo, 3-(ciclopropilcarbamoil)cumarin-6-
 60 ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 6-metoxibenzofuran-4-ilo, 6-metoxiquinolin-8-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, 3-fenoxifenilo y
 benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo.

Asimismo, más preferentemente, Z se selecciona entre el grupo que consiste en amino, dietilamino, 2-hidroxietilamino,
 ciclopropilamino, 2-(dimetilamino)etilamino, 2-morfolinoetilamino, fenetilamino, 2-hidroxietilamino,
 65 (hidroxicarbonil)metilamino, (etoxicarbonil)metilamino, 2-(fenilamino)etilamino, 3-(dietilamino)propilamino, 3-(4-
 etilpiperazin-1-il)propilamino, 3-(1H-imidazol-1-il)propilamino, 4-(dietilamino)butilamino, 4-(4-etilpiperazin-1-

il)butilamino, 4-(1H-imidazol-1-il)butilamino, 5-(dietilamino)fentilamino, 5-(4-etilpiperazin-1-il)fentilamino, 5-(1H-imidazol-1-il)fentilamino, piperidin-4-ilamino, 2,4-dimetoxibencilamino, fenilo, 2,3,4-trifluorofenilamino, 3-cloro-4-fluorofenilamino, 3,4,5-trimetoxifenilamino, 4-(dimetilamino)fenilamino, 4-morfolinofenilamino, 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenilamino, 4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenilamino, 3-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino, 4-(piperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-propionilpiperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-(isopropilcarbamoil)piperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-(etoxicarbamoil)piperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metoxifenilamino, 4-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-2-metoxifenilamino, 4-(4-etilpiperazin-1-il)-2-isopropoxifenilamino, 4-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-2-isopropoxifenilamino, 4-(4-metilpiperazin-1-ilamino)fenilamino, 4-(1H-imidazol-1-il)fenilamino, 4-(piperidin-4-ilamino)fenilamino, 4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)fenilamino, 4-metoxifenilamino, 4-(hidroxicarbonil)fenilamino, 4-(2-hidroxietyl)fenilamino, 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)fenilamino, 4-(2-(4-etilpiperazin-1-il)-2-oxoetyl)fenilamino, 4-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etyl)fenilamino, 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenilamino, 4-(1-bencilpiperidin-4-ilcarbamoil)fenilamino, 4-(4-etilpiperazin-1-carbonil)fenilamino, 4-(2-(dietilamino)etoxi)fenilamino, piridin-2-ilamino, piridin-4-ilamino, 4-metilpiridin-2-ilamino, 5-metilpiridin-2-ilamino, 6-metilpiridin-3-ilamino, 5-cloropiridin-2-ilamino, 5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino, 5-(2-(dimetilamino)acetamido)piridin-2-ilamino, 5-(3-(dietilamino)propoxi)piridin-2-ilamino, 4-(((2-hidroxietyl)(metil)amino)metil)piridin-2-ilamino, 4-((dietilamino)metil)piridin-2-ilamino, 4-((2-(dietilamino)etilamino)metil)piridin-2-ilamino, 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 4-(morfolinometil)piridin-2-ilamino, 5-((dietilamino)metil)piridin-2-ilamino, 6-((dietilamino)metil)piridin-2-ilamino, 4-(piperidin-1-ilmetil)piridin-2-ilamino, 5-((3-(dietilamino)propilamino)metil)piridin-2-ilamino, 5-((3-(4-etilpiperazin-1-il)propilamino)metil)piridin-2-ilamino, 5-((3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((4-metilpiperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((3-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-(4-morfolinopiperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-(morfolinometil)piridin-2-ilamino, 5-((3,5-dimetilmorfolino)metil)piridin-2-ilamino, 5-((1H-imidazol-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-(2-morfolin-2-oxoetyl)piridin-2-ilamino, 5-((3-oxopiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((2-(dietilamino)etoxi)metil)piridin-2-ilamino, 5-((2-(piperidin-1-il)etoxi)metil)piridin-2-ilamino, 5-((3-(dietilamino)propoxi)metil)piridin-2-ilamino, 5-((2-metoxietoxi)metil)piridin-2-ilamino, 4-(dietilamino)piridin-2-ilamino, 4-((2-(dietilamino)etoxi)metil)piridin-2-ilamino, 4-(3-(dietilamino)propoxi)piridin-2-ilamino, 4-(tiazolidin-3-ilmetil)piridin-2-ilamino, 4-(2-(dietilamino)-2-oxoetyl)piridin-2-ilamino, 5-carbamoilpiridin-2-ilamino, 5-(3-(dietilamino)propilcarbamoil)piridin-2-ilamino, 5-(3-(4-etilpiperazin-1-il)propilcarbamoil)piridin-2-ilamino, 5-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-ilamino, 5-(4-metilpiperazin-1-il-carbamoil)piridin-2-ilamino, 6-(4-etilpiperazin-1-il)pirimidin-4-ilamino, 6-(2-morfolinoetilamino)pirimidin-4-ilamino, 6-(3-(dietilamino)propilamino)pirimidin-4-ilamino, 6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)propilamino)pirimidin-4-ilamino, 6-(2-(dimetilamino)etoxi)pirimidin-4-ilamino, 4-metil-6-(2-morfolinoetilamino)pirimidin-2-ilamino, 6-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino, 5-nitrotiazol-2-ilamino, 2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-ilo, 2-amino-5-(4-etilpiperazin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-ilo, 1-(4-metoxibencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ilamino, 6-metilbenzo[d]tiazol-2-ilamino, 1H-indazol-6-ilamino, 5-metil-1H-pirazol-3-ilamino, 3-etoxicarbonil-1H-indazolil-6-amino, acetamido, ciclopropanocarboxamido, benzamido, 4-(4-etilpiperazin-1-il)benzamido, 1-(4-metoxibencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ilamino, metilsulfonamido, 3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido y 3-(etoxicarbonil)tioureido.

Los ejemplos más preferidos del derivado de heteroarilo bicíclico de la invención son los siguientes. También se incluyen dentro del alcance de la presente invención una sal, un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos:

- 1) 3-((4-(2-hidroxietyl)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)-4-metil benzoato de etilo;
- 1a) 4-(metiltio)-7-((trimetilsilil)etnil)tieno[3,2-d]pirimidina;
- 1b) 7-etnil-4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidina;
- 1c) 4-metil-3-((4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)benzoato de etilo;
- 1d) 4-metil-3-((4-(metilsulfinil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)benzoato de etilo;
- 2) 3-((4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)-4-metil benzoato de etilo;
- 3) 4-metil-3-((4-(3,4,5-trimetoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)benzoato de etilo;
- 4) 3-((4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)-4-metil benzoato de etilo;
- 5) 4-metil-3-((4-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)benzoato de etilo;
- 6) N-ciclopropil-7-((3,5-dimetoxifenil)etnil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 7) 7-((4-bromo-3,5-dimetoxifenil)etnil)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 8) 7-((4-bromo-2-cloro-3,5-dimetoxifenil)etnil)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 9) 7-((4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)etnil)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 10) 7-((2-cloro-3,5-dimetoxifenil)etnil)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 11) 7-(4-bromo-3,5-dimetoxiestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 11a) 7-viniltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 12) (E)-7-estiriltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 13) (E)-7-(4-metoxiestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 14) (E)-2-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)fenol;
- 15) (E)-7-(4-aminoestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 16) 3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metil benzoato de (E)-etilo;
- 17) (E)-2-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-ciclopropilbenzamida;
- 18) (E)-3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-ciclopropilbenzamida;

- 19) (E)-4-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-ciclopropilbenzamida;
 20) (E)-3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
 21) (E)-7-(4-nitroestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
 22) (E)-2-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-fluorofenol;
 5 23) (E)-7-(4-amino-2-fluoroestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
 24) (E)-7-(2-(4-aminonaftalen-1-il)vinil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
 25) (E)-7-(2-(2-cloropiridin-4-il)vinil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
 26) (E)-5-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)piridin-2,3-diamina;
 27) (E)-1-(5-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)tiofen-2-il)etanona;
 10 28) (E)-6-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-ciclopropil-2-oxo-2H-cromen-3-carboxamida;
 29) (E)-7-(4-amino-3-fluoroestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
 30) (E)-7-(2-metil-5-nitroestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
 31) (E)-N-ciclopropil-7-estiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
 32) (E)-N-ciclopropil-7-(4-metoxiestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
 15 33) (E)-2-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)fenol;
 34) (E)-7-(4-aminoestiril)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
 35) 3-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metil benzoato de (E)-etilo;
 36) (E)-N-ciclopropil-2-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamida;
 37) (E)-N-ciclopropil-3-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamida;
 20 38) (E)-N-ciclopropil-4-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamida;
 39) (E)-N-ciclopropil-3-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilbenzamida;
 40) (E)-N-ciclopropil-7-(4-nitroestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
 41) (E)-2-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-fluorofenol;
 42) (E)-7-(4-amino-2-fluoroestiril)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
 25 43) (E)-7-(2-(4-aminonaftalen-1-il)vinil)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
 44) (E)-7-(2-(2-cloropiridin-4-il)vinil)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
 45) (E)-7-(2-(1H-pirazol-4-il)vinil)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
 46) (E)-5-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)piridin-2,3-diamina;
 47) (E)-1-(5-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)tiofen-2-il)etanona;
 30 48) (E)-N-ciclopropil-6-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-2-oxo-2H-cromen-3-carboxamida;
 49) (E)-7-(4-amino-3-fluoroestiril)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
 50) (E)-N-ciclopropil-7-(2-metil-5-nitroestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
 51) (E)-N-(3-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilfenil)ciclopropanocarboxamida;
 52) (E)-N-ciclopropil-3-(2-(4-(3,4,5-trimetoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamida;
 35 53) (E)-N-ciclopropil-4-metil-3-(2-(4-(3,4,5-trimetoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamida;
 54) (E)-7-(2-(4-aminonaftalen-1-il)vinil)-N-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
 55) (E)-N-(4-metil-3-(2-(4-(3,4,5-trimetoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)fenil)ciclopropan-carboxamida;
 56) (E)-N-ciclopropil-4-metil-3-(2-(4-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamida;
 57) (E)-N-(4-metil-3-(2-(4-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)fenil)ciclopropanocarboxamida;
 40 58) (E)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-7-estiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
 59) (E)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-7-(4-metoxiestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
 60) (E)-2-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)fenol;
 61) (E)-7-(4-aminostiril)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
 62) 3-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metil benzoato de (E)-etilo;
 45 63) (E)-N-ciclopropil-2-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamida;
 64) (E)-N-ciclopropil-3-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamida;
 65) (E)-N-ciclopropil-4-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamida;
 66) (E)-N-ciclopropil-3-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metil-benzamida;
 67) (E)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-7-(4-nitroestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
 50 68) (E)-2-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-fluorofenol;
 69) (E)-7-(4-amino-2-fluoroestiril)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
 70) (E)-7-(2-(4-aminonaftalen-1-il)vinil)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
 71) (E)-7-(2-(2-cloropiridin-4-il)vinil)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
 72) (E)-N-(3-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-
 55 metilfenil)ciclopropanocarboxamida;
 73) (E)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-7-(2-metil-5-nitroestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
 74) 7-(3,5-dimetoxiestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
 75) 7-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxiestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
 76) 7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxiestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
 60 77) 7-fenetiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
 78) 6-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-N-ciclopropil-2-oxo-2H-cromen-3-carboxamida;
 79) 7-(4-amino-2-metilfenetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
 80) N-ciclopropil-7-(4-metoxifenetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
 81) 2-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)fenol;
 65 82) 3-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-4-metil benzoato de etilo;
 83) N-ciclopropil-2-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzamida;

- 84) N-ciclopropil-3-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzamida;
85) N-ciclopropil-3-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-4-metilbenzamida;
86) 7-(4-aminofenil)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
87) 7-(2-(2-cloropiridin-4-il)etil)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
5 88) 7-(2-(1H-pirazol-4-il)etil)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
89) 7-(5-amino-2-metilfenil)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
90) N-ciclopropil-3-(2-(4-(3,4,5-trimetoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzamida;
91) N-ciclopropil-4-metil-3-(2-(4-(3,4,5-trimetoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzamida;
92) N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-7-fenetiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
10 93) N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-7-(4-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
94) 2-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)fenol;
95) 3-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-4-metil benzoato de etilo;
96) N-ciclopropil-2-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzamida;
97) N-ciclopropil-3-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzamida;
15 98) N-ciclopropil-4-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzamida;
99) N-ciclopropil-3-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-4-metilbenzamida;
100) 7-(4-aminofenil)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
101) 2-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-4-fluorofenol;
102) 7-(2-(4-aminonaftalen-1-il)etil)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
20 103) N-(3-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-4-metilfenil)ciclopropanocarboxamida;
104) 7-(5-amino-2-metilfenil)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
105) ácido 4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico;
105a) 4-(metiltio)-7-viniltieno[3,2-d]pirimidina;
25 105b) 4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carbaldehído;
106) 4-amino-N-(3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
106a) N-(3,5-dimetoxifenil)-4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
106b) N-(3,5-dimetoxifenil)-4-(metilsulfinil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
107) ácido 4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico;
30 107c) 7-(bromometil)-4-clorotieno[3,2-d]pirimidina;
107d) acetato de (4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)metilo;
107e) (4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)metanol;
107f) 4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-carbaldehído;
35 108) 4-(ciclopropilamino)-N-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
108a) 4-cloro-N-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
108b) 4-amino-N-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
109) 4-cloro-N-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
110) N-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-4-metoxitieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
40 111) 4-amino-N-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
112) 4-cloro-N-(6-metoxibenzofuran-4-il)-3-metil-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
113) 4-amino-N-(6-metoxibenzofuran-4-il)-3-metil-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
114) N-(6-metoxibenzofuran-4-il)-3-metil-4-(fenilamino)-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
115) 4-cloro-N-(3-ciano-5-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
116) 4-amino-N-(3-carbamoil-5-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
45 117) 4-cloro-N-(6-metoxiquinolin-8-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
118) 4-amino-N-(6-metoxiquinolin-8-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
119) 4-cloro-N-(3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
120) N-(3,5-dimetoxifenil)-4-metoxitieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
121) 4-(2,4-dimetoxibencilamino)-N-(3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
50 122) 4-amino-N-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
123) 4-amino-N-(4-cloro-3-fluorofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
124) 4-amino-N-(6-metilpiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
125) 4-amino-N-(3-fenoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
126) 4-amino-N-(2,6-dimetilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
55 127) 4-amino-N-(2-cloro-6-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
128) 4-amino-N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
129) 4-amino-N-(5-cloro-2,4-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
130) 4-amino-N-(2-fluorofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
131) 4-amino-N-(2,3-diclorofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
60 132) 4-amino-N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
133) 4-amino-N-(2-cloro-4-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
134) 4-amino-N-(5-fluoro-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
135) 4-amino-N-(2-metil-5-nitrofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
136) 4-amino-N-(5-amino-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
65 137) 4-cloro-N-(2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
138) 4-metoxi-N-(2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;

- 139) 4-amino-N-(2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 140) 4-(2-morfolinoetilamino)-N-(2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 141) 4-(fenilamino)-N-(2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 5 142) 4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)-N-(2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 143) 4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metoxifenilamino)-N-(2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 144) 4-(4-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-2-metoxifenilamino)-N-(2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 10 145) 4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)-2-isopropoxifenilamino)-N-(2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 146) 4-(4-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-2-isopropoxifenilamino)-N-(2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 147) 4-(piridin-2-ilamino)-N-(2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 148) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 15 148b) N-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)-4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 148c) N-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)-4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 149) 4-amino-N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 150) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-(dietilamino)etilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 20 151) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-(dietilamino)propilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 152) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 153) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-2-metoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 25 154) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)-2-isopropoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 155) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-2-isopropoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 156) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 30 157) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(dietilamino)butilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 158) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-(dietilamino)pentilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 159) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-(4-etilpiperazin-1-il)propilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 35 160) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)butilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 161) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-(4-etilpiperazin-1-il)pentilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 162) 4-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 40 163) 4-(4-(1H-imidazol-1-il)butilamino)-N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 164) 4-(5-(1H-imidazol-1-il)pentilamino)-N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 165) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 45 166) 4-cloro-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 167) 4-amino-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 168) 4-(ciclopropilamino)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 169) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-(dietilamino)etilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 50 170) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-(dietilamino)propilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 171) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-(4-etilpiperazin-1-il)propilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 172) 4-(4-(1H-imidazol-1-il)butilamino)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 173) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 174) N-(3,5-dimetoxifenil)-N-(4-metoxibencil)-4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 175) 4-acetamido-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 55 176) 4-benzamido-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 177) 4-(ciclopropanocarboxamido)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 178) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-metilpiridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 179) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 60 180) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 181) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 182) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(6-(4-etilpiperazin-1-il)pirimidin-4-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 65

- 183) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 184) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(6-metilpiridin-3-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 5 185) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(2-(dietilamino)etoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 186) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(2-hidroxietil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 187) 4-(4-(1-bencilpiperidin-4-ilcarbamoil)fenilamino)-N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 10 188) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin--1-carbonil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 189) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 190) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(2-(4-etilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 15 191) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 192) ácido 4-(7-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilcarbamoil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)benzoico;
- 193) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 20 194) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 195) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 25 196) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(2-(dietilamino)etoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 197) 4-(4-(1-bencilpiperidin-4-ilcarbamoil)fenilamino)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 198) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin--1-carbonil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 30 199) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(2-(4-etilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 200) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 201) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 35 202) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 203) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)benzamido)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 204) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)benzamido)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 40 205) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(metilsulfonamido)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 206) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(metilsulfonamido)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 207) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 208) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(6-(2-morfolinoetilamino)pirimidin-4-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 45 209) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)pirimidin-4-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 210) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(6-(3-(dietilamino)propilamino)pirimidin-4-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 211) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)propilamino)pirimidin-4-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 50 212) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-metil-6-(2-morfolinoetilamino)pirimidin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 213) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-nitrotiazol-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 55 214) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-metil-6-(2-morfolinoetilamino)pirimidin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 215) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 216) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-(etoxicarbonil)tioureido)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 217) 4-amino-N-(2,6-dicloro-3-hidroxi-5-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 218) 4-amino-N-(2,6-dicloro-3,5-dihidroxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 60 219) 4-amino-N-(2,6-dicloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 220) 4-(2-amino-5-(4-etilpiperazin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 221) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 65 222) 4-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;

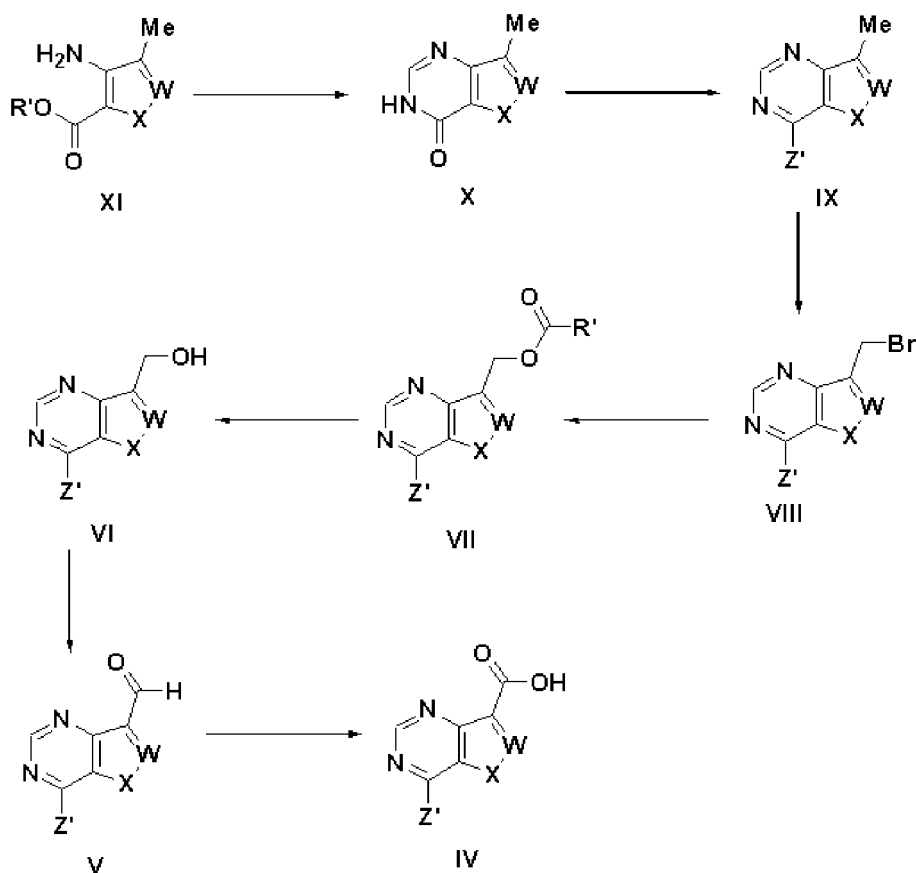
- 223) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(1-(4-metoxibencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 224) 4-(2-amino-5-(4-etilpiperazin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 5 225) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 226) 4-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 227) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(1-(4-metoxibencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 10 228) 4-(1H-indazol-6-ilamino)-N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 229) 4-(1H-indazol-6-ilamino)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 230) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 231) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 232) 6-(7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilcarbamoil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-1H-indazol-3-carboxilato de etilo;
- 15 236) 4-amino-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 237) 4-amino-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxibencil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 238) 7-((4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenoxi)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 239) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(dimetilamino)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 240) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-metoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 20 241) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 242) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 243) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-propionilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 244) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-(isopropilcarbamoil)piperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 25 245) 4-(4-(7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilcarbamoil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenil)piperazin-1-carboxilato de etilo;
- 246) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 247) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-(morfolinometil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 30 248) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-metilpiperazin-1-ilamino)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 249) 4-(4-(1H-imidazol-1-il)fenilamino)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 250) 4-(5-cloropiridin-2-ilamino)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 35 251) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(piperidin-4-ilamino)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 252) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 253) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 40 254) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((dietilamino)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 255) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 256) 4-(5-((1H-imidazol-1-il)metil)piridin-2-ilamino)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 45 257) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-(2-morfolin-2-oxoetil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 258) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((4-metilpiperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 259) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((3-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 50 260) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((3,5-dimetilmorfolino)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 261) 4-(5-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 262) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((4-morfolinopiperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 55 263) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((3-oxopiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 264) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-(3-(dietilamino)propilcarbamoil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 60 265) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((3-(dietilamino)propilamino)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 266) (R)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 65 267) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-(3-(4-etilpiperazin-1-il)propilcarbamoil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;

- 268) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-(4-metilpiperazin-1-ilcarbamoil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 269) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((3-(4-etilpiperazin-1-il)propilamino)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 5 270) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-metilpiridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 271) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((2-(dietilamino)etoxi)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 272) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-((dietilamino)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 273) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(6-((dietilamino)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 10 274) 4-(5-carbamoilpiridin-2-ilamino)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 275) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((2-metoxietoxi)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 276) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((3-(dietilamino)propoxi)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 15 277) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((2-(piperidin-1-il)etoxi)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 278) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(piridin-4-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 279) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 20 280) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(morfolinometil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 281) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-(3-(dietilamino)propoxi)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 282) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(dietilamino)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 285) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(3-(dietilamino)propoxi)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 25 286) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2,3,4-trifluorofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 287) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 288) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(piperidin-1-ilmetil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 289) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2,3,4-trifluorofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 30 290) 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 291) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(tiazolidin-3-ilmetil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 292) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(2-(dietilamino)-2-oxoetil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 293) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-((2-(dietilamino)etilamino)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 35 294) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(((2-hidroxietil)(metil)amino)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 295) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-((2-(dietilamino)etoxi)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 40 296) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(dietilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 297) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(piperidin-4-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 298) 4-(4-((dietilamino)metil)piridin-2-ilamino)-N-(3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 299) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-(2-(dimetilamino)acetamido)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 45 300) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(fenetilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 301) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-hidroxietilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 302) 2-(7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilcarbamoil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)acetato de etilo;
- 303) Ácido 2-(7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilcarbamoil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)acético y
- 304) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-(fenilamino)etilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida.

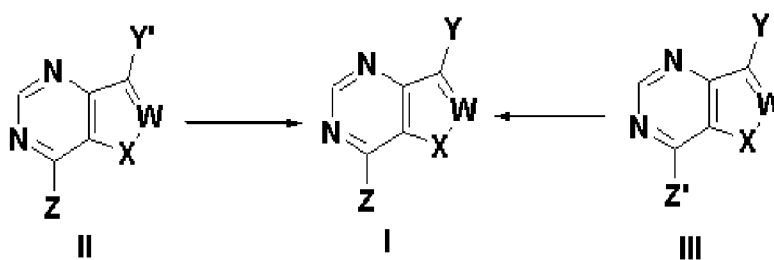
50 El compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede prepararse, por ejemplo, mediante el procedimiento mostrado en el esquema de reacción (I) o (II):

55

[Esquema de reacción (I)]



[Esquema de reacción (II)]



5

en donde,

10 R' es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 Y' es -CHCR²R³, -CCR³, -C(O)OH o -C(O)OR³;
 Z' es halógeno, -OR⁵, -SR⁵, -S(O)R⁵ o -S(O)₂R⁵; y
 15 R², R³, R⁴, R⁵, W, X, Y y Z tienen los mismos significados que se han definido anteriormente. Reacción de condensación con formamida a temperatura elevada (por ejemplo, 200 °C) para formar un compuesto de fórmula (X), seguido de una reacción con un compuesto halógeno inorgánico tal como cloruro de tionilo y oxiclorigeno de fósforo para formar un compuesto de fórmula (IX).

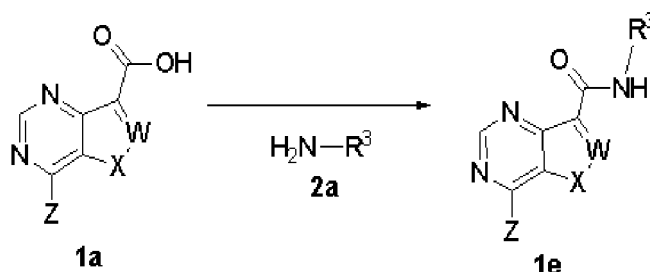
20 Posteriormente, el compuesto de fórmula (IX) se somete a una reacción con un reactivo de bromación para formar un compuesto de fórmula (VIII) que tiene un grupo bromo. Preferentemente, el reactivo de bromación puede ser N-bromosuccinimida (NBS) o bromo (Br₂). Puede prepararse un compuesto de fórmula (VII) sometiendo el compuesto de fórmula (VIII) a una reacción con un ácido orgánico de compuesto metálico en presencia de un catalizador. Los ejemplos representativos del ácido orgánico de compuesto metálico pueden incluir acetato sódico, acetato potásico y una mezcla de los mismos; y los del catalizador, yoduro de potasio, yoduro de tetra-n-butilamonio (TBAI) y una mezcla de los mismos.

Puede prepararse un compuesto de fórmula (VI) añadiendo el compuesto de fórmula (VII) a una solución de base acuosa (por ejemplo, hidróxido sódico) para eliminar un grupo acilo del mismo. El compuesto de fórmula (VI) así obtenido se somete a una reacción con un antioxidante para sustituir un grupo alcohol con un grupo aldehído, formando un compuesto de fórmula (V), el cual se somete de forma continua a una reacción con otro oxidante para preparar un compuesto de fórmula (IV). El oxidante usado para la formación del compuesto de fórmula (V) preferentemente es óxido de manganeso y el oxidante usado para la formación del compuesto de fórmula (IV) preferentemente es clorito sódico.

En el esquema de reacción (II), se prepara un compuesto de fórmula (I) de la presente invención sometiendo un compuesto de fórmula (II) a una reacción de condensación con un agente de condensación o a una reacción de combinación (por ejemplo, reacción de acoplamiento de Suzuki) usando un compuesto metálico como catalizador; o sometiendo el compuesto de fórmula (III) a una reacción de sustitución nucleófila de arilo con un compuesto que contiene un grupo amina en un disolvente con o sin un catalizador metálico. El agente de condensación puede ser preferentemente 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) o 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil europio hexafluorofosfato metanamonio (HATU) y puede usarse en un disolvente orgánico (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano o N,N-dimetilformamida) con N-hidroxibenzotriazol (HOBt), N,N-dimetilaminopiridina (DMAP) y similares. El compuesto metálico, que se usa como catalizador en la reacción de combinación y la reacción de sustitución, preferentemente puede ser Pd/C, Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃, Pd(dppf)₂Cl₂ o PdCl₂(PPh₃)₂. El compuesto metálico puede usarse en combinación con un ligando tal como Xantphos (n.º CAS: 161265-03-8), Davephos (n.º CAS: 213697-53-1), Johnphos (n.º CAS: 224311-51-7), X-phos (n.º CAS: 564483-18-7), *tert*-butil X-phos (CAS 564483-19-8) y una mezcla de los mismos o en combinación con una base tal como carbonato, sulfato, fosfato y alcóxido de un metal alcalino o un metal alcalinotérreo (por ejemplo, K₂CO₃, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₃PO₄, NaOt-Bu, KOt-Bu) y una mezcla de los mismos. Puede ser adecuado para usar en esta reacción un disolvente orgánico, incluyendo tetrahidrofurano, dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilsulfóxido, 2-butanol y 2-pentanol o una mezcla del disolvente orgánico y agua. La temperatura de reacción puede estar en el intervalo de temperatura ambiente y 200 °C, preferentemente 80 °C y 150 °C.

En una realización de la presente invención, un compuesto de fórmula (1a) se somete a una reacción con un compuesto de fórmula (2a) para preparar un compuesto de fórmula (1e), como se muestra en el esquema de reacción (III):

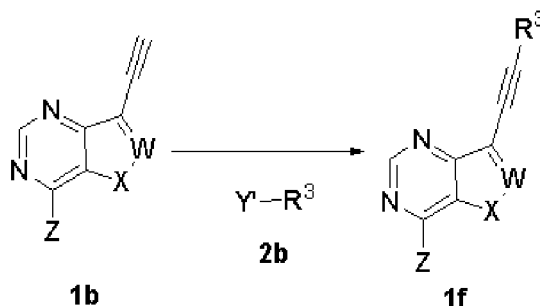
[Esquema de reacción (III)]



en donde, W, X, Z y R³ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

En otra realización de la presente invención, un compuesto de fórmula (1b) se somete a una reacción con un compuesto de fórmula (2b) para preparar un compuesto de fórmula (1f), como se muestra en el esquema de reacción (IV):

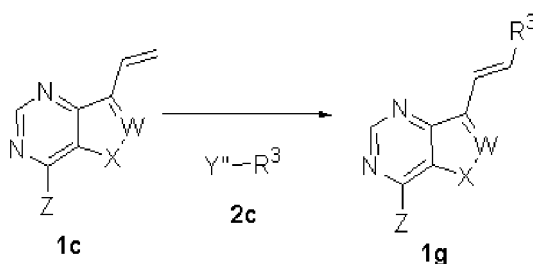
[Esquema de reacción (IV)]



en donde, W, X, Z y R³ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente e Y' es halógeno.

En una realización más de la presente invención, un compuesto de fórmula (1c) se somete a una reacción con un compuesto de fórmula (2c) para preparar un compuesto de fórmula (1g), como se muestra en el esquema de reacción (V):

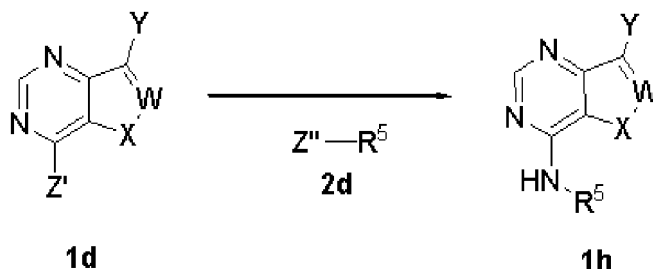
[Esquema de reacción (V)]



en donde, W, X, Z y R³ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente e Y'' es halógeno.

En otra realización más de la presente invención, un compuesto de fórmula (1d) se somete a una reacción con un compuesto de fórmula (2d) para preparar un compuesto de fórmula (1h), como se muestra en el esquema de reacción (VI):

[Esquema de reacción (VI)]



en donde, W, X, Y y R⁵ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente; y cuando Z' es halógeno, Z'' es NH₂ y cuando Z' es NH₂, Z'' es halógeno.

Los compuestos las fórmulas (1a) a (1d) contribuyen como un importante intermedio en la preparación del derivado de heteroarilo bicíclico de la presente invención.

En una realización los compuestos de la invención son para su uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno de crecimiento celular anormal inducido por una expresión excesiva de una proteína.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de un trastorno de crecimiento celular anormal inducido por una expresión excesiva de una proteína cinasa que comprende el compuesto de la invención como principio activo.

Además, la presente invención proporciona un método para la prevención o el tratamiento de un trastorno de crecimiento celular anormal inducido por una expresión excesiva de una proteína cinasa, que comprende la administración del compuesto de la invención a un mamífero que lo necesita.

La proteína cinasa puede ser ALK, AMPK, Aurora A, Aurora B, Aurora C, Axl, Blk, Bmx, BTK, CaMK, CDK2/ciclinE, CDK5/p25, CHK1, CK2, c-RAF, DMPK, EGFR1, Her2, Her4, EphA1, EphB1, FAK, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt-1, Flt-3, Flt-4, Fms, Fyn, GSK3beta, HIPK1, IKKbeta, IGFR-1R, IR, Itk, JAK2, JAK3, KDR, Kit, Lck, Lyn, MAPK1, MAPKAP-K2, MEK1, Met, MKK6, MLCK, NEK2, p70S6K, PAK2, PDGFR alfa, PDGFR beta, PDK1, Pim-1, PKA, PKBalfa, PKCalfa, Plk1, Ret, ROCK-I, Rsk1, SAPK2a, SGK, Src, Syk, Tie-2, Tec, Trk o ZAP-70. La composición farmacéutica de la presente invención muestra una actividad inhibitora mejorada contra las proteínas cinasas mencionadas anteriormente.

El trastorno de crecimiento celular anormal puede ser cáncer de estómago, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de intestino grueso, cáncer del intestino delgado, cáncer de páncreas, cáncer de cerebro, cáncer de hueso,

melanoma, cáncer de mama, adenosis esclerosante, carcinoma uterino, cáncer de cuello uterino, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de tiroides, cáncer paratiroideo, cáncer de riñón, sarcoma, carcinoma de próstata, cáncer de la uretra, cáncer de vejiga, leucemia, mieloma múltiple, cáncer de sangre, linfoma, fibroadenoma, inflamación, diabetes, obesidad, psoriasis, artritis reumatoide, angioma, nefrotuberculosis aguda o crónica, reestenosis arterial coronaria, enfermedades autoinmunitarias, asma, enfermedades neurodegenerativas, infección crónica o enfermedades oculares inducidas por la división de los vasos sanguíneos.

El compuesto de la invención puede administrarse en combinación con o formularse en forma de complejo, con otra medicación seleccionada entre el grupo que consiste en: inhibidores de la transducción de la señal celular, inhibidores de la mitosis, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, agentes antihormonales, antiandrógeno, inhibidores de la diferenciación/proliferación/supervivencia celular, inhibidores de la apoptosis, inhibidores de la inflamación e inhibidores de la glucoproteína P.

Una dosis diaria propuesta de la composición farmacéutica de la invención para la administración a un ser humano (de aproximadamente 70 kg de peso corporal) puede estar en el intervalo de 0,01 mg/día y 1,000 mg/día. La composición farmacéutica de la invención puede administrarse en una única dosis o en dosis divididas diarias. Se entiende que la dosis diaria debe determinarse a la luz de diversos factores relevantes incluyendo la afección, la edad, el peso corporal y el 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.

Asimismo, la composición farmacéutica de la invención comprende el derivado de heteroarilo bicíclico de fórmula (I), su sal, su solvato o su hidrato farmacéuticamente aceptables, en forma de un principio activo. Puede formularse con un vehículo, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de los métodos convencionales, en forma de comprimidos, cápsulas, trociscos, soluciones acuosas o suspensiones para administración oral o administración parenteral.

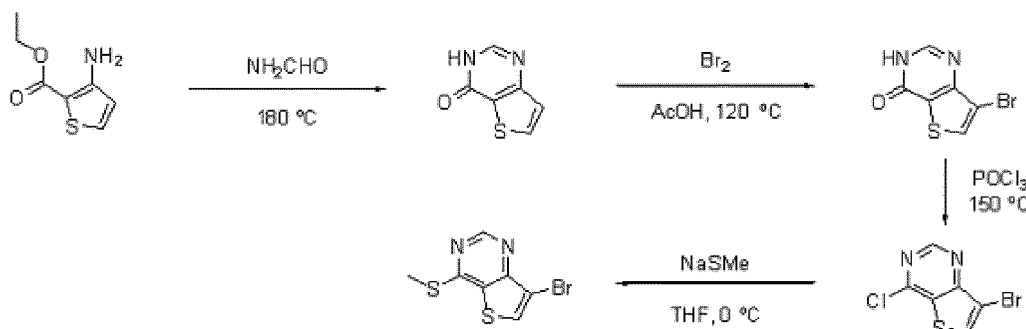
El excipiente empleado en la composición farmacéutica de la presente invención comprende un agente edulcorante, un aglutinante, un disolvente, un adyuvante de disolución, un agente humectante, un emulsionante, un agente isotónico, un agente de adsorción, un agente disgregante, un antioxidante, un conservante, un lubricante, una carga, un ambientador y similares. Ejemplos representativos del excipiente incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicina, sílice, talco, ácido esteárico, estearina, estearato de magnesio, silicato de magnesio y aluminio, almidón, gelatina, goma tragacanto, ácido alginico, alginato de sodio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, agar, agua, etanol, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, cloruro de sodio, cloruro de potasio, esencia de naranja, esencia de fresa, sabor a vainilla y una mezcla de los mismos.

Ejemplos representativos del vehículo empleado en la composición inyectable de la presente invención incluyen 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, un emulsionante y una mezcla de los mismos.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar de forma adicional la presente invención sin limitar su alcance.

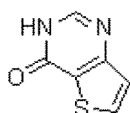
El compuesto del ejemplo de preparación 1 se sintetizó como se muestra en el esquema de reacción 1:

[Esquema de reacción 1]



Ejemplo de preparación 1

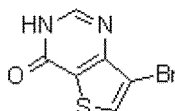
a. Tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona



5 Se disolvió metil-3-aminotiofen-2-carboxilato (15 g, 98,57 mmol) en formamida (50 ml) y se agitó a 180 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 h. La solución resultante se filtró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido.

RMN ¹H (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).

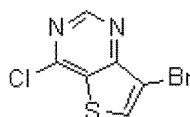
10 b. 7-bromotieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona



15 Se disolvió tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (4,9 g) en ácido acético (20 ml) y se le añadió bromo (5 ml). La mezcla de reacción se agitó en un reactor cerrado a 120 °C durante 10 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La solución resultante se dejó evaporar a presión reducida para eliminar el ácido acético. El residuo resultante se vertió en agua enfriada con hielo, se filtró y se secó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido. El compuesto del título obtenido se usó en la reacción siguiente sin purificación.

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

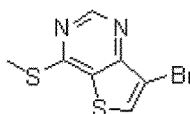
20 c. 7-bromo-4-clorotieno[3,2-d]pirimidina



25 Se disolvió 7-bromotieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (5,9 g) en POCl₃ (20 ml), se agitó a 150 °C durante 3 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La solución resultante se dejó evaporar a presión reducida para eliminar el POCl₃. El residuo resultante se vertió en agua enfriada con hielo y se filtró. El sólido así separado se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y se secó sobre nitrógeno gaseoso para obtener el compuesto del título en forma de un sólido.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,16 (s, 1H), 8,79 (s, 1H).

d. 7-bromo-4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidina



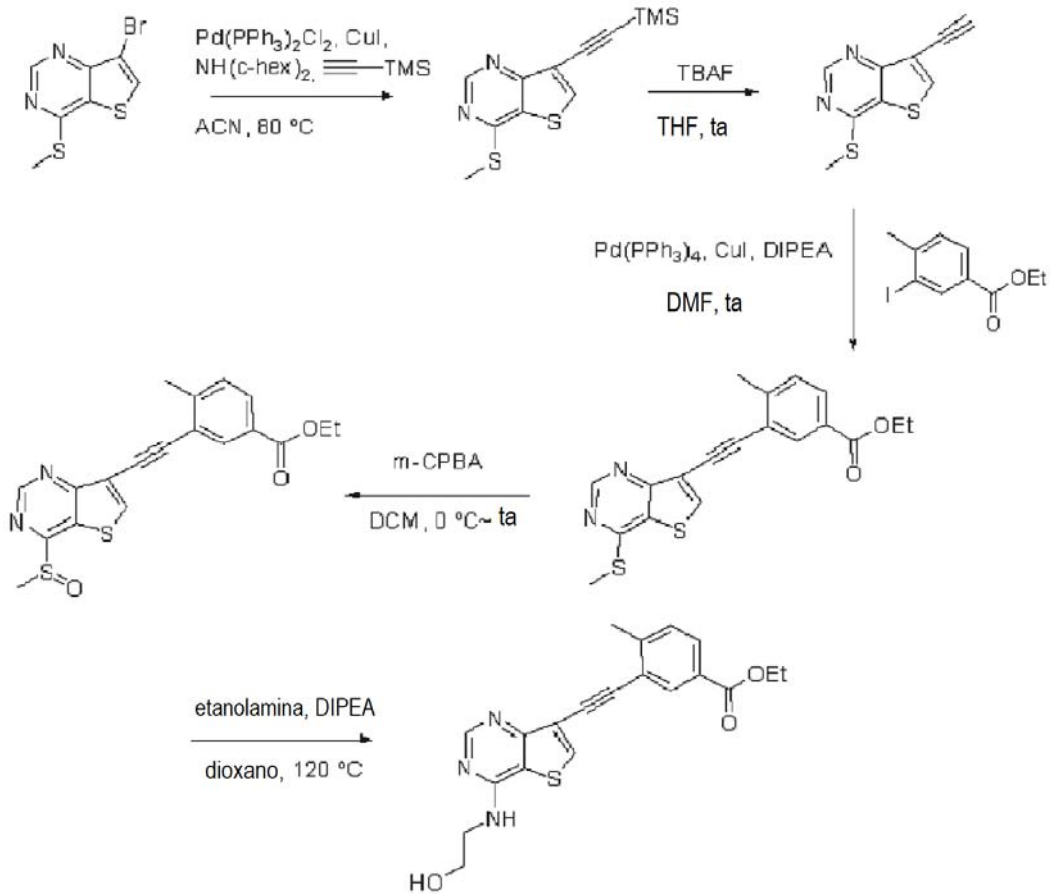
35 Se disolvió 7-bromo-4-clorotieno[3,2-d]pirimidina (2 g, 8,07 mmol) en THF (27 ml) y se le añadió metanotiolato sódico (650 mg, 9,28 mmol) 0 °C, que se agitó durante 15 h. A la solución resultante, se le añadió agua enfriada con hielo, seguido de filtración. El sólido así separado se secó sobre nitrógeno gaseoso para obtener el compuesto del título en forma de un sólido. El compuesto del título obtenido se usó en la reacción siguiente sin purificación.

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

El compuesto del ejemplo 1 se sintetizó como se muestra en el esquema de reacción 2:

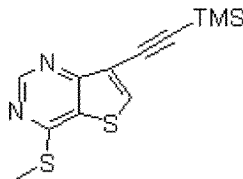
45

[Esquema de reacción 2]



Ejemplo 1

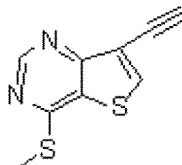
- 5 a. 4-(metiltio)-7-((trimetilsilil)etnil)tieno[3,2-d]pirimidina



- 10 La 7-bromo-4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidina (3 g, 11,49 mmol) preparada en la etapa d del ejemplo de preparación 1 se disolvió en acetonitrilo (30 ml). Se le añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (204 mg, 0,29 mmol), yoduro de cobre (I) (76 mg, 0,40 mmol), dicitclohexilamina (2,5 ml, 12,64 mmol) y etniltrimetilsilano (3,2 ml, 22,98 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en una corriente de nitrógeno gaseoso durante 15 min, se agitó a 80 °C durante 14 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró con un lecho de tierra de diatomeas, que se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se lavó con una solución salina, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró.
- 15 El concentrado 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, 65% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

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

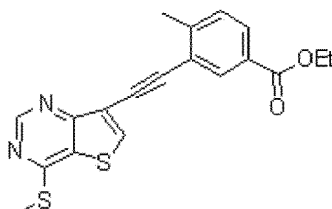
- 20 b. 7-etnil-4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidina



Se disolvió 4-(metiltio)-7-((trimetilsilil)etil)ieno[3,2-d]pirimidina (500 mg, 1,8 mmol) en THF (5 ml) y se le añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (3,6 ml, 3,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se concentró. El concentrado 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, 91 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

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

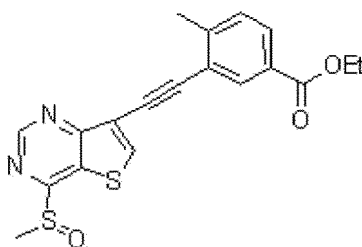
c. 4-metil-3-((4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzoato de etilo



Se disolvió 7-etil-4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidina (850 mg, 4,12 mmol) en N,N-dimetilformamida (9 ml). Se le añadieron de forma secuencial 3-yodo-4-metilbenzoato de etilo (902 mg, 4,12 mmol), Pd(PPh₃)₄ (242 mg, 0,21 mmol), yoduro de cobre (I) (59 mg, 0,31 mmol) y diisopropiletilamina (1,0 ml, 6,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se filtró con un lecho de tierra de diatomeas y se concentró. El concentrado 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, 72 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (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 [M+1] 369,44.

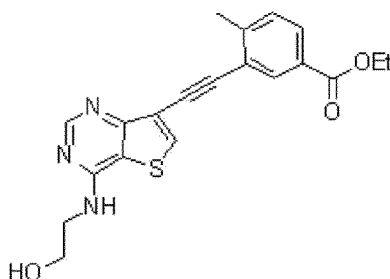
d. 4-metil-3-((4-(metilsulfinil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzoato de etilo



Se disolvió 4-metil-3-((4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzoato de etilo (440 mg, 1,19 mmol) en diclorometano (6 ml) y se le añadió mCPBA (616 mg, 3,57 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se le añadió diclorometano (20 ml), que se lavó tres veces con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La solución resultante se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título.

RMN ¹H (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 [M+1] 385,50.

e. 3-((4-(2-hidroxiethylamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-4-metilbenzoato de etilo



Se disolvió 4-metil-3-((4-(metilsulfinil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzoato de etilo (50 mg, 0,13 mmol) en dioxano (1 ml) y se le añadió secuencialmente etanol amina (40 µl, 0,65 mmol) y diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 8 h y se enfrió a temperatura ambiente. Se le añadió agua (20 ml) y

acetato de etilo (5 ml), que se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con una solución salina, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo 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, 65 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

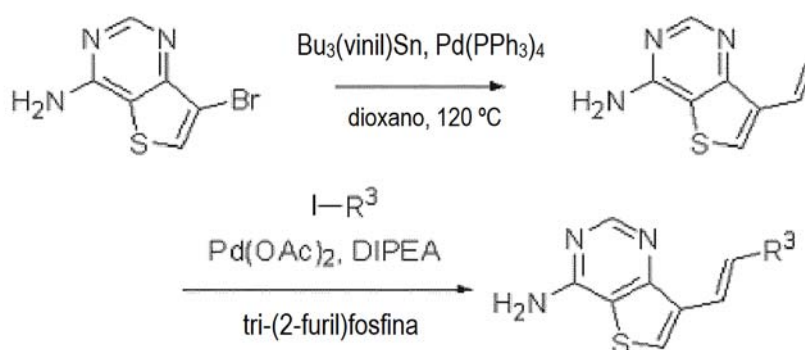
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,52 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 4,32 (c, 2H), 3,58 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 1,32 (t, 3H); MS m/z [M+1] 382,59.

Ejemplos 2 a 10

Los procedimientos de las etapas c a e del ejemplo 1 se repitieron usando cada uno de los correspondientes materiales de partida para obtener para obtener los respectivos compuestos de los títulos (Tabla 1).

Los compuestos de los ejemplos 11 a 76 se sintetizaron como se muestra en el esquema de reacción 3:

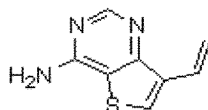
[Esquema de reacción 3]



en donde, R³ tiene los mismos significados que se definen en la fórmula (I).

Ejemplo 11

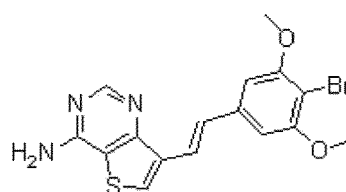
a. 7-viniltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina



La 7-bromotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina (2,4 g, 10,43 mmol), preparada sometiendo el compuesto preparado en la etapa d del ejemplo de preparación 1 a los procedimientos de las etapas c y d del ejemplo 1, se disolvió en dioxano (30 ml), que se mantuvo en una corriente de gas nitrógeno durante 20 min. Se le añadió Pd(PPh₃)₄ (723 mg, 0,63 mmol) y tributilvinil estaño (3,35 ml, 11,5 mmol), se agitó a 120 °C durante 7 h y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa al 10 % de fluoruro potásico (30 ml) y se agitó durante 2 h. La solución resultante se filtró con un lecho de tierra de diatomeas, que se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El concentrado resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 95/5) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (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).

b. 7-(4-bromo-3,5-dimetoxiestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina



7-viniltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina (94 mg, 0,53 mmol), 2-bromo-5-yodo-1,3-dimetoxibenceno (200 mg, 0,58 mmol), Pd(OAc)₂ (7,1 mg, 0,032 mmol), tri-(2-furil)fosfina (11 mg, 0,048 mmol) y diisopropilamina (0,207 ml, 1,17 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (3 ml) y se agitaron a 120 °C durante 18 h. Se le añadió agua y acetato de etilo, que se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con una solución salina, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

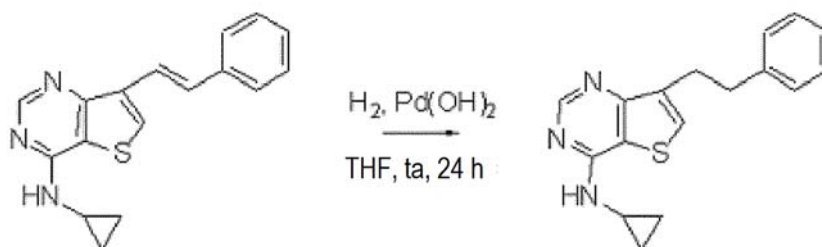
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,45 (d, 1H), 6,93 (s, 2H), 3,90 (s, 6H); MS m/z [M+1] 392,01,393,99.

Ejemplos 12 a 76

El procedimiento de la etapa b del ejemplo 11 se repitió usando cada uno de los correspondientes materiales de partida para obtener los respectivos compuestos de los títulos (Tabla 1).

El compuesto del ejemplo 77 se sintetizó como se muestra en el esquema de reacción 4:

[Esquema de reacción 4]



Ejemplo 77: 7-fenetiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

La (E)-N-ciclopropil-7-estirilieno[3,2-d]pirimidin-4-amina (20 mg, 0,068 mmol) preparada en el ejemplo 31 y Pd(OH)₂ (20 mg) se disolvieron en THF (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de gas hidrógeno de 1 presión atmosférica durante 24 h. La solución resultante se filtró con un lecho de tierra de diatomeas, que se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título.

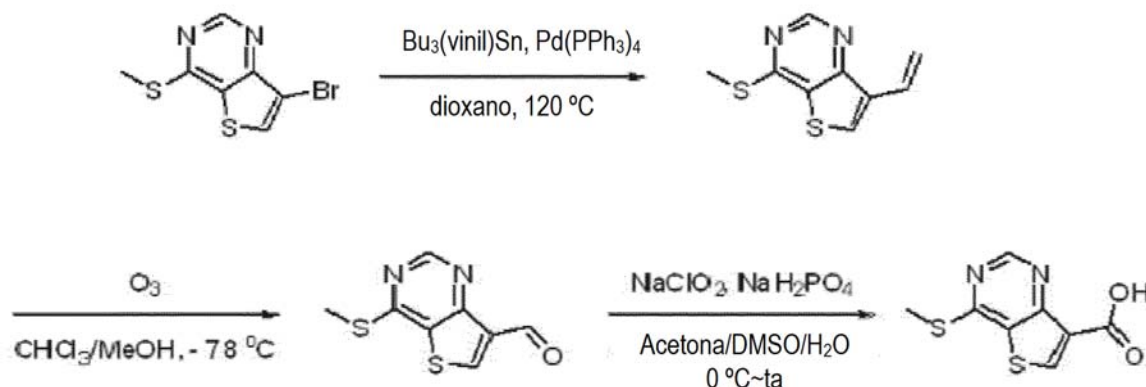
MS m/z [M+1] 256,22.

Ejemplos 78 a 104

El procedimiento del ejemplo 77 se repitió usando cada uno de los compuestos preparado en los ejemplos 11 a 76 como materiales de partida para obtener los respectivos compuestos de los títulos (Tabla 1).

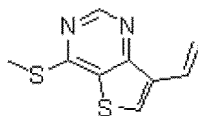
El compuesto del ejemplo 105 se sintetizó como se muestra en el esquema de reacción 5:

[Esquema de reacción 5]



Ejemplo 105

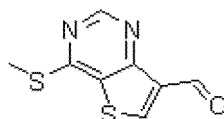
a. 4-(metiltio)-7-viniltieno[3,2-d]pirimidina



5 La 7-bromo-4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidina (500 mg, 1,92 mmol) preparada en la etapa d del ejemplo de preparación 1 y Pd(PPh₃)₄ (138 mg, 0,12 mmol) se disolvieron en dioxano (6,5 ml). Se le añadió tributilvinil estaño (1,62 ml, 2,11 mmol), se agitó a 120 °C durante 2,5 h y se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa al 10 % de fluoruro potásico y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución resultante se filtró con un lecho de tierra de diatomeas, que se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución salina, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 5/95) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

b. 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 CHCl₃/MeOH (2 ml/2 ml) y se enfrió a -78 °C. La mezcla de reacción se mantuvo en atmósfera de ozono durante 30 min y de nuevo en atmósfera de nitrógeno durante 5 min, que se calentó a temperatura ambiente. Se le añadió dimetil sulfuro (0,37 ml, 5,04 mmol), que se concentró a presión reducida. El concentrado resultante se solidificó con éter dietílico. El sólido resultante se filtró y se secó sobre nitrógeno para obtener el compuesto del título.

25

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,30 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 2,77 (s, 3H).

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

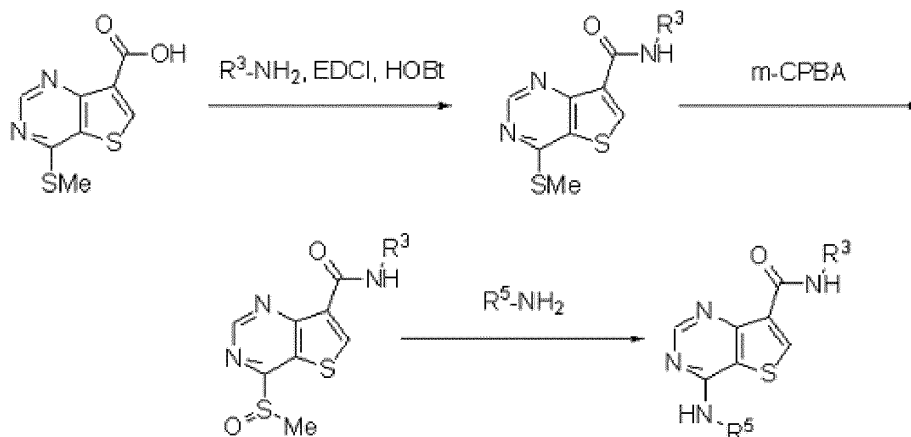
30 Se añadió una solución acuosa (2 ml) de NaH₂PO₄·2H₂O (513 mg, 3,29 mmol) a una solución de (acetona:dimetilsulfóxido = 1:1, 6 ml) de 4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carbaldehído (300 mg, 1,68 mmol) a 0 °C. Se le añadió una solución acuosa (2 ml) de NaClO₂ (194 mg, 2,15 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (10 ml) a la solución de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

35

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 2,72 (s, 1H).

40 El compuesto del ejemplo 106 se sintetizó como se muestra en el esquema de reacción 6:

[Esquema de reacción 6]

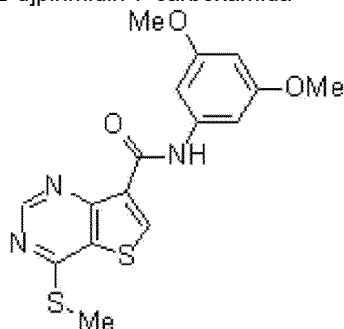


en donde, R³ y R⁵ tienen el mismo significado que se define en la fórmula (I).

Ejemplo 106

5

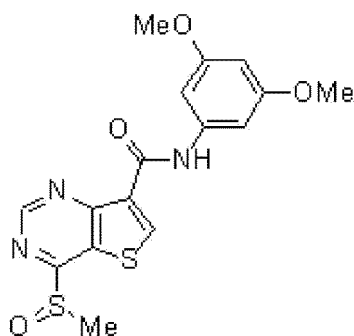
a. N-(3,5-dimetoxifenil)-4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida



10 El ácido 4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico (15 mg, 0,065 mmol) preparado en la etapa c del ejemplo 105, 3,5-dimetoxianilina (10 mg, 0,065 mmol) y HOBt (N-hidroxibenzotriazol, 8,8 mg, 0,065 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (2 ml). Se les añadió EDCI (37 mg, 0,20 mmol) a temperatura ambiente. Después de 15 h, se añadió agua a la mezcla de reacción para terminar la reacción, que se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se filtró. El filtrado se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto del título.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,31 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,32 (s, 1H), 3,76 (s, 6H), 2,80 (s, 3H).

b. N-(3,5-dimetoxifenil)-4-(metilsulfinil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida



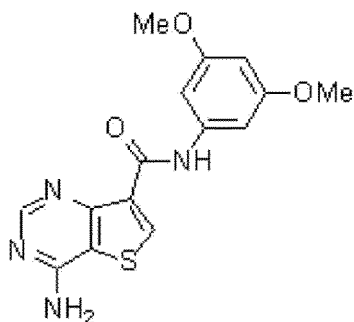
20

Se disolvió N-(3,5-dimetoxifenil)-4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida (10 mg, 2,77 mmol) en diclorometano (1 ml) y se le añadió m-CPBA (4,77 mg, 2,77 mmol) a 0 °C. Después de 3 h, se mezclaron la mezcla de reacción y una solución acuosa de bicarbonato sódico, que se extrajo con diclorometano. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título.

25

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,22 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,33 (s, 1H), 3,77 (s, 6H), 3,08 (s, 3H).

30 c. 4-amino-N-(3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

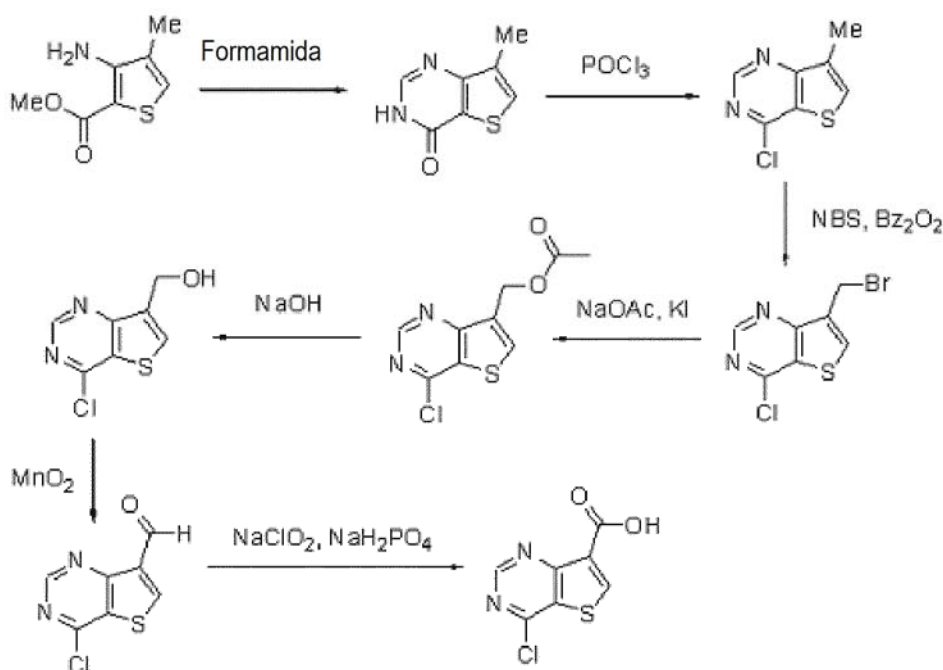


Se mezclaron N-(3,5-dimetoxifenil)-4-(metilsulfinil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida (2 mg, 0,005 mmol) y amoníaco isopropanol 2,0 M (0,8 ml) en un recipiente cerrado, que se agitó a 110 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,87 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 3,78 (s, 6H).

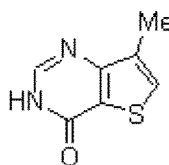
El compuesto del ejemplo 107 se sintetizó como se muestra en el esquema de reacción 7:

[Esquema de reacción 7]



15 Ejemplo 107

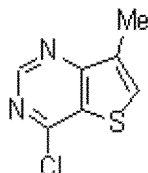
a. 7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona



Se disolvió 3-amino-4-metilthiopen-2-carboxilato de metilo (3,0 g) (Aldrich, n.º de catálogo 546658) en formamida (5 ml), se agitó a 200 °C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. Se le añadió agua (50 ml), que se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La solución resultante se filtró y el sólido así obtenido se lavó con agua y se secó. El sólido se añadió a acetona/éter dietílico, que se agitó y se filtró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

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

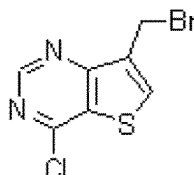
b. 4-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina



Se disolvió 7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (1,5 g) en oxiclورو de fósforo (10 ml) y se agitó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El concentrado resultante se añadió a una mezcla de diclorometano y a una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa se extrajo cuatro veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sódico de color blanco cremoso.

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

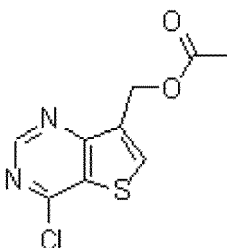
10 c. 7-(bromometil)-4-clorotieno[3,2-d]pirimidina



15 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 tetracloruro de carbono (100 ml). Se le añadió peróxido de benzoilo (1,0 g, 80 % de pureza) y se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra con un lecho de tierra de diatomeas y se concentra a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,15 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 4,93 (s, 2H).

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

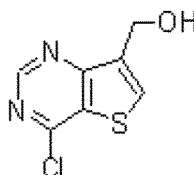


25 Se disolvió 7-(bromometil)-4-clorotieno[3,2-d]pirimidina (9,17 g, 33,0 mmol) en N,N-dimetil formamida (54 ml). Se le añadió acetato de sodio (27 g, 330 mmol) y yoduro potásico (10,96 g, 66,0 mmol) y se agitó a 35 °C durante 4 h. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, que se lavó cinco veces con agua y después con una solución saturada de tiosulfato sódico. La solución resultante se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color crema y blanco.

30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,06 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 2,06 (s, 3H).

35 e. (4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)metanol



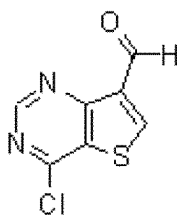
40 Se disolvió acetato de (4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)metilo (3,12 g, 12,06 mmol) en THF (240 ml) y se le añadió hidróxido sódico 1 N (100 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución salina, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

40

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 5,47 (t, 1H), 4,84 (d, 2H).

45

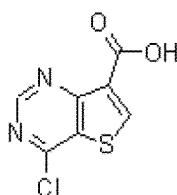
f. 4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-carbaldehído



5 Se disolvieron (4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)metanol (215 mg, 0,99 mmol) y óxido de manganeso (MnO_2 , 863 mg, 9,9 mmol, 10 equiv.) en cloroformo (10 ml), se agitó a 70 °C durante 2 h y se enfrió a temperatura ambiente. La solución resultante se filtró con un lecho de tierra de diatomeas y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

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

10 g. Ácido 4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico

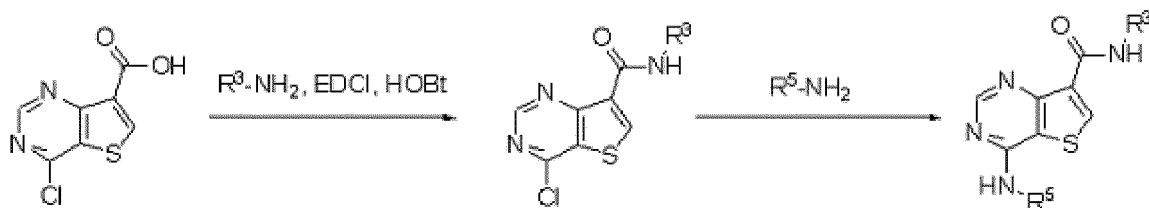


15 Se disolvió clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-carbaldehído (100 mg, 0,47 mmol) en dimetilsulfóxido (4,8 ml) y se enfrió a 10 °C. Se le añadió una solución de $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$ (170 mg, 1,07 mmol) disuelto en agua (0,6 ml), que se enfrió a 0 °C. Se le añadió lentamente una solución de $NaClO_2$ (170 mg, 1,88 mmol) disuelto en agua (0,6 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió agua (10 ml) a la reacción resultante, lo que provocó la generación de un sólido. El sólido generado se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se filtró, se lavó con agua y se secó a temperatura ambiente para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

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

25 Los compuestos de los ejemplos 108 a 136 se sintetizaron tal como se muestra en el esquema de reacción 8:

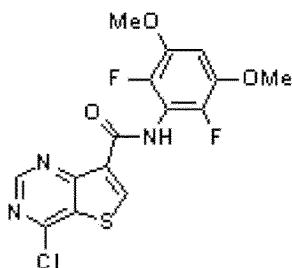
[Esquema de reacción 8]



30 en donde, R^3 y R^5 tienen el mismo significado que se define en la fórmula (I).

Ejemplo 108

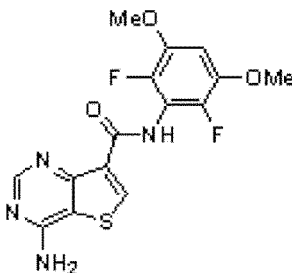
35 a. 4-cloro-N-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida



El ácido 4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico (23 mg, 0,10 mmol) preparado en la etapa g del ejemplo 107, 2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil amina (19 mg, 0,10 mmol) y HOBT (N-hidroxibenzotriazol, 13,5 mg, 0,10 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (2 ml) y se le añadió EDCI (57 mg, 0,30 mmol) a temperatura ambiente. Después de 15 h, se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución salina, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para obtener el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,69 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,84 (s, 6H).

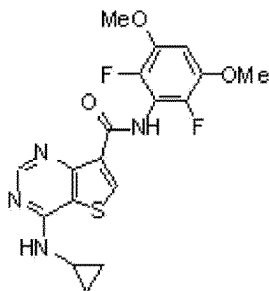
b. 4-amino-N-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)thieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida



Se mezclaron 4-cloro-N-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)thieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida (7 mg) y amoniaco isopropanol 2,0 M (2 ml) en un recipiente cerrado, que se agitó a 70 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El concentrado resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,33 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 3,89 (s, 6H).

c. 4-(ciclopropilamino)-N-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)thieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida



Se disolvieron 4-cloro-N-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)thieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida (5 mg, 0,013 mmol) y ciclopropilamina (10 μl) en isopropanol (2 ml) y se agitó a 110 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El concentrado resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

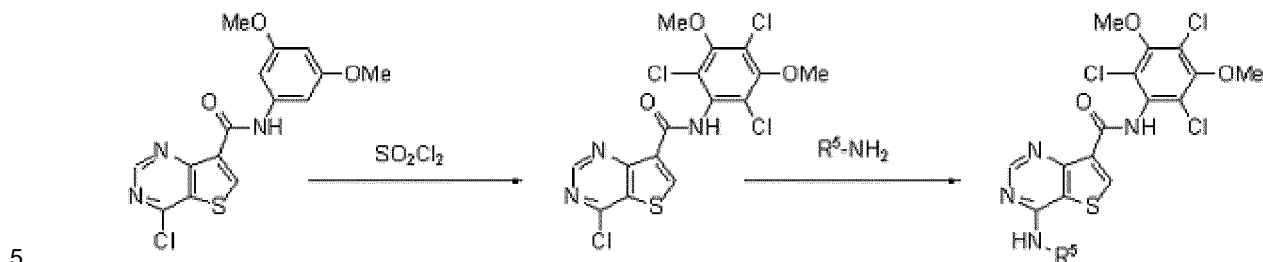
MS m/z [M+1] 407,14, 408,30.

Ejemplos 109 a 136

El procedimiento del ejemplo 108 se repitió usando cada uno de los correspondientes materiales de partida para obtener los respectivos compuestos de los títulos (Tabla 1).

Los compuestos de los ejemplos 137 a 147 se sintetizaron como se muestra en el esquema de reacción 9:

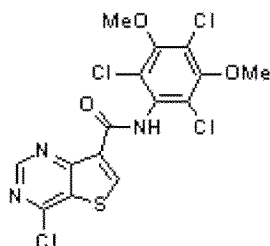
[Esquema de reacción 9]



en donde, R⁵ tiene los mismos significados que se definen en la fórmula (I).

Ejemplo 137: 4-cloro-N-(2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

10



15 La 4-cloro-N-(3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida (80 mg, 0,23 mmol) preparada en el ejemplo 119 se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y se le añadió cloruro de sulfurilo (0,2 M en diclorometano, 2,3 ml, 0,46 mmol) a 0 °C durante 30 min y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción para ajustar su pH a 8. La solución resultante se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución salina, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 40~20:1) para obtener el compuesto del título.

20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,85 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 3,88 (s, 6H).

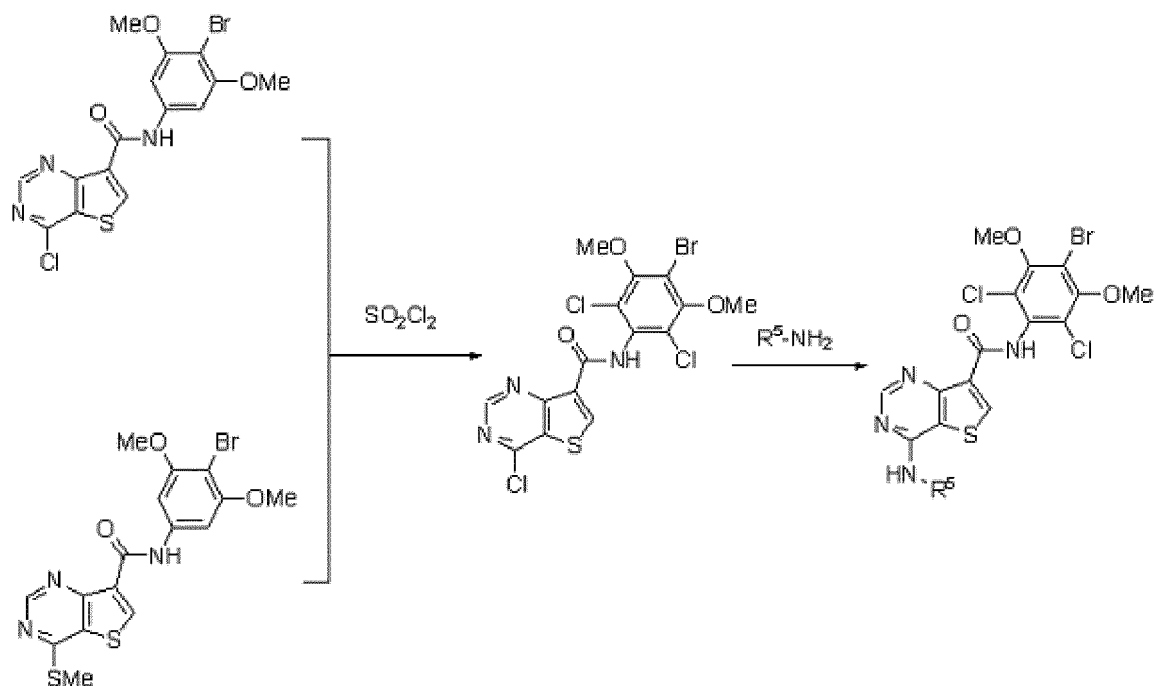
Ejemplos 138 a 147

25 Los procedimientos del ejemplo 137 y las etapas b y c del ejemplo 108 se repitieron usando cada uno de los correspondientes materiales de partida para obtener los respectivos compuestos de los títulos (Tabla 1).

Los compuestos de los ejemplos 148 a 165 se sintetizaron tal como se muestra en el esquema de reacción 10:

30

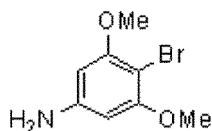
[Esquema de reacción 10]



en donde, R^5 tiene los mismos significados que se definen en la fórmula (I).

5 Ejemplo 148

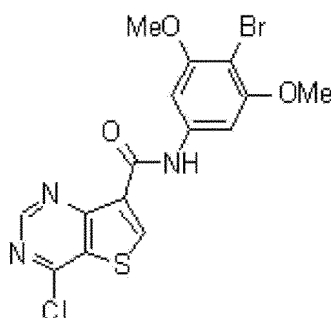
a. 4-bromo-3,5-dimetoxibenceno amina



10 Se disolvió 3,5-dimetoxianilina (5,00 g, 32,6 mmol) en diclorometano (50 ml) y se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se le añadió tribromuro de tetrabutilamonio (15,7 g, 32,6 mmol) disuelto en diclorometano (75 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h, que se añadió a una solución saturada de bicarbonato sódico. La solución resultante se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y una solución salina, respectivamente, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color crema y blanco.

15 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 5,95 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 3,70 (s, 6H).

20 b. N-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)-4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida



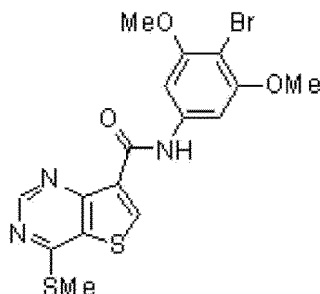
25 Se disolvieron ácido 4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico (0,88 g, 3,81 mmol), 4-bromo-3,5-dimetoxibenceno amina (0,74 g, 3,18 mmol) y HOBt (0,51 g, 3,81 mmol) en acetonitrilo (15 ml). Se le añadió EDCI (2,18 g, 11,45 mmol)

a temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. La solución resultante se filtró y el sólido así obtenido se secó para obtener el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,15 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 3,86 (s, 6H).

5

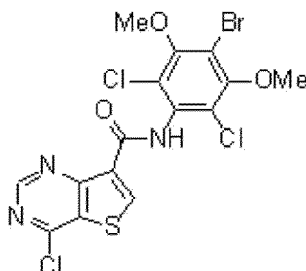
c. N-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)-4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida



10 Se repitió el procedimiento de la etapa a del ejemplo 108 salvo que se usó el ácido 4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico preparado en la etapa c del ejemplo 105 en lugar del ácido 4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico y se usó 4-bromo-3,5-dimetoxibenceno amina en lugar de 2,6-difluoro-3,5-dimetoxibenceno amina, para obtener el compuesto del título.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,36 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 3,87 (s, 6H), 2,80 (s, 3H).

d. N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida



20 Se disolvió N-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)-4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida (1,36 g, 3,81 mmol) en acetonitrilo (200 ml) y se le añadió cloruro de sulfurilo (0,2 M en diclorometano, 50 ml, 10,0 mmol) a 0 °C durante 30 min y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción para ajustar su pH a 8. La solución resultante se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución salina, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,84 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 3,86 (s, 6H); MS m/z [M+1] 496,01, 497,97, 499,96.

30 [Otro método] La N-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)-4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida (0,58 g, 1,32 mmol) preparada en la etapa c del ejemplo 148 se disolvió en acetonitrilo (50 ml) y se le añadió una mezcla de cloruro de sulfurilo (1,13 ml) y diclorometano (70 ml) a 0 °C durante 30 min y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción para ajustar su pH a 8. La solución resultante se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución salina, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

40

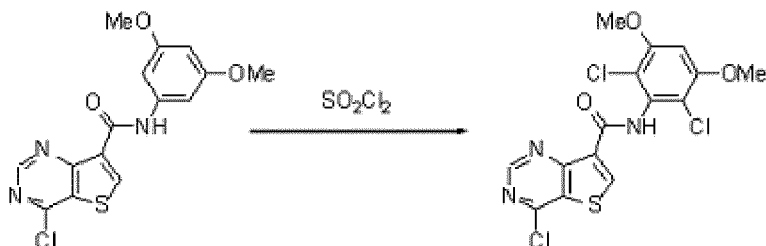
Ejemplos 149 a 165

Los procedimientos del ejemplo 148 y la etapa c del ejemplo 108 se repitieron usando cada uno de los correspondientes materiales de partida para obtener los respectivos compuestos de los títulos (Tabla 1).

45

El compuesto del ejemplo 166 se sintetizó como se muestra en el esquema de reacción 11:

[Esquema de reacción 11]

Ejemplo 166: 4-cloro-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

5 Se disolvió la 4-cloro-N-(3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida (80 mg, 0,23 mmol) preparada en el ejemplo 119 en acetonitrilo (10 ml) y se le añadió cloruro de sulfurilo (0,2 M en diclorometano, 2,3 ml, 0,46 mmol) a 0 °C durante 30 min y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción para ajustar su pH a 8. La solución resultante se extrajo con diclorometano.

10 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución salina, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 40~20:1) para obtener el compuesto del título.

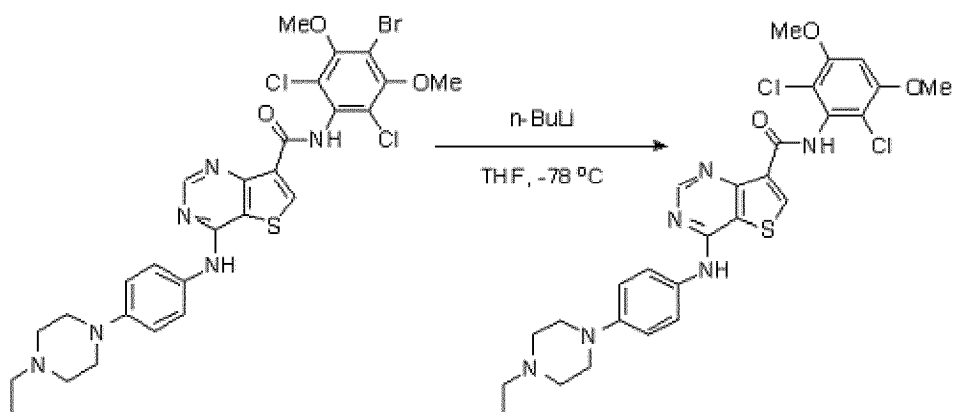
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,74 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,97 (s, 1H).

Ejemplos 167 a 172

20 Los procedimientos del ejemplo 166 y las etapas b y c del ejemplo 108 se repitieron usando cada uno de los correspondientes materiales de partida para obtener los respectivos compuestos de los títulos (Tabla 1).

El compuesto del ejemplo 173 se sintetizó como se muestra en el esquema de reacción 12:

[Esquema de reacción 12]

Ejemplo 173: N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

25 Se disolvió la N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida (56 mg, 0,084 mmol) preparada en el ejemplo 156 en THF (1 ml) y se enfrió a -78 °C. Se le añadió N-butillitio (1,6 M en hexano, 0,70 ml, 1,13 mmol) a -78 °C y se agitó durante 30 min. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción para terminar la reacción, que se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución salina, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH=10:1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

30

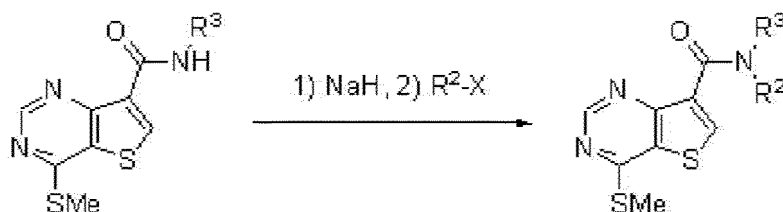
35

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,45 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 6,95 (s, 1H), 3,86 (s, 6H), 3,16 (m, 4H), 2,40 (m, 4H), 2,36 (c, 2H), 1,03 (t, 3H); MS m/z [M+1] 587,26, 589,15.

El compuesto del ejemplo 174 se sintetizó como se muestra en el esquema de reacción 13:

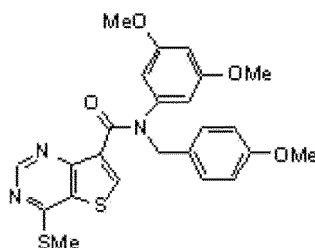
5

[Esquema de reacción 13]



10 en donde, R² y R³ tienen los mismos significados que se definen en la fórmula (I) y X es halógeno.

Ejemplo 174: N-(3,5-dimetoxifenil)-N-(4-metoxibencil)-4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida



15

Se disolvió la N-(3,5-dimetoxifenil)-4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida (30 mg, 0,083 mmol) preparada en la etapa a del ejemplo 106 en N,N-dimetilformamida (0,6 ml) y se le añadió hidróxido sódico (al 60 % en aceite mineral, 33 mg, 0,83 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 min, se añadieron yoduro de tetrabutilamonio (30 mg, 0,083 mmol) y cloruro de p-metoxibencilo (17 µl, 0,125 mmol) a la mezcla de reacción. Después de 6 h, se añadió agua a la mezcla de reacción para terminar la reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución salina, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco cremoso.

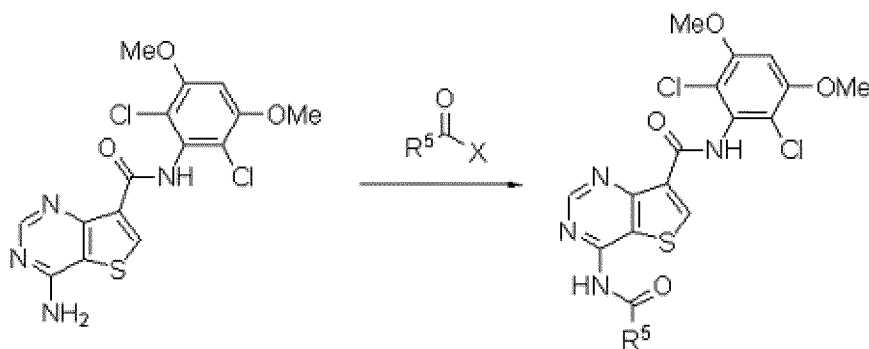
20

25 MS m/z [M+1] 482,05, 483,02.

Los compuestos de los ejemplos 175 a 177 se sintetizaron como se muestra en el esquema de reacción 14:

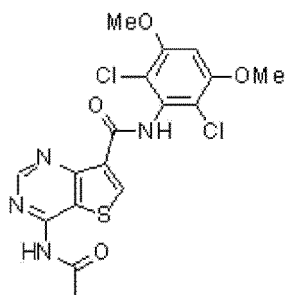
30

[Esquema de reacción 14]



en donde, R⁵ tiene los mismos significados que se definen en la fórmula (I).

35 Ejemplo 175: 4-acetamido-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida



5 La 4-amino-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida (10 mg, 0,025 mmol) preparada en el ejemplo 167 se disolvió en piridina (0,1 ml) y se le añadió ácido acético anhidro (15 μ l, 0,16 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h y se concentró a presión reducida. El concentrado resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,47 (a, 1H), 11,26 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,96 (s, 6H), 2,31 (s, 3h); MS m/z [M+1] 441,16, 443,16.

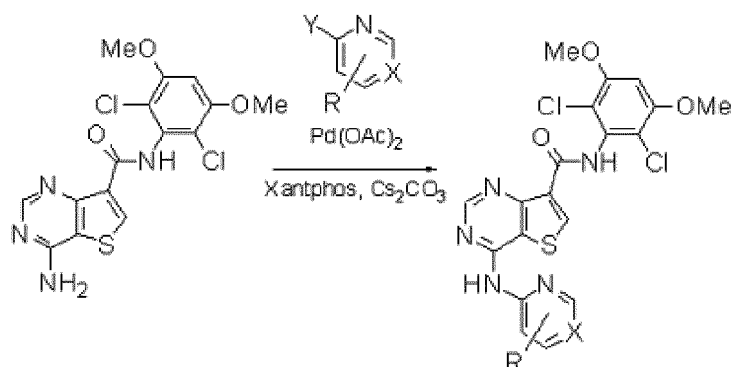
Ejemplos 176 y 177

15 El procedimiento del ejemplo 175 se repitió usando cada uno de los correspondientes materiales de partida para obtener los respectivos compuestos de los títulos (Tabla 1).

Los compuestos de los ejemplos 178 a 183 se sintetizaron como se muestra en el esquema de reacción 15:

[Esquema de reacción 15]

20



en donde, X es N o CH;

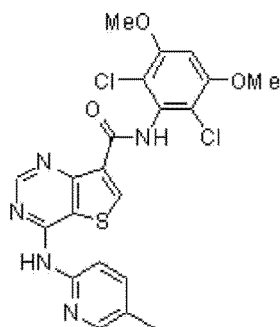
25 Y es halógeno;

R es H, halógeno, -CF₃, -NO₂, -CN, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, arilo C₃₋₁₄, heteroarilo C₂₋₁₃, heterocicloalquilo C₂₋₇, -(CH₂)_mNR⁸R⁹, -(CH₂)_mOR⁹, -(CH₂)_mC(O)OR⁹, -(CH₂)_nC(O)NR⁸R⁹, -(CH₂)_nNR⁸C(O)R⁹, -(CH₂)_mSR⁹, -(CH₂)_mS(O)R⁹ o -(CH₂)_mS(O)2R⁹; y

30

R⁸ y R⁹ tienen el mismo significado que se define en la fórmula (I).

Ejemplo 178: N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-metilpiridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida



La 4-amino-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida (10 mg, 0,025 mmol) preparada en el ejemplo 167, 2-bromo-5-metilpiridina (6,5 mg, 0,038 mmol), Pd(OAc)₂ (0,6 mg, 0,003 mmol), Xantphos (2,9 mg, 0,005 mmol) y Cs₂CO₃ (16 mg, 0,05 mmol) se disolvieron en dioxano (1 ml) y se agitó a 120 °C durante 1,5 h. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución salina, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

MS m/z [M+1] 490,23, 492,23.

Ejemplos 179 a 183

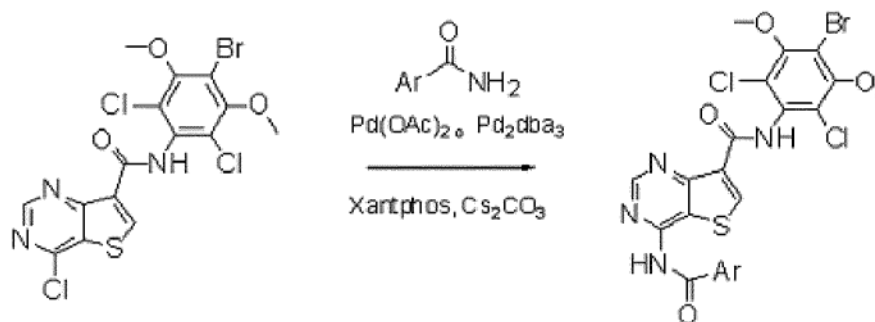
El procedimiento del ejemplo 178 se repitió usando cada uno de los correspondientes materiales de partida para obtener los respectivos compuestos de los títulos (Tabla 1).

Ejemplos 184 a 202

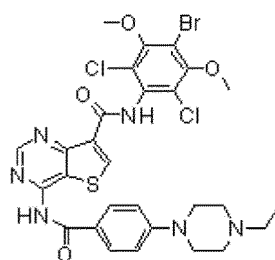
Los procedimientos de las etapas b y c del ejemplo 108 y el ejemplo 173 se repitieron usando el compuesto preparado en la etapa d del ejemplo 148 como material de partida para obtener los respectivos compuestos de los títulos (Tabla 1).

Los compuestos de los ejemplos 203 a 206 se sintetizaron como se muestra en el esquema de reacción 16:

[Esquema de reacción 16]



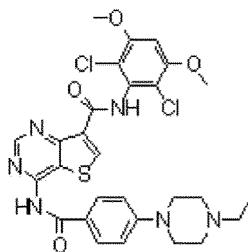
Ejemplo 203: N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)benzamido)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida



La N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida (100 mg, 0,20 mmol) preparada en la etapa d del ejemplo 148, 4-(4-etilpiperazin-1-il)benzamida (49 mg, 0,21 mmol), Pd₂dba₃ (8,2 mg, 0,008 mmol), Xantphos (14 mg, 0,024 mmol) y Cs₂CO₃ (91 mg, 0,28 mmol) se disolvieron en dioxano (3 ml) y se agitó a 120 °C durante 2,5 h. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución salina, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 20~10:1) para obtener el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,57 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 3,86 (s, 6H), 3,35 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 2,36 (c, 2H), 1,04 (t, 3H); MS m/z [M+1] 693,27, 695,26.

Ejemplo 204: N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)benzamido)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida



El procedimiento del ejemplo 203 se repitió salvo que se usó la 4-cloro-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida preparada en el ejemplo 166 en vez de N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida, para obtener el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,65 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,09 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,98 (s, 1H), 3,97 (s, 6H), 3,35 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 2,36 (c, 2H), 1,04 (t, 3H); MS m/z [M+1] 615,14.

Ejemplos 205 y 206

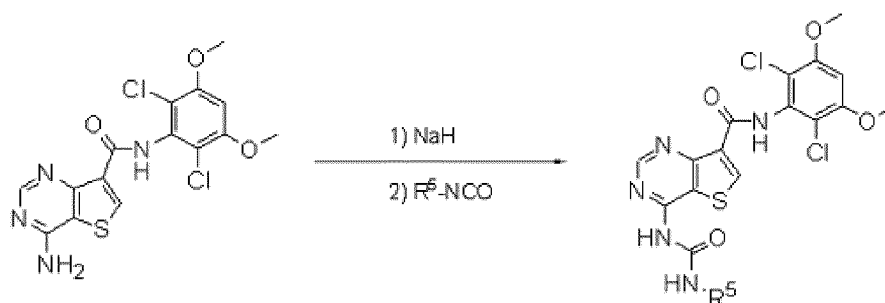
El procedimiento del ejemplo 203 se repitió usando cada uno de los correspondientes materiales de partida para obtener los respectivos compuestos de los títulos (Tabla 1).

Ejemplos 207 a 214

El procedimiento del ejemplo 178 se repitió usando el compuesto preparado en el ejemplo 148, 149, 166 o 167 como material de partida para obtener los respectivos compuestos de los títulos (Tabla 1).

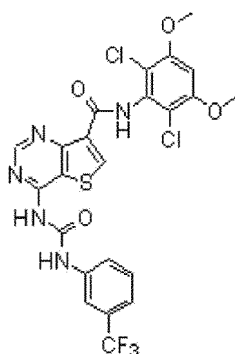
El compuesto del ejemplo 215 se sintetizó como se muestra en el esquema de reacción 17:

[Esquema de reacción 17]



en donde, R⁵ tiene los mismos significados que se definen en la fórmula (I).

Ejemplo 215: N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida



La 4-amino-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida (20 mg, 0,05 mmol) preparada en el ejemplo 167 se disolvió en N,N-dimetil formamida y se le añadió hidróxido sódico (al 60% en aceite mineral, 4 mg, 0,10 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 min, se añadió isocianato de trifluoro-m-tolilo (7 μ l, 0,05 mmol) a la mezcla de reacción y, después de 2 h, se le añadió una solución saturada de cloruro de amonio, que se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La solución resultante se filtró y el sólido así obtenido se lavó con agua. El sólido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 100-20:1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco cremoso.

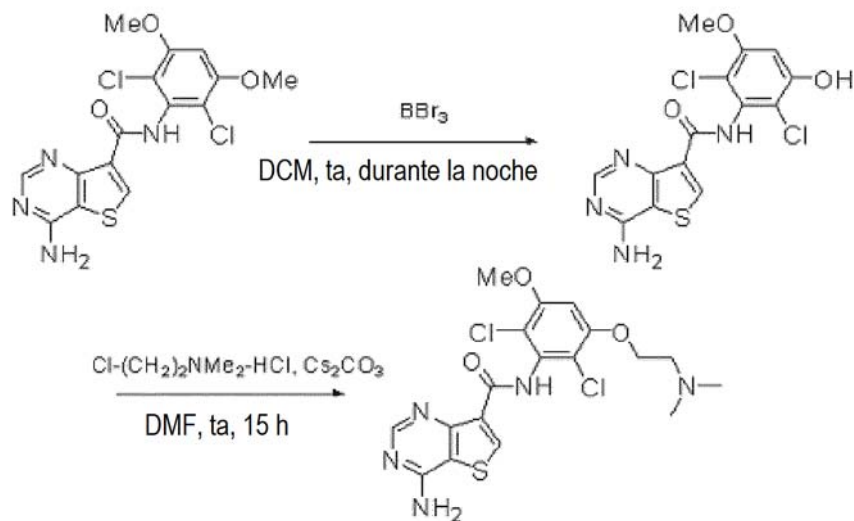
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,24 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,96 (s, 6H); MS m/z [M+1] 586,09, 588,11.

Ejemplo 216

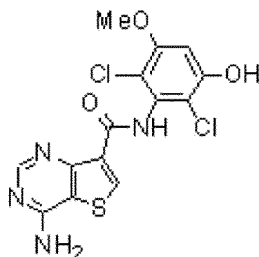
El procedimiento del ejemplo 215 se repitió usando el correspondiente material de partida para obtener el compuesto del título (Tabla 1).

Los compuestos de los ejemplos 217 y 219 se sintetizaron como se muestra en el esquema de reacción 18:

[Esquema de reacción 18]



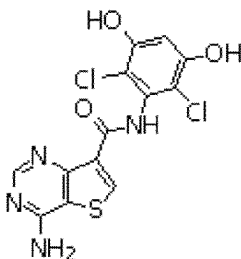
Ejemplo 217: 4-amino-N-(2,6-dicloro-3-hidroxi-5-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida



La 4-amino-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida (200 mg, 0,5 mmol) preparada en el ejemplo 167 se disolvió en diclorometano (3 ml) y se le añadió BBr₃ (95 µl, 1,0 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, que se añadió a una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución salina, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 20~10:1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco cremoso.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,40 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 3,83 (s, 3H); MS m/z [M+1] 385,10, 387,10.

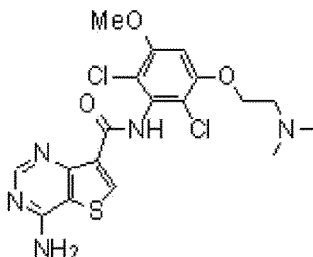
Ejemplo 218: 4-amino-N-(2,6-dicloro-3,5-dihidroxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida



La 4-amino-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida (200 mg, 0,5 mmol) preparada en el ejemplo 167 se disolvió en diclorometano (3 ml) y se le añadió BBr₃ (95 µl, 1,0 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, que se añadió a una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución salina, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 20~10:1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco cremoso.

MS m/z [M+1] 371,09, 373,03.

Ejemplo 219: 4-amino-N-(2,6-dicloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida



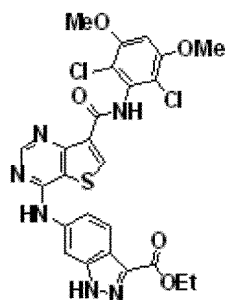
La 4-amino-N-(2,6-dicloro-3-hidroxi-5-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida (15 mg, 0,039 mmol) preparada en el ejemplo 217 y Cs₂CO₃ (127 mg, 0,39 mmol) se disolvieron en N,N-dimetil formamida (0,1 ml) y se le añadió clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletano amina (28 mg, 0,195 mmol) a temperatura ambiente. Después de 15 h, se añadió agua a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución salina, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó por cromatografía (TLC prep., DCM:MeOH = 20:1, 1 % de amoníaco 7,0 M, disolvente: MeOH) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco cremoso.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,45 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,68 (m, 2H), 2,66 (s, 6H); MS m/z [M+1] 456,10, 458,10.

Ejemplos 220 a 231

El procedimiento del ejemplo 178 se repitió usando el compuesto preparado en el ejemplo 148, 149, 166 o 167 como material de partida para obtener los respectivos compuestos de los títulos (Tabla 1).

Ejemplo 232: 6-(7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilcarbamoil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



La 4-amino-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida (30 mg, 0,075 mmol) preparada en el ejemplo 167, 6-bromo-1H-indazol-1,3-dicarboxilato de 1-t-butil 3-etilo (28 mg, 0,075 mmol), Pd₂dba₃ (6,9 mg, 0,0075 mmol), Xantphos (8,7 mg, 0,015 mmol) y Cs₂CO₃ (49 mg, 0,15 mmol) se disolvieron en dioxano (2 ml) y se agitó a 120 °C durante 6 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución salina, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para obtener el compuesto del título (9,5 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,37 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,39 (c, 2H), 1,38 (t, 3H); MS m/z [M+1] 586,99, 588,97.

Ejemplos 236 a 304

El procedimiento del ejemplo 106, 108, 173 o 178 se repitió usando cada uno de los correspondientes materiales de partida para obtener los respectivos compuestos de los títulos (Tabla 1).

Los datos sobre las estructuras, RMN y/o masas de los compuestos preparados en los ejemplos 1 a 304 se muestran en la tabla 1.

<Tabla 1>

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
1		3-((4-(2-hidroxiethylamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)-4-metil benzoato de etilo	382,59	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)
2		3-((4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)-4-metil benzoato de etilo	378,60	8,54 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,32 (c, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,32 (t, 3H), 0,78 (m, 2H), 0,65 (m, 2H).

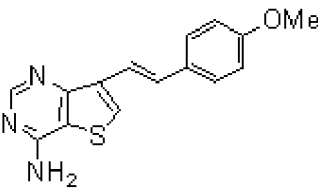
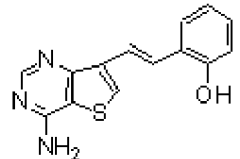
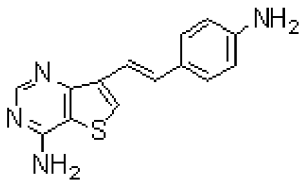
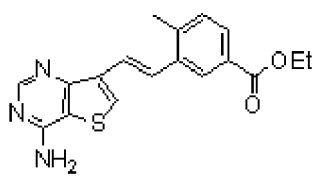
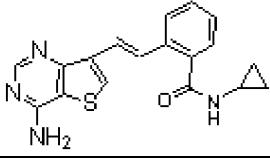
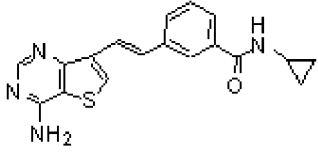
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
3		4-metil-3-((4-(3,4,5-trimetoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etinil)benzoato de etilo	504,82	9,80 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,18 (s, 2H), 4,32 (c, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,32 (t, 3H).
4		3-((4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etinil)-4-metil benzoato de etilo	526,89	9,68 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,03 (d, 2H), 4,32 (c, 2H), 3,13 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 2,38 (c, 2H), 1,32 (t, 3H), 1,03 (t, 3H)
5		4-metil-3-((4-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etinil)benzoato de etilo	499,80	9,70 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,52 (m, 3H), 6,98 (d, 2H), 4,32 (c, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,10 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 1,33 (t, 3H)
6		N-ciclopropil-7-((3,5-dimetoxifenil)etinil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	352,50	8,67 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 3,79 (s, 6H), 3,07 (m, 1H), 0,87 (m, 2H), 0,70 (m, 2H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
7		7-((4-bromo-3,5-dimetoxifenil)etnil)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	430,36	8,62 (a, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,90 (s, 6H), 3,00 (m, 1H), 0,81 (m, 2H), 0,66 (m, 2H)
8		7-((4-bromo-2-cloro-3,5-dimetoxifenil)etnil)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	464,47	8,54 (s, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,00 (m, 1H), 0,82 (m, 2H), 0,66 (m, 2H)
9		7-((4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)etnil)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	498,44	8,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 3,86 (s, 6H), 3,00 (m, 1H), 0,81 (m, 2H), 0,66 (m, 2H)
10		7-((2-cloro-3,5-dimetoxifenil)etnil)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	386,57	8,53 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 2,99 (m, 1H), 0,81 (m, 2H), 0,65 (m, 2H)
11		7-(4-bromo-3,5-dimetoxiestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	392,0 393,99	8,48 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,45 (d, 1H), 6,93 (s, 2H), 3,90 (s, 6H)
12		(E)-7-estiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	254,21	8,48 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,46 (s, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,37 (t, 2H), 7,28 (t, 1H)

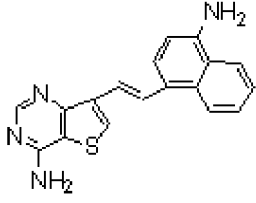
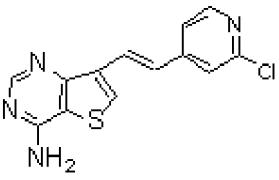
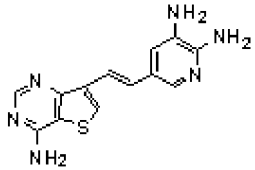
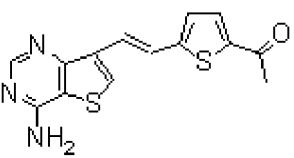
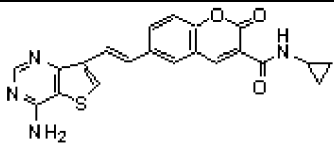
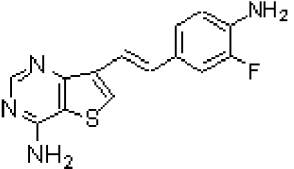
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
13		(E)-7-(4-metoxiestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	284,27	8,46 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,47 (s, 2H), 7,33 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 3,78 (s, 3H)
14		(E)-2-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)fenol	270,23	9,75 (a, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,07 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,82 (t, 1H)
15		(E)-7-(4-aminoestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	269,22	8,43 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,55 (d, 2H), 5,31 (s, 2H)
16		3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilbenzoato de (E)-etilo	340,28	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),
17		(E)-2-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-ciclopropilbenzamida	337,30	-
18		(E)-3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-ciclopropilbenzamida	337,30	8,55 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,52 (s, 2H), 7,45 (t, 1H), 2,87 (m, 1H), 0,70 (m, 2H), 0,60 (m, 2H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
19		(E)-4-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-ciclopropilbenzamida	337,82	8,50 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 2,84 (m, 1H), 0,69 (m, 2H), 0,59 (m, 2H)
20		(E)-3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	351,33	8,51 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 0,71 (m, 2H), 0,60 (m, 2H)
21		(E)-7-(4-nitroestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	299,24	8,48 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,35 (d, 2H), 8,22 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,45 (s, 2H)
22		(E)-2-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-fluorofenol	288,19	9,75 (a, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,84 (d, 1H)
23		(E)-7-(4-amino-2-fluoroestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	287,18	-

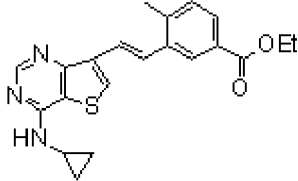
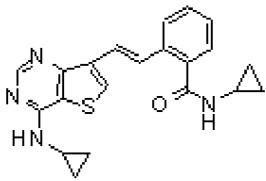
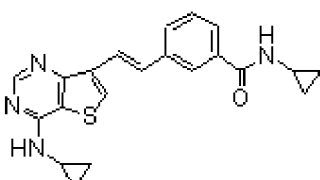
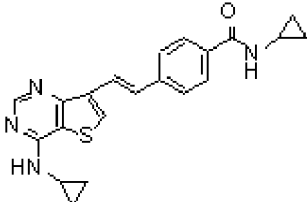
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
24		(E)-7-(2-(4-aminonaftalen-1-il)vinil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	319,29	8,55 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,00 (s, 2H)
25		(E)-7-(2-(2-cloropiridin-4-il)vinil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	289,21	8,49 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,56 (s, 2H)
26		(E)-5-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)piridin-2,3-diamina	285,21	-
27		(E)-1-(5-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)tiofen-2-il)etanona	302,31	8,46 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,35 (d, 1H), 2,51 (s, 3H)
28		(E)-6-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-ciclopropil-2-oxo-2H-cromen-3-carboxamida	405,34	-
29		(E)-7-(4-amino-3-fluoroestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	287,25	8,45 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 5,36 (a, 2H)

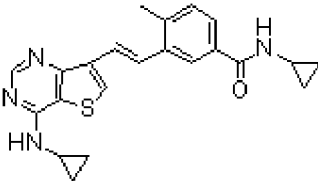
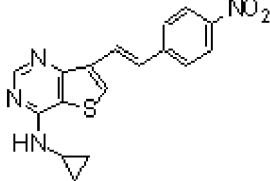
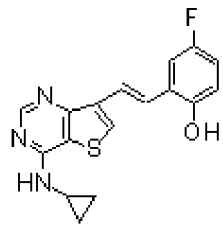
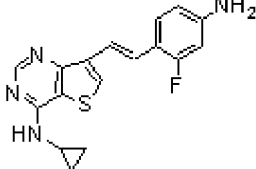
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
30		(E)-7-(2-metil-5-nitroestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	313,25	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)
31		(E)-N-ciclopropil-7-estiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	294,28	8,62 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 2,98 (m, 1H), 0,80 (m, 2H), 0,66 (m, 2H)
32		(E)-N-ciclopropil-7-(4-metoxiestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	324,33	8,55 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,98 (m, 1H), 0,80 (m, 2H), 0,65 (m, 2H)
33		(E)-2-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)fenol	310,30	9,74 (a, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 2,98 (m, 1H), 0,80 (m, 2H), 0,65 (m, 2H)
34		(E)-7-(4-aminoestiril)-N-ciclopropil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	309,32	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)

(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
35		3-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metil benzoato de (E)-etilo	380,40	8,57 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 4,34 (c, 2H), 3,00 (m, 1H), 1,34 (t, 3H), 0,80 (m, 2H), 0,66 (m, 2H)
36		(E)-N-ciclopropil-2-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamida	377,36	8,53 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,31 (t, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 0,80 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 0,63 (m, 2H), 0,56 (m, 2H)
37		(E)-N-ciclopropil-3-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamida	377,36	8,57 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 0,80 (m, 2H), 0,71 (m, 2H), 0,65 (m, 2H), 0,60 (m, 2H)
38		(E)-N-ciclopropil-4-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamida	377,36	-

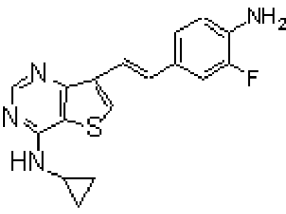
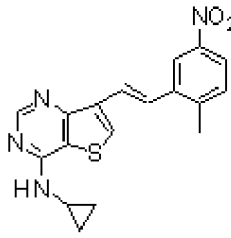
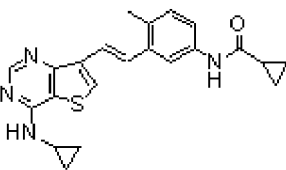
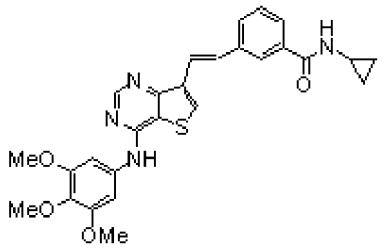
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
39		(E)-N-ciclopropil-3-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilbenzamida	391,40	8,57 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 0,81 (m, 2H), 0,71 (m, 2H), 0,65 (m, 2H), 0,60 (m, 2H)
40		(E)-N-ciclopropil-7-(4-nitroestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	-	8,58 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,36 (d, 2H), 8,22 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,07 (d, 2H), 7,85 (d, 1H), 3,00 (m, 1H), 0,81 (m, 2H), 0,65 (m, 2H)
41		(E)-2-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-fluorofenol	328,26	9,75 (a, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 2,98 (m, 1H), 0,80 (m, 2H), 0,65 (m, 2H)
42		(E)-7-(4-amino-2-fluoroestiril)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	327,25	-

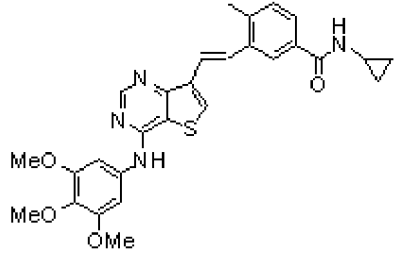
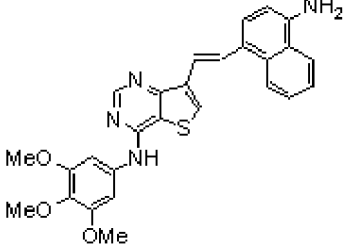
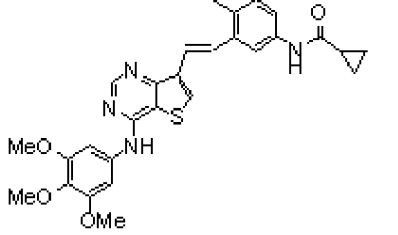
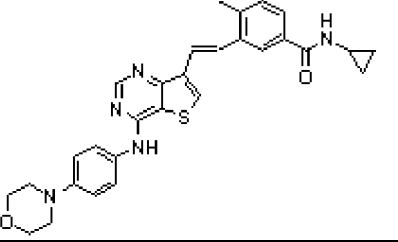
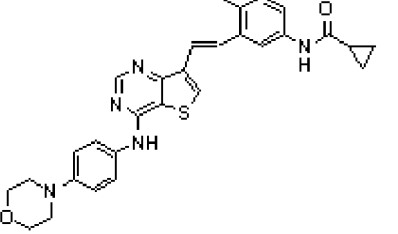
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
43		(E)-7-(2-(4-aminonaftalen-1-il)vinil)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	359,29	8,59 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,00 (s, 2H), 3,00 (m, 1H), 0,81 (m, 2H), 0,66 (m, 2H)
44		(E)-7-(2-(2-cloropiridin-4-il)vinil)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	329,27	-
45		(E)-7-(2-(1H-pirazol-4-il)vinil)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	284,27	8,64 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,88 (a, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 2,98 (m, 1H), 0,80 (m, 2H), 0,63 (m, 2H)
46		(E)-5-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)piridin-2,3-diamina	325,26	-
47		(E)-1-(5-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)tiofen-2-il)etanona	342,30	-
48		(E)-N-ciclopropil-6-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-2-oxo-2H-cromen-3-carboxamida	445,34	-

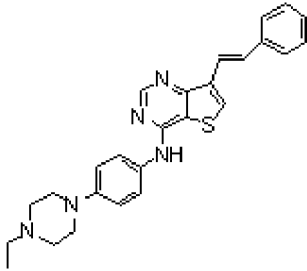
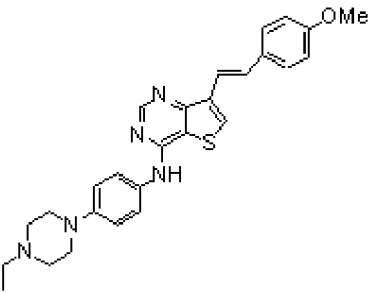
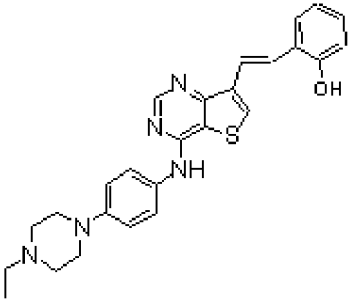
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
49		(E)-7-(4-amino-3-fluoroestiril)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	327,26	8,54 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 5,36 (a, 2H), 2,98 (m, 1H), 0,79 (m, 2H), 0,65 (m, 2H)
50		(E)-N-ciclopropil-7-(2-metil-5-nitroestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	353,28	8,58 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 0,80 (m, 2H), 0,64 (m, 2H)
51		(E)-N-(3-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilfenil)ciclopropanocarboxamida	391,35	10,17 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,75 (m, 1H), 0,80 (m, 6H), 0,64 (m, 2H)
52		(E)-N-ciclopropil-3-(2-(4-(3,4,5-trimetoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamida	503,59	9,71 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,21 (s, 2H), 3,78 (s, 6H), 3,66 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 0,70 (m, 2H), 0,60 (m, 2H)

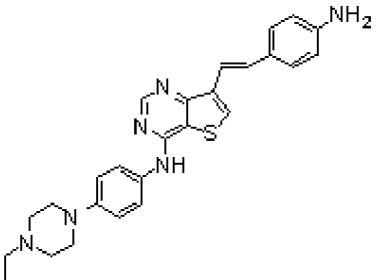
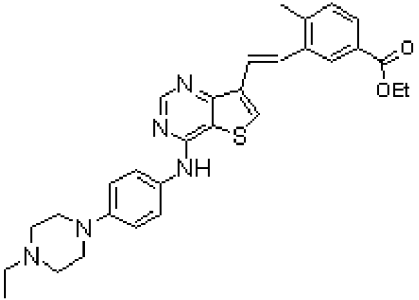
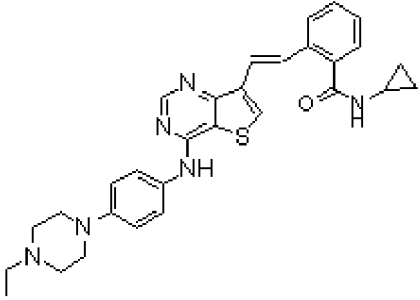
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
53		(E)-N-ciclopropil-4-metil-3-(2-(4-(3,4,5-trimetoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamida	517,62	9,66 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,20 (s, 2H), 3,78 (s, 6H), 3,65 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 0,70 (m, 2H), 0,59 (m, 2H)
54		(E)-7-(2-(4-aminonaftalen-1-il)vinil)-N-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	485,57	-
55		(E)-N-(4-metil-3-(2-(4-(3,4,5-trimetoxifenilamino)thieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)fenil)ciclopropanocarboxamida	517,63	-
56		(E)-N-ciclopropil-4-metil-3-(2-(4-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamida	512,65	-
57		(E)-N-(4-metil-3-(2-(4-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)fenil)ciclopropanocarboxamida	512,64	-

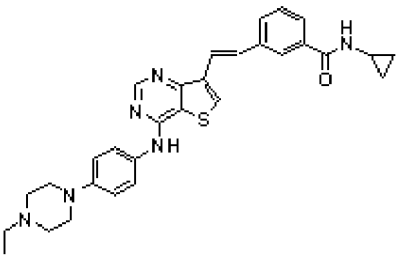
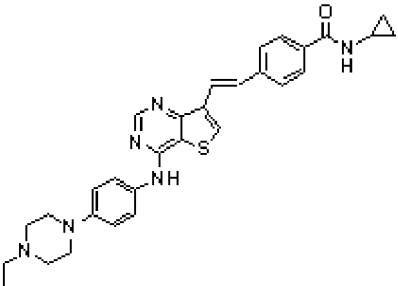
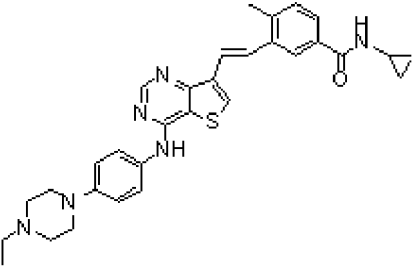
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
58		(E)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-7-estirilieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	442,47	9,54 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,38 (t, 2H), 7,27 (t, 1H), 6,94 (d, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,35 (c, 2H), 2,50 (m, 4H), 1,02 (t, 3H)
59		(E)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-7-(4-metoxiestiril)ieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	472,49	9,51 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,12 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 2,35 (c, 2H), 1,02 (t, 3H)
60		(E)-2-(2-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)ieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)fenol	458,47	9,50 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,81 (t, 1H), 3,12 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 2,35 (c, 2H), 1,02 (t, 3H)

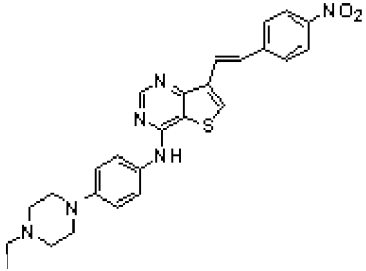
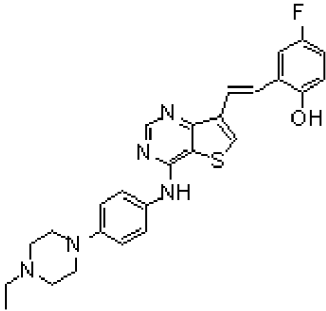
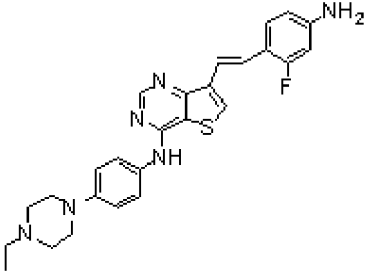
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
61		(E)-7-(4-aminoestiril)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	457,50	9,47 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,56 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,36 (c, 2H), 2,50 (m, 4H), 1,02 (t, 3H)
62		3-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metil benzoato de (E)-etilo	528,57	9,55 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 4,33 (c, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 2,35 (c, 2H), 1,33 (t, 3H), 1,02 (t, 3H)
63		(E)-N-ciclopropil-2-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamida	525,58	9,57 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,31 (t, 1H), 6,94 (d, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,87 (m, 1H), 2,50 (m, 4H), 2,34 (c, 2H), 1,02 (t, 3H), 0,68 (m, 2H), 0,61 (m, 2H)

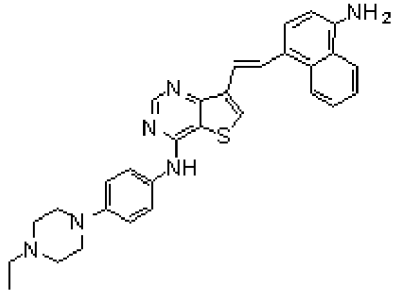
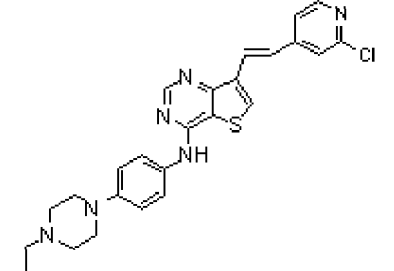
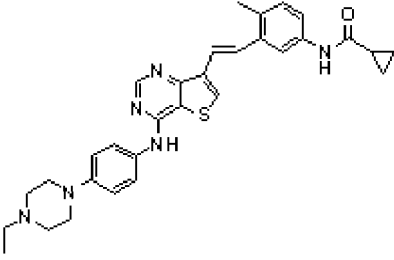
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
64		(E)-N-ciclopropil-3-(2-(4-(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamida	525,58	9,55 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,87 (m, 1H), 2,50 (m, 4H), 2,35 (c, 2H), 1,02 (t, 3H), 0,69 (m, 2H), 0,59 (m, 2H)
65		(E)-N-ciclopropil-4-(2-(4-(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamida	525,58	9,55 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,85 (m, 1H), 2,50 (m, 4H), 2,35 (c, 2H), 1,02 (t, 3H), 0,68 (m, 2H), 0,58 (m, 2H)
66		(E)-N-ciclopropil-3-(2-(4-(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilbenzamida	539,59	9,55 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,85 (m, 1H), 2,50 (m, 4H), 2,37 (c, 2H), 1,02 (t, 3H), 0,68 (m, 2H), 0,59 (m, 2H)

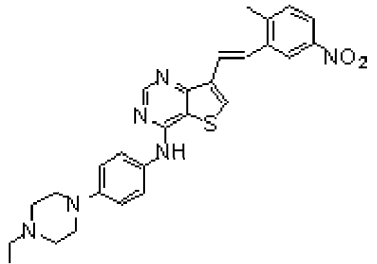
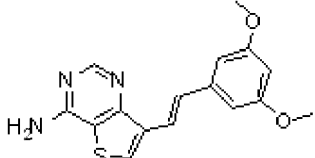
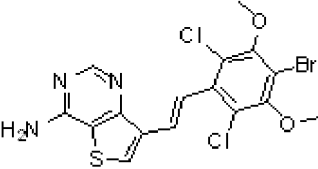
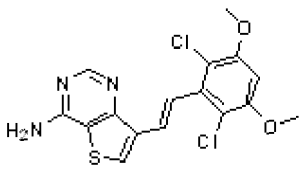
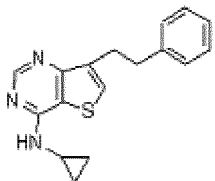
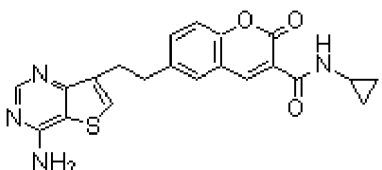
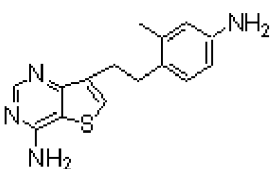
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
67		(E)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-7-(4-nitroestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	487,46	9,60 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,34 (d, 2H), 8,07 (d, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 2,37 (c, 2H), 1,02 (t, 3H)
68		(E)-2-(2-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-fluorofenol	476,51	9,76 (a, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 3,12 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 2,36 (c, 2H), 1,03 (t, 3H)
69		(E)-7-(4-amino-2-fluoroestiril)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	475,51	9,45 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,41 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 2,36 (c, 2H), 1,03 (t, 3H)

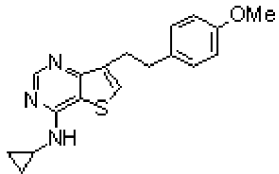
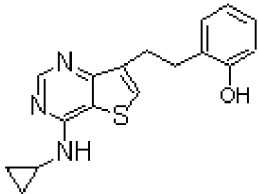
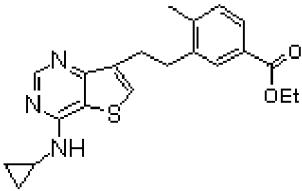
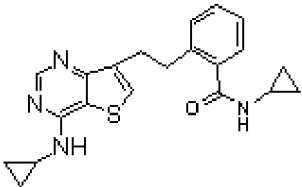
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
70		(E)-7-(2-(4-aminonaftalen-1-il)vinil)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	507,58	9,50 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,74 (d, 1H), 5,99 (s, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 2,36 (c, 2H), 1,03 (t, 3H)
71		(E)-7-(2-(2-cloropiridin-4-il)vinil)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	477,48	-
72		(E)-N-(3-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilfenil)ciclopropanocarboxamida	539,66	10,17 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 2,36 (c, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,03 (t, 3H), 0,80 (m, 2H), 0,77 (m, 2H)

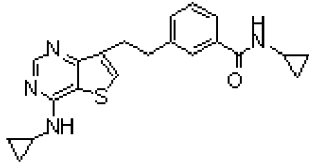
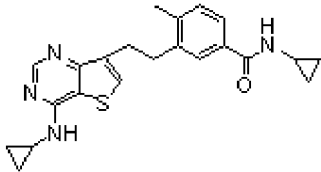
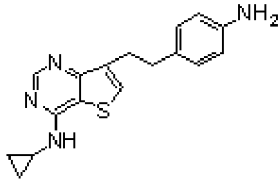
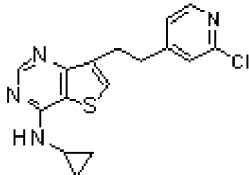
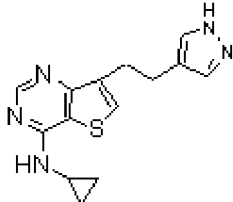
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
73		(E)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-7-(2-metil-5-nitroestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	501,53	9,54 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,50 (m, 4H), 2,36 (c, 2H), 1,03 (t, 3H)
74		7-(3,5-dimetoxiestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	314,06 315,07	8,47 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,44 (d, 1H), 6,72 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 3,78 (s, 6H), 8,55 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,30 (d, 1H), 3,84 (s, 6H)
75		7-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxiestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	M+Na 482,16 483,09	8,45 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,23 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,93 (s, 6H)
76		7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxiestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	382,00 383,98	8,45 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,23 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,93 (s, 6H)
77		7-fenetiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	56,22	-
78		6-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-N-ciclopropil-2-oxo-2H-cromen-3-carboxamida	407,40	-
79		7-(4-amino-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	285,30	-

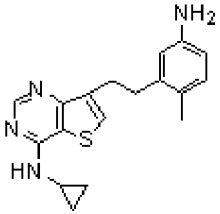
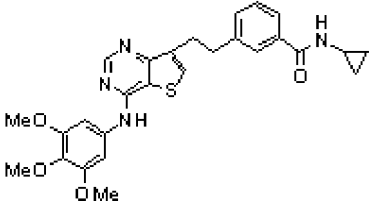
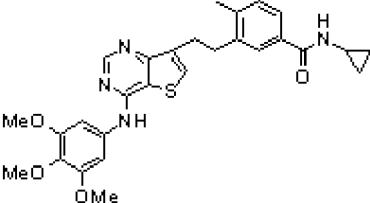
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
80		N-ciclopropil-7-(4-metoxifenil)thieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	326,36	8,46 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,92 (t, 2H), 0,78 (m, 2H), 0,62 (m, 2H)
81		2-(2-(4-(ciclopropilamino)thieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)fenol	312,29	9,37 (a, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,68 (t, 1H), 3,03 (t, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,92 (t, 2H), 0,78 (m, 2H), 0,62 (m, 2H)
82		3-(2-(4-(ciclopropilamino)thieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-4-metil benzoato de etilo	382,53	8,50 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68 (d, 4,26 (m,2H), 3,02 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,34 (m, 1H), 1,29 (t, 3H), 0,79 (d, 2H), 0,62 (d, 2H)
83		N-ciclopropil-2-(2-(4-(ciclopropilamino)thieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzamida	379,54	-

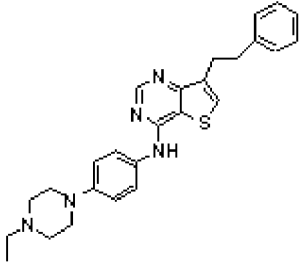
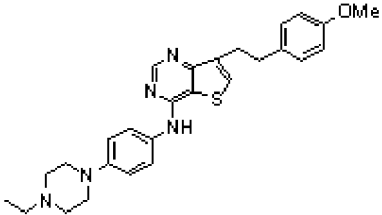
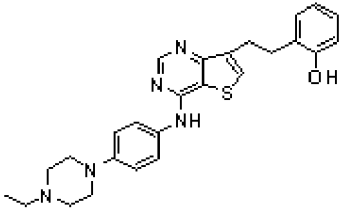
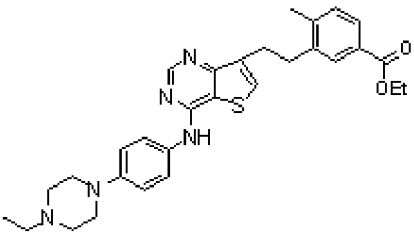
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
84		N-ciclopropil-3-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzamida	379,44	8,59 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,61 (t, 1H), 7,35 (s, 2H), 3,08 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 0,79 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 0,62 (m, 2H), 0,57 (m, 2H)
85		N-ciclopropil-3-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-4-metilbenzamida	393,50	8,50 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 2,98 (m, 5H), 2,82 (m, 1H), 0,79 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 0,55 (m, 2H), 0,44 (m, 2H)
86		7-(4-aminofenil)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	311,34	8,52 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,56 (d, 2H), 4,98 (s, 2H), 2,98 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 0,77 (m, 2H), 0,62 (m, 2H)
87		7-(2-(2-cloropiridin-4-il)etil)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	331,41	-
88		7-(2-(1H-pirazol-4-il)etil)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	286,45	-

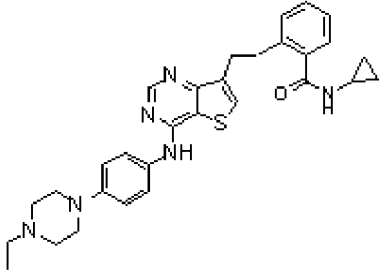
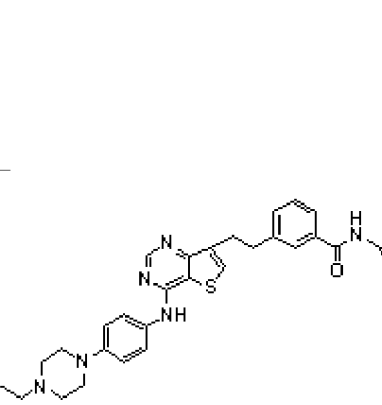
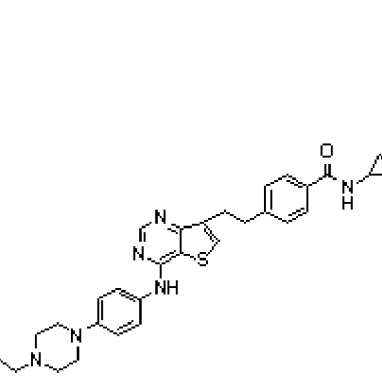
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
89		7-(5-amino-2-metilfenetil)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	325,49	8,50 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,32 (d, 1H), 4,74 (s, 2H), 2,96 (m, 4H), 2,77 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 0,80 (m, 2H), 0,63 (m, 2H)
90		N-ciclopropil-3-(2-(4-(3,4,5-trimetoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzamida	505,60	9,55 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,20 (s, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,61 (s, 3H), 3,11 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 0,67 (m, 2H), 0,55 (m, 2H)
91		N-ciclopropil-4-metil-3-(2-(4-(3,4,5-trimetoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzamida	519,72	9,56 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,20 (s, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,63 (s, 3H), 3,06 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 0,67 (m, 2H), 0,55 (m, 2H)

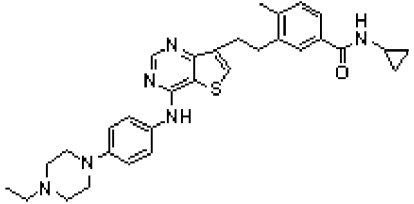
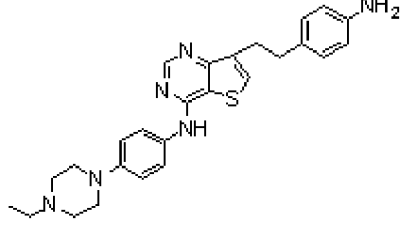
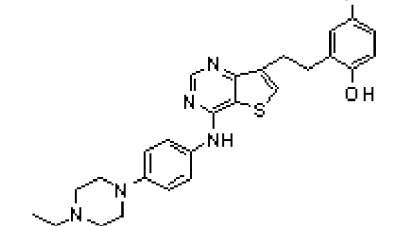
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
92		N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-7-fenetiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	444,63	9,43 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,24 (t, 2H), 7,18 (t, 1H), 6,93 (d, 2H), 3,12 (m, 4H), 3,07 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,36 (c, 2H), 1,03 (t, 3H)
93		N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-7-(4-metoxifenetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	474,66	9,42 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,29 (m, 4H), 3,12 (m, 4H), 3,05 (t, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,37 (c, 2H), 1,02 (t, 3H)
94		2-(2-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)fenol	460,49	-
95		3-(2-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-4-metil benzoato de etilo	530,59	9,41 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 4,26 (c, 2H), 3,13 (m, 4H), 3,03 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,37 (c, 2H), 1,30 (t, 3H), 1,03 (t, 3H)

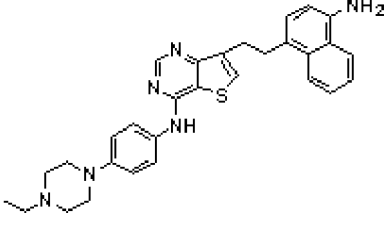
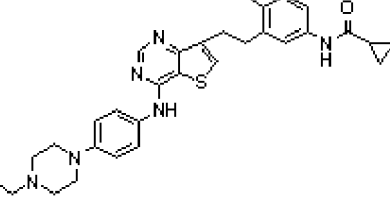
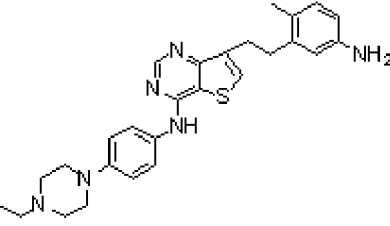
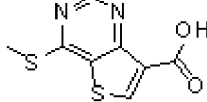
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
96		N-ciclopropil-2-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzamida	527,71	-
97		N-ciclopropil-3-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzamida	527,72	9,44 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 3,12 (m, 4H), 3,07 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,50 (m, 4H), 2,37 (c, 2H), 1,03 (t, 3H), 0,68 (m, 2H), 0,57 (m, 2H)
98		N-ciclopropil-4-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzamida	527,61	9,43 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 3,11 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,81 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 1,17 (m, 2H), 1,05 (t, 3H), 0,86 (m, 1H), 0,68 (t, 2H), 0,66 (t, 2H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
99		N-cicloprol-3-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-4-metilbenzamida	541,63	9,45 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 3,12 (m, 4H), 3,07 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,50 (m, 4H), 2,37 (c, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,03 (t, 3H), 0,68 (m, 2H), 0,57 (m, 2H)
100		7-(4-aminofenil)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	459,64	-
101		2-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-4-fluorofenol	478,63	9,43 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,78 (t, 1H), 3,12 (m, 4H), 3,04 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,35 (c, 2H), 1,03 (t, 3H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
102		7-(2-(4-aminonaftalen-1-il)etil)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	509,56	9,44 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,60 (d, 1H), 3,12 (m, 4H), 3,08 (t, 4H), 2,50 (m, 4H), 2,34 (c, 2H), 1,02 (t, 3H)
103		N-(3-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-4-metilfenil)ciclopropanocarboxamida	541,72	10,05 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 3,12 (m, 4H), 3,00 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,36 (c, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,02 (t, 3H), 0,80 (m, 2H), 0,77 (m, 2H)
104		7-(5-amino-2-metilfenil)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	473,57	9,43 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,32 (d, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,98 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,49 (m, 4H), 2,36 (c, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,02 (t, 3H)
105		Ácido 4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico		8,98 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 2,72 (s, 1H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
106		4-amino-N-(3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida		11,87 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 3,78 (s, 6H)
107		Ácido 4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico		9,07 (s, 1H), 8,87 (s, 1H)
108		4-(ciclopropilamino)-N-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	407,1 408,30	-
109		4-cloro-N-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,62 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,81 (s, 3H)
110		N-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-4-metoxitieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,85 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,81 (s, 3H)
111		4-amino-N-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	12,25 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,92 (m, 3H), 6,55 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (s, 3H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
112		4-cloro-N-(6-metoxibenzofuran-4-il)-3-metil-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,64 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,81 (s, 3H)
113		4-amino-N-(6-metoxibenzofuran-4-il)-3-metil-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	12,39 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,97-7,89 (m, 4H), 7,12 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,81 (s, 3H)
114		N-(6-metoxibenzofuran-4-il)-3-metil-4-(fenilamino)-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	12,33 (m, 1H), 10,20 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,82 (s, 3H)
115		4-cloro-N-(3-ciano-5-metoxifenil)thieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	12,84 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,83 (s, 3H)
116		4-amino-N-(3-carbamoil-5-metoxifenil)thieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	344,21 345,19	12,56 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 3,80 (s, 3H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
117		4-cloro-N-(6-metoxiquinolin-8-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	13,01 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,15 (s, 1H), 3,92 (s, 3H)
118		4-amino-N-(6-metoxiquinolin-8-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	352,22 353,20	13,36 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 3,91 (s, 3H)
119		4-cloro-N-(3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,11 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 3,74 (s, 6H)
120		N-(3,5-dimetoxifenil)-4-metoxitieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,40 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,33 (s, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,77 (s, 6H)
121		4-(2,4-dimetoxibencilamino)-N-(3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,86 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,65 (d, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 3,73 (s, 3H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
122		4-amino-N-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	361,30 362,29	11,76 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,11 (s, 2H), 3,80 (s, 9H)
123		4-amino-N-(4-cloro-3-fluorofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	322,99 324,97	12,15 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,48 (d, 1H)
124		4-amino-N-(6-metilpiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	286,06	11,90 (s, 1h), 8,92 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,28 (d, 1H), 2,44 (s, 3H)
125		4-amino-N-(3-fenoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	363,06	11,97 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,08 (m, 3H), 6,81 (d, 1H)
126		4-amino-N-(2,6-dimetilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	299,05	11,18 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,13 (s, 3H), 2,20 (s, 6H)
127		4-amino-N-(2-cloro-6-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	319,00 321,01	11,39 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 2,25 (s, 3H)
128		4-amino-N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	315,04	11,81 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,02 (s, 2H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
129		4-amino-N-(5-cloro-2,4-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	365,04 367,02	12,11 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,87 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,89 (s, 3H)
130		4-amino-N-(2-fluorofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	289,01 290,05	12,11 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,46 (m, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,16 (m, 1H)
131		4-amino-N-(2,3-diclorofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	338,98 340,96	12,44 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,54 (t, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,42 (d, 2H)
132		4-amino-N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	373,00 374,98	12,19 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,74 (d, 1H)
133		4-amino-N-(2-cloro-4-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	319,03 321,01	12,15 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 2,29 (s, 3H)
134		4-amino-N-(5-fluoro-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	303,26	11,93 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,30 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 2,45 (s, 3H)

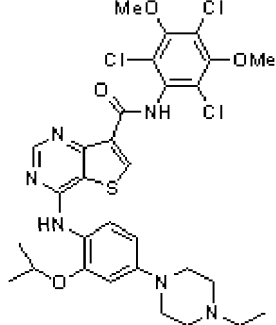
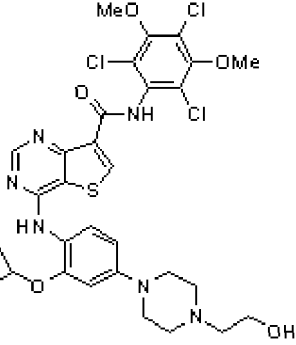
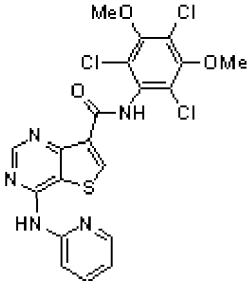
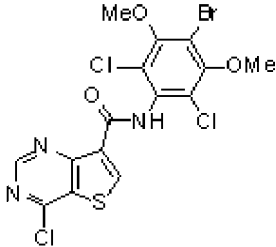
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
135		4-amino-N-(2-metil-5-nitrofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	330,05	12,13 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 2,60 (s, 3H)
136		4-amino-N-(5-amino-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	300,06	11,85 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,27 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 2,44 (s, 3H)
137		4-cloro-N-(2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	9,41 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 3,88 (s, 6H)
138		4-metoxi-N-(2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,15 (a, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,88 (s, 6H)
139		4-amino-N-(2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,61 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 3,87 (s, 6H)
140		4-(2-morfolinoetilamino)-N-(2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,61 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,40 (m, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,67 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 2,57 (m, 2H), 2,55-2,31 (m, 4H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
141		4-(fenilamino)-N-(2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,54 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,41 (t, 2H), 7,20 (d, 1H)
142		4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)-N-(2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,61 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,16 (m, 4H), 2,40 (m, 4H), 2,36 (c, 2H), 1,03 (t, 3H)
143		4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metoxifenilamino)-N-(2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,66 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 3,86 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,24 (m, 4H), 2,39 (m, 4H), 2,32 (c, 2H), 1,04 (t, 3H)
144		4-(4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metoxifenilamino)-N-(2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,67 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,46 (a, 1H), 3,86 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,53 (m, 2H), 3,24 (m, 4H), 2,43 (m, 4H), 2,40 (m, 2H)

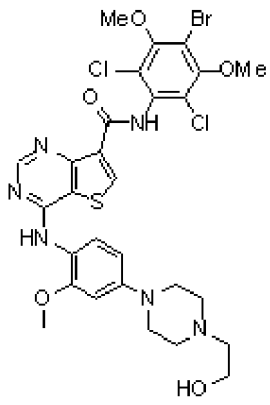
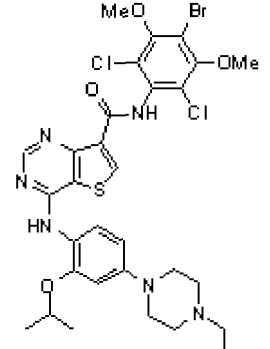
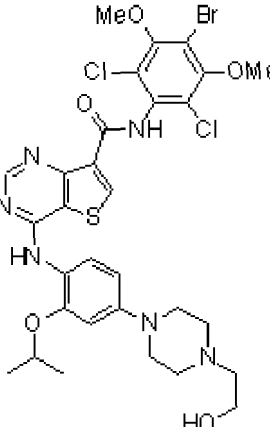
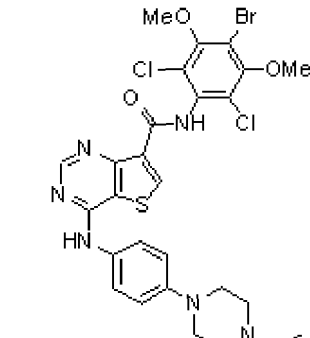
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
145		4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)-2-isopropoxifenilamino)-N-(2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,73 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,20 (d, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,86 (s, 6H), 3,15 (m, 4H), 2,31 (m, 6H), 1,03 (m, 9H)
146		4-(4-(4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)-2-isopropoxifenilamino)-N-(2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,66 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,45 (a, 1H), 3,86 (s, 6H), 3,53 (m, 2H), 3,20 (m, 4H), 2,43 (m, 4H), 2,40 (m, 2H), 1,04 (d, 6H)
147		4-(piridin-2-ilamino)-N-(2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,55 (s, 1H), 11,00 (a, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,16 (m, 1H), 3,87 (s, 6H)
148		N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	10,84 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 3,86 (s, 6H); MS m/z [M+1] 496,01, 497,97, 499,96

(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
149		4-amino-N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	476,87 478,81 480,90	11,56 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 3,76 (s, 6H)
150		N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-(dimetilamino)etilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	548,16 550,16 552,15	11,61 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 3,86 (s, 6H), 3,24 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,21 (s, 6H)
151		N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-(diethylamino)propilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	590,23 592,23 594,22	11,59 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,54 (m, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,60 (m, 2H), 3,10 (m, 6H), 1,90 (m, 2H), 1,11 (m, 6H)
152		N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	695,27 697,27 699,26	11,66 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 3,86 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,24 (m, 4H), 2,39 (m, 4H), 2,32 (c, 2H), 1,04 (t, 3H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
153		<p>N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida</p>	<p>711,24 713,27 715,26</p>	<p>11,66 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,46 (a, 1H), 3,85 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,53 (m, 2H), 3,24 (m, 4H), 2,43 (m, 4H), 2,40 (m, 2H)</p>
154		<p>N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)-2-isopropoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida</p>	<p>723,28 725,31 727,30</p>	<p>11,66 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,57 (d, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,86 (s, 6H), 3,15 (m, 4H), 2,31 (m, 6H), 1,03 (m, 9H)</p>
155		<p>N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-isopropoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida</p>	<p>739,31 741,30 743,30</p>	<p>11,66 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,46 (a, 1H), 3,86 (s, 6H), 3,53 (m, 2H), 3,20 (m, 4H), 2,43 (m, 4H), 2,40 (m, 2H), 1,04 (d, 6H)</p>
156		<p>N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida</p>	<p>665,24 667,27 669,27</p>	<p>11,61 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 3,86 (s, 6H), 3,16 (m, 4H), 2,40 (m, 4H), 2,36 (c, 2H), 1,04 (t, 3H)</p>

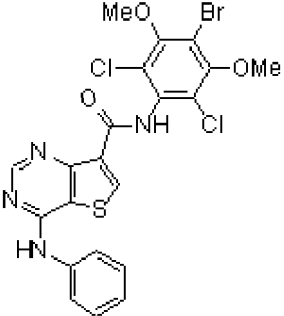
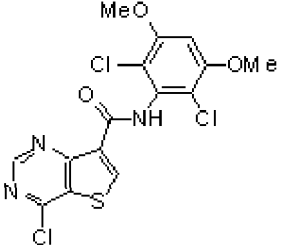
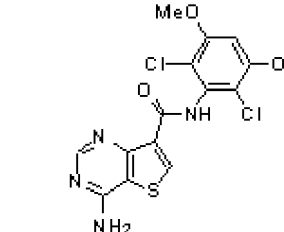
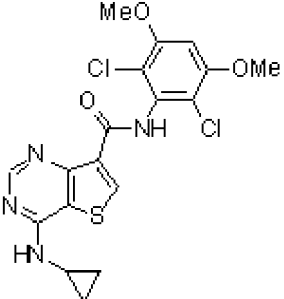
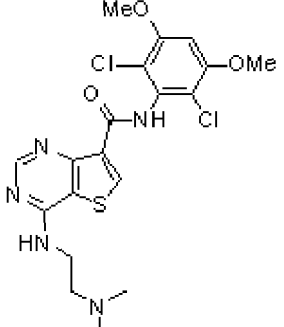
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
157		N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(dietilamino)butilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	604,27 606,27 608,26	11,60 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 3,85 (s, 6H), 3,57 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 1,68 (m, 4H), 1,16 (m, 6H)
158		N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-(dietilamino)pentilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	618,27 620,30 622,26	11,60 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,49 (m, 1H), 3,86 (s, 6H), 3,55 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 3,00 (m, 2H), 1,67 (m, 4H), 1,38 (m, 2H), 1,16 (t, 6H)
159		N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-(4-etilpiperazin-1-il)propilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	631,26 633,29 635,28	11,61 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,45 (m, 1H), 3,85 (s, 6H), 3,57 (m, 2H), 2,44 (m, 12H), 1,80 (m, 2H), 1,08 (t, 3H)
160		N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)butilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	645,29 647,29 649,32	11,61 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,45 (m, 1H), 3,84 (s, 6H), 3,54 (m, 2H), 2,57 (m, 12H), 1,64 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,05 (m, 3H)

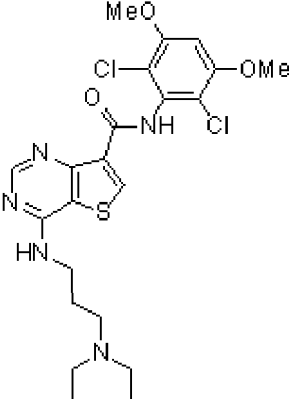
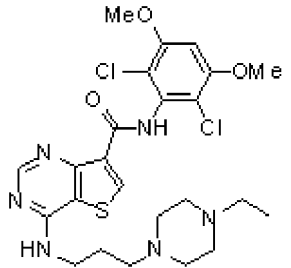
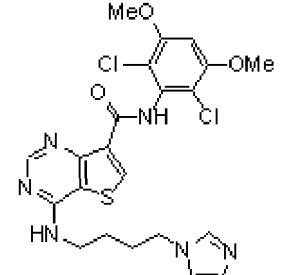
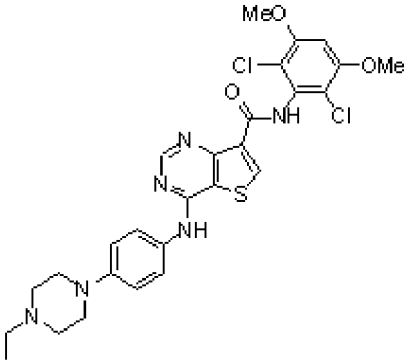
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
161		N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-(4-etilpiperazin-1-il)pentilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	659,33 661,32 663,32	11,61 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 3,85 (s, 6H), 3,54 (m, 2H), 2,45 (m, 12H), 1,64 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,03 (m, 3H)
162		4-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	585,19 587,22 589,22	11,55 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,85 (s, 6H), 3,52 (m, 2H), 2,08 (m, 2H)
163		4-(4-(1H-imidazol-1-il)butilamino)-N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	599,19 601,19 603,19	11,60 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,45 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,84 (s, 6H), 3,56 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,55 (m, 2H)
164		4-(5-(1H-imidazol-1-il)pentilamino)-N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	613,23 615,23 617,26	11,61 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,95 (t, 2H), 3,84 (s, 6H), 3,51 (m, 2H), 1,74 (t, 2H), 1,64 (t, 2H), 1,27 (m, 2H)

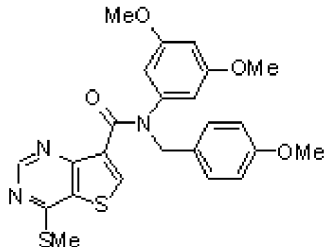
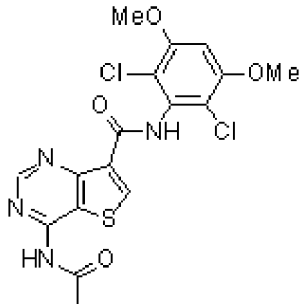
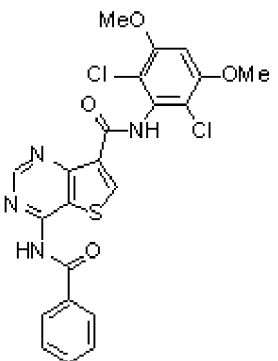
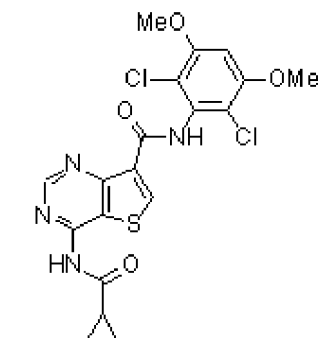
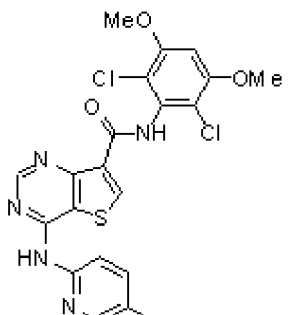
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
165		N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,52 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,41 (t, 2H), 7,19 (t, 1H), 3,82 (s, 6H)
166		4-cloro-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	10,74 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,97 (s, 1H)
167		4-amino-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,45 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 3,95 (s, 6H)
168		4-(ciclopropilamino)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,45 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,51 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 3,96 (s, 6H), 1,27 (m, 1H), 0,85 (m, 2H), 0,68 (m, 2H)
169		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-(dimetilamino)etilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,46 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,24 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,18 (s, 6H)

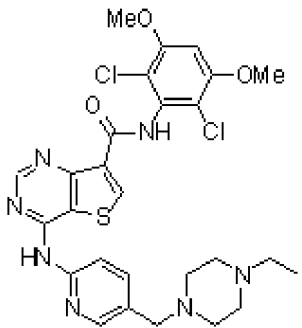
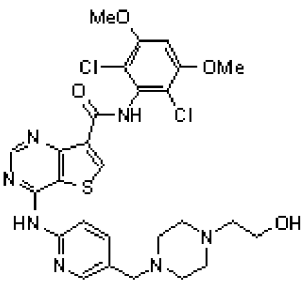
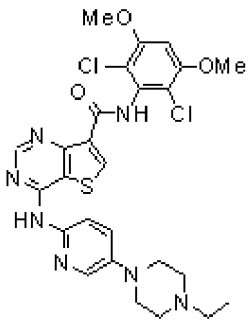
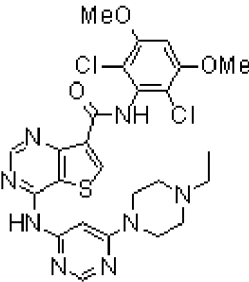
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
170		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-(dietilamino)propilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,43 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,47 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,60 (m, 2H), 3,10 (m, 6H), 1,90 (m, 2H), 1,11 (m, 6H)
171		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-(4-etilpiperazin-1-il)propilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	553,31 555,30	11,45 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,34 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,56 (m, 2H), 2,33 (m, 12H), 1,89 (m, 2H), 0,96 (t, 3H)
172		4-(4-(1H-imidazol-1-il) butilamino)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	521,25 523,28	-
173		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	587,2 589,15	11,45 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 6,95 (s, 1H), 3,86 (s, 6H), 3,16 (m, 4H), 2,40 (m, 4H), 2,36 (c, 2H), 1,03 (t, 3H)

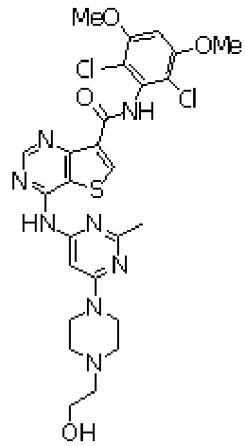
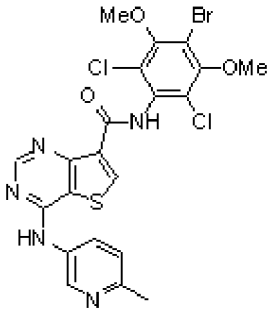
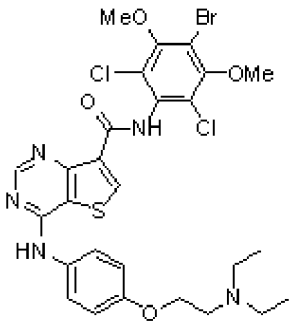
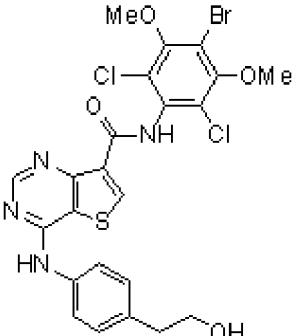
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
174		N-(3,5-dimetoxifenil)-N-(4-metoxibencil)-4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	482,05 483,02	-
175		4-acetamido-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	441,16 443,16	11,47 (a, 1H), 11,26 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,96 (s, 6H), 2,31 (s, 3h)
176		4-benzamido-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	503,33 505,29	-
177		4-(ciclopropanocarboxamido)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	467,31 469,30	-
178		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-metilpiridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	490,23 492,23	-

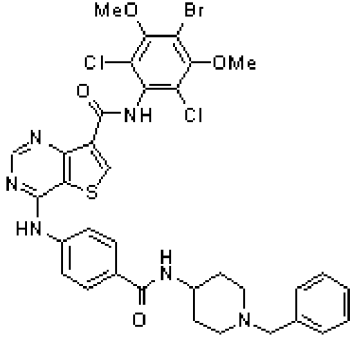
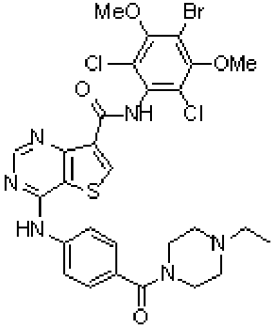
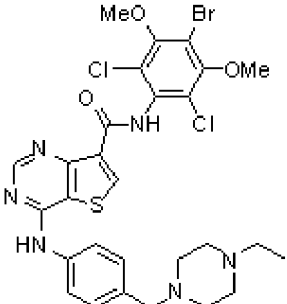
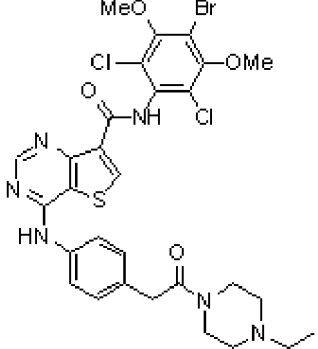
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
179		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	602,38 604,24	-
180		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	618,38	-
181		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	588,40	11,41 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,17 (m, 4H), 2,48 (m, 4H), 2,34 (m, 2H), 1,01 (t, 3H)
182		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(6-(4-etilpiperazin-1-il)pirimidin-4-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	589,36	11,31 (s, 1H), 11,07 (a, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,76 (m, 4H), 2,39 (m, 4H), 2,32 (c, 2H), 1,00 (t, 3H)

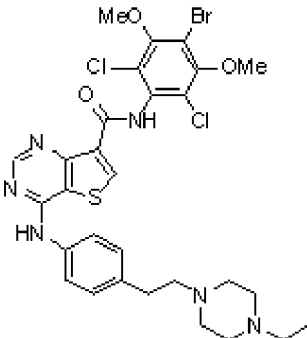
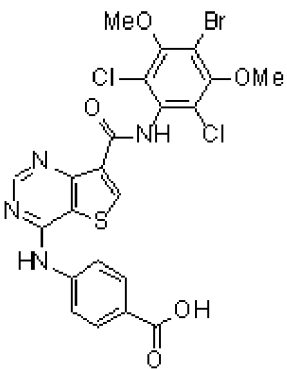
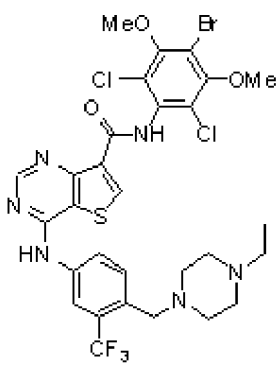
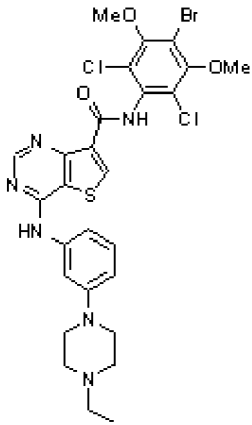
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
183		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(6-(4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	619,36	-
184		N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(6-metilpiridin-3-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	568,22 570,23	-
185		N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(2-(dietilamino)etoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	668,33 670,33	-
186		N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(2-hidroxiethyl)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	597,34 599,34	-

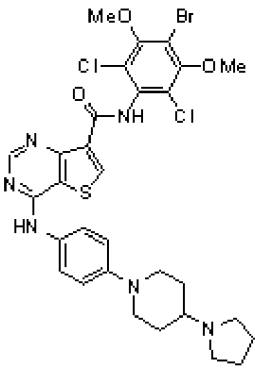
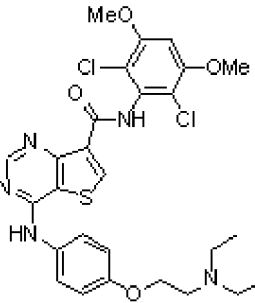
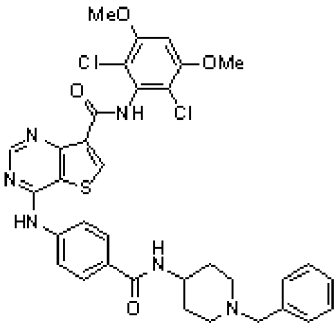
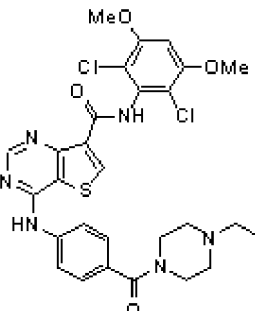
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
187		4-(4-(1-bencilpiperidin-4- ilcarbamoyl)fenilamino)-N-(4-bromo-2,6- dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2- d]pirimidin-7-carboxamida	769,51 771,51 773,51	-
188		N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5- dimetoxifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1- carbonil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin- 7-carboxamida	693,42 695,44	-
189		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-((4- etilpiperazin-1- il)metil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin- 7-carboxamida	601,51 603,51	-
190		N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5- dimetoxifenil)-4-(4-(2-(4-etilpiperazin-1- il)-2-oxoetil)fenilamino)tieno[3,2- d]pirimidin-7-carboxamida	707,42 709,44 711,42	-

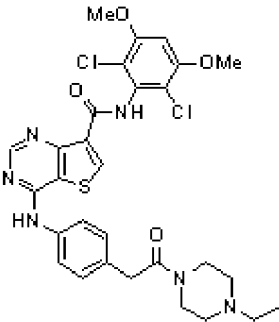
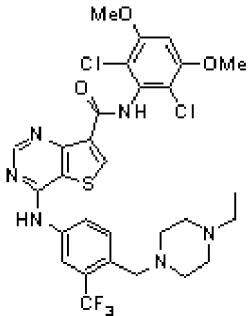
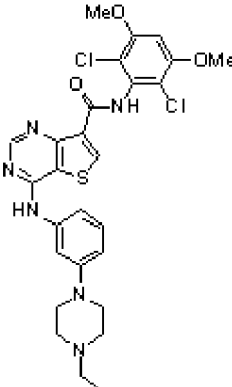
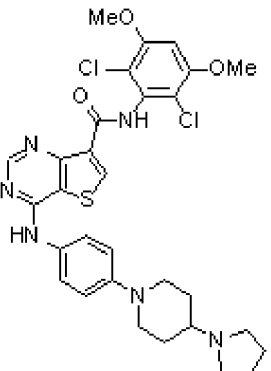
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
191		N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	693,29 695,28 697,27	-
192		Ácido 4-(7-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilcarbamoil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)benzoico	597,17 599,16 601,17	-
193		N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	747,41 749,42 751,44	-
194		N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	665,25 667,24 669,25	-

(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
195		N-(4-bromo-2,6-dichloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	705,29 707,28 709,28	-
196		N-(2,6-dichloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(2-(diethylamino)etoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	590,38 592,39	-
197		4-(4-(1-bencilpiperidin-4-ilcarbamoil)fenilamino)-N-(2,6-dichloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	691,55 693,58	-
198		N-(2,6-dichloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin--1-carbonil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	615,48 617,48	-

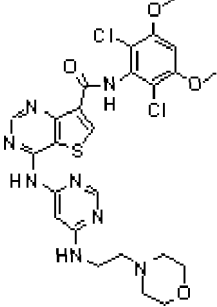
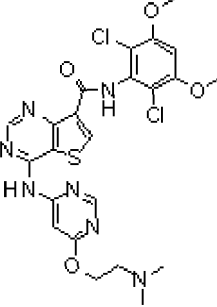
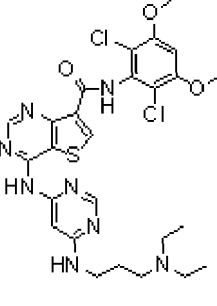
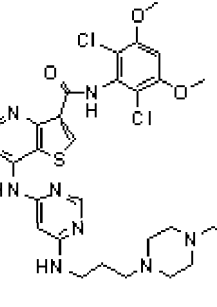
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
199		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(2-(4-etilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	629,51 631,52	-
200		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	669,49 671,49	-
201		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	587,47 589,47	-
202		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	627,51 629,50	-

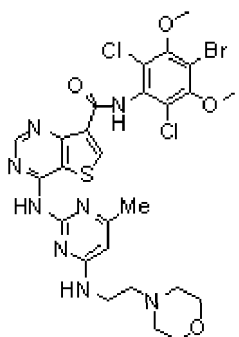
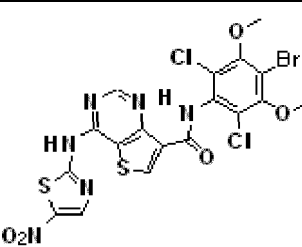
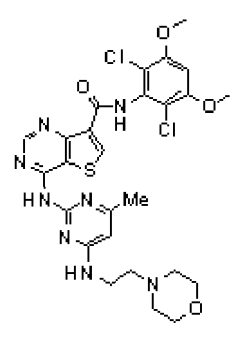
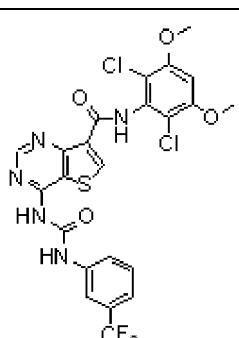
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
203		N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)benzamido)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	693,27 695,26	11,57 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,03 (d, 2H) 7,03 (d, 2H), 3,86 (s, 6H), 3,35 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 2,36 (c, 2H), 1,04 (t, 3H)
204		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)benzamido)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	615,14	11,65 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,09 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,98 (s, 1H), 3,97 (s, 6H) 3,35 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 2,36 (c, 2H), 1,04 (t, 3H)
205		N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(metilsulfonamido)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	554,90 556,89 558,90	11,05 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 3,86 (s, 6H), 2,91 (s, 3H)
206		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(metilsulfonamido)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	477,06 479,10	11,05 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,96 (s, 6H), 2,91 (s, 3H)
207		N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	652,10 654,08 656,09	11,67 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 3,84 (s, 6H), 3,27 (m, 1H), 2,80 (m, 4H), 1,81 (m, 2H), 1,47 (m, 2H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
208		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(6-(2-morfolinoetilamino)pirimidin-4-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	605,29 607,28	11,33 (s, 1H), 10,86 (a, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,40 (a, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,56 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,41 (m, 4H)
209		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)pirimidin-4-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	564,17 566,18	11,26 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,68 (t, 2H), 3,97 (s, 6H), 2,82 (s, 6H), 2,78 (m, 2H)
210		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(6-(3-(dietilamino)propilamino)pirimidin-4-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	605,22 607,20	11,33 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,97 (s, 6H), 3,35 (m, 2H), 3,01 (m, 4H), 2,42 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,18 (m, 6H)
211		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)propilamino)pirimidin-4-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	646,24 648,24	11,34 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,97 (s, 6H), 3,35 (m, 2H), 2,50-2,32 (m, 12H), 1,68 (m, 2H), 0,97 (m, 3H)

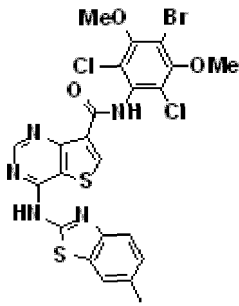
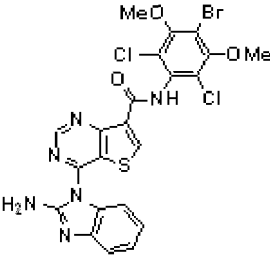
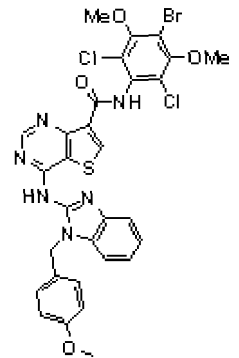
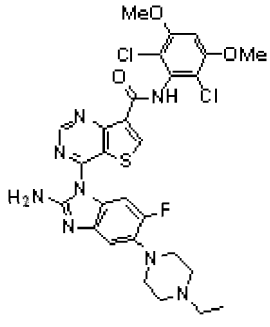
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
212		N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-metil-6-(2-morfolinoetilamino)pirimidin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	697,12 699,09	11,57 (s, 1H), 10,54 (a, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,35 (a, 1H), 6,11 (s, 1H), 3,86 (s, 6H), 3,53 (m, 4H), 3,36 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,32 (m, 4H), 2,25 (m, 3H)
213		N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-nitrotiazol-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	604,98 606,98 608,97	11,29 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 3,86 (s, 6H),
214		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-metil-6-(2-morfolinoetilamino)pirimidin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	619,17 621,14	11,39 (s, 1H), 10,47 (a, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,38 (a, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,52 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,32 (m, 4H), 2,25 (m, 3H) H)
215		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	586,09 588,11	11,24 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,96 (s, 6H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
216		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-(etoxicarbonil)tioureido)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	530,08 532,07	12,29 (a, 1H), 11,05 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,07 (c, 2H), 1,18 (t, 3H)
217		4-amino-N-(2,6-dicloro-3-hidroxi-5-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	385,10 387,10	1,40 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 3,83 (s, 3H).
218		4-amino-N-(2,6-dicloro-3,5-dihidroxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	371,09 373,03	11,40 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 3,83 (s, 3H); MS m/z [M+1] 385,10, 387,10
219		4-amino-N-(2,6-dicloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	456,10 458,10	11,45 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,68 (m, 2H), 2,66 (s, 6H)
220		4-(2-amino-5-(4-etilpiperazin-1-il)-6-fluoro-1H-benzod[imidazol-1-il]-N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	723,05 725,11 727,08	12,62 (a, 2H), 11,52 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 3,86 (s, 6H), 2,99 (m, 4H), 2,54 (m, 4H), 2,41 (c, 2H), 1,03 (t, 3H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
221		N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	624,02 626,03 628,02	11,40 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,72 (s, 1H) 7,46 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 3,86 (s, 6H), 2,43 (s, 222)
		4-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	593,06 595,07 597,06	12,68 (a, 2H), 11,54 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 3,86 (s, 6H)
223		N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(1-(4-metoxibencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	712,88 714,89 716,86	12,80 (a, 1H), 11,48 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,68 (s, 3H)
224		4-(2-amino-5-(4-etilpiperazin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	645,05 647,05	12,79 (a, 2H), 11,34 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,96 (s, 6H), 2,99 (m, 4H), 2,54 (m, 4H), 2,41 (c, 2H), 1,03 (t, 3H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
225		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	546,10 548,13	11,23 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,96 (s, 6H), 2,40 (s, 3H)
226		4-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	515,14 517,14	12,67 (a, 2H), 11,39 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 6,96 (s, 1H),
227		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(1-(4-metoxibencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	635,01 637,00	12,78 (a, 1H), 11,39 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,97 (s, 6H), 3,68 (s, 3H)
228		4-(1H-indazol-6-ilamino)-N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	592,89 594,88	13,04 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 3,86 (s, 6H) S
229		4-(1H-indazol-6-ilamino)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	514,96 516,96	13,03 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,96 (s, 6H)

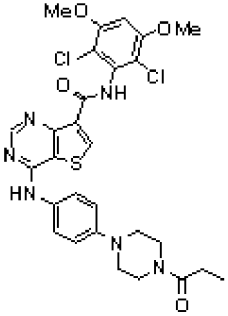
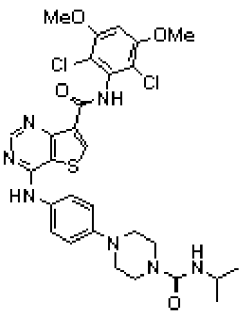
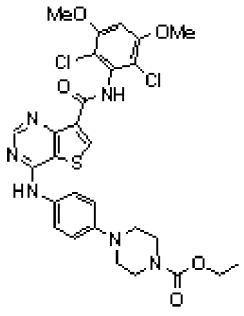
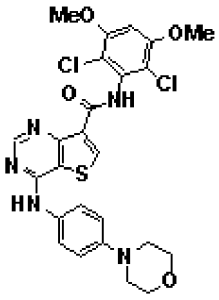
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
230		N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	556,90 558,88 560,88	12,39 (a, 1H), 11,57 (s, 1H), 10,54 (a, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 3,86 (s, 6H), 2,27 (s, 3H)
231		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	478,95 480,97	12,35 (a, 1H), 11,43 (s, 1H), 10,52 (a, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 3,95 (s, 6H), 2,26 (s, 3H)
232		6-(7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilcarbamoil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-1H-indazol-3-carboxilato de etilo	586,99 588,97	11,37 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,39 (c, 2H), 1,38 (t, 3H)
236		4-amino-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	10,15 (t a, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,02 (t, 2H), 3,85 (s, 3H)
237		4-amino-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxibencil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	10,15 (t a, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,02 (t, 2H), 3,85 (s, 3H)
238		7-((4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenoxi)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina	-	8,99 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 5,44 (d, 2H), 5,41 (a, 2H), 3,90 (d, 6H),

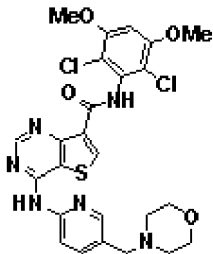
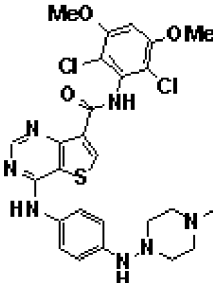
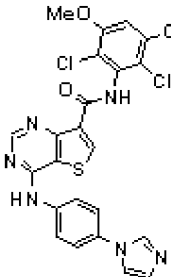
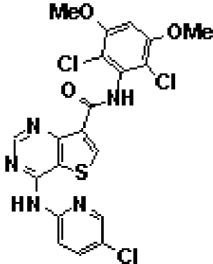
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
239		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(dimetilamino)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,45 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,24 (d, 2H), 6,73 (d, 2H), 6,56 (s, 1H), 3,90 (s, 6H), 2,99 (s, 6H)
240		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-metoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,57 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 6,56 (s, 1H), 3,92 (s, 6H), 3,88 (s, 3H)
241		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,45 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,42 (t, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,51-3,56 (m, 2H), 3,15 (m a, 4H), 2,56 (m a, 6H)
242		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(piperazin-il)-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,52 (s, 1H), 10,03 (a, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,06 (d, 3H), 3,94 (s, 6H), 3,19 (m, 4H), 2,99 (m, 4H)

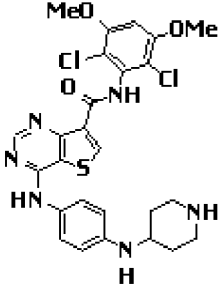
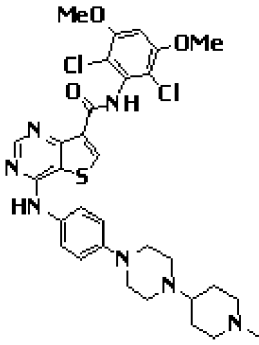
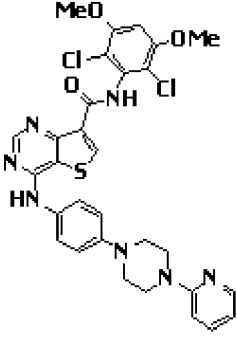
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
243		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-propionilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,37 (s, 1H), 9,95 (a, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,77 (s, 1H), 4,13 (s, 6H), 3,84 (m, 4H), 3,16 (m, 4H), 2,34 (c, 2H), 0,99 (t, 3H)
244		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-isopropilcarbamoil)piperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,44 (s, 1H), 9,95 (a, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,28 (d, 1H), 3,95 (d, 6H), 3,75 (s, 1H), 3,43 (m, 4H), 3,24 (d, 4H), 1,07 (d, 6H),
245		4-(4-(7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilcarbamoil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenil)piperazin-1-carboxilato de etilo	-	11,39 (s, 1H), 9,92 (a, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,47 (m, 4H), 3,10 (m, 4H), 1,15 (t, 3H)
246		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,5 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,51-7,48 (d, 2H), 7,00-6,98 (d, 2H), 6,95 (s, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,77-3,74 (m, 4H), 3,14-3,12 (m, 4H)

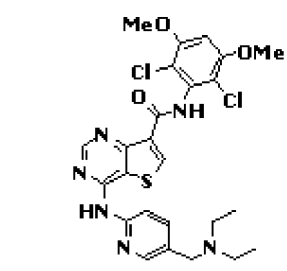
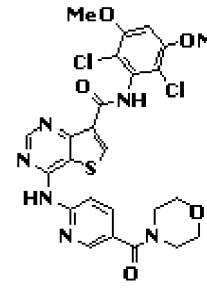
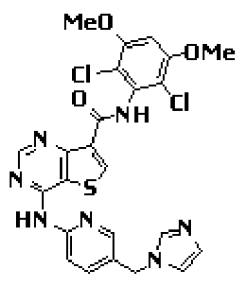
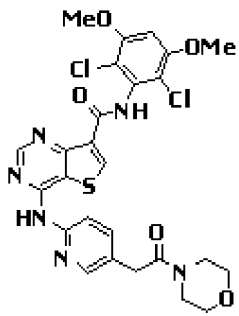
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
247		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-(morfolinometil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,41 (s, 1H), 10,95 (a, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,97 (s, 6H), 3,59 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 2,77 (m, 4H),
248		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-metilpiperazin-1-ilamino)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,58 (s, 1H), 9,89 (a, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,90 (d, 2H), 3,81 (s, 6H), 3,09 (m, 4H), 2,42 (m, 4H), 2,20 (s, 3H),
249		4-(4-(1H-imidazolil)-il)fenilamino)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,5 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,94-7,92 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,72-7,69 (d, 2H), 7,12 (s, 1H), 3,86 (s, 6H)
250		4-(5-cloropiridin-2-ilamino)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,35 (s, 1H), 11,14 (a, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,29 (dd, 1H), 8,18 (dd, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,97 (s, 6H),

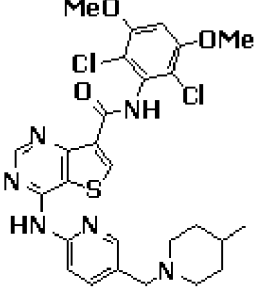
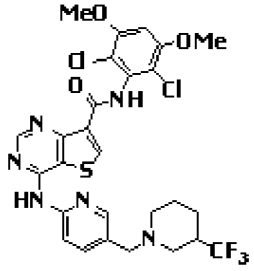
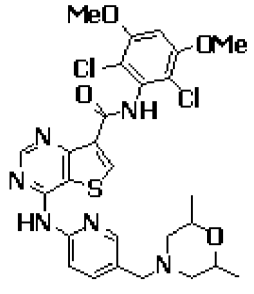
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
251		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(piperidin-4-ilamino)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,47 (s, 1H), 9,79 (a, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,60 (d, 2H), 5,72 (a, 1H), 5,61 (a, 1H), 3,92 (s, 6H), 3,07 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,25 (m, 2H)
252		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,44 (s, 1H), 9,94 (a, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 6,97 (d, 3H), 3,95 (s, 6H), 3,13 (m, 4H), 2,76 (d, 2H), 2,61 (m, 4H), 2,12 (m, 3H), 1,83 (m, 5H), 1,25 (m, 2H)
253		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,5 (s, 1H), 10,0 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,07-7,05 (d, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,42 (m, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,39-3,25 (m, 8H)

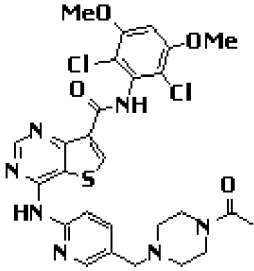
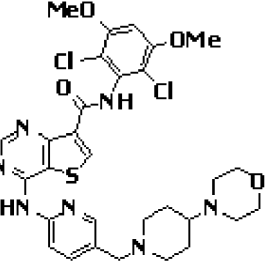
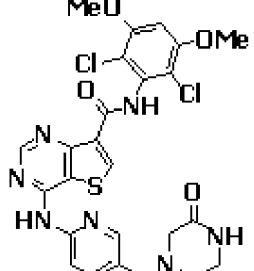
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
254		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((dietilamino)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,40 (s, 1H), 10,90 (a, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,55 (s, 2H), 2,43 (m, 4H), 0,95 (t, 6H)
255		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,35 (s, 1H), 11,18 (a, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,18 (dd, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,62 (m, 8H)
256		4-(5-((1H-imidazol-1-il)metil)piridin-2-ilamino)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,4 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,91-7,93 (d, 1H), 7,75-7,80 (d, 1H), 7,22-7,25 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,96 (s, 6H)
257		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-(2-morfolin-2-oxoetil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,40 (s, 1H), 10,90 (a, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,80 (s, 2H), 3,56 (m, 6H), 3,46 (m, 2H)

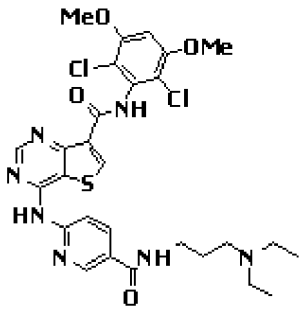
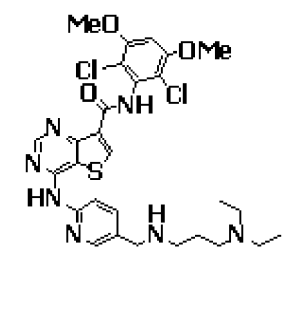
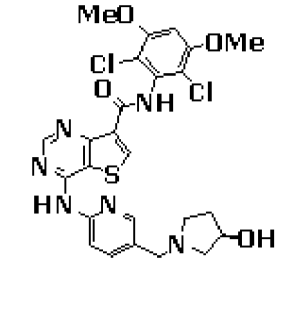
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
258		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((4-metilpiperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,4 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,76-7,73 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,97 (s, 6H), 3,38-3,30 (m, 1H), 2,75 (m, 4H), 1,98-1,92 (m, 4H), 0,88 (d, 3H)
259		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((3-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,4 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,93-7,92 (d, 1H), 7,78-7,76 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,49 (s, 2H), 2,99-2,76 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,04-2,00 (m, 4H), 1,58-1,53 (m, 2H)
260		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((3,5-dimetilmorfolino)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,4 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,94-7,92 (d, 1H), 7,76-7,74 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,97 (s, 6H), 3,87 (m, 2H), 2,70-2,67 (m, 4H), 1,04 (m, 6H)

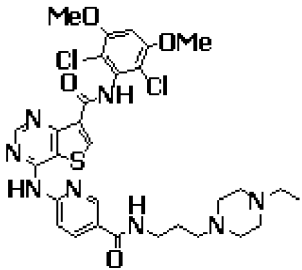
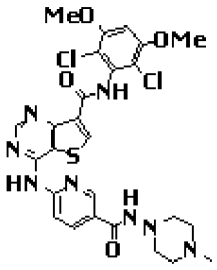
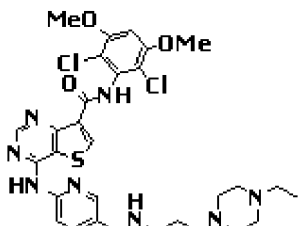
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
261		4-(5-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,40 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,64 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,47 (m, 4H), 2,09 (s, 3H)
262		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((4-morfolinopiperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,4 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,93-7,91 (d, 1H), 7,76-7,74 (d, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,87 (m, 1H), 3,54- 3,46 (m, 4H), 2,82-2,80 (m, 2H), 2,42-2,40 (m, 4H), 1,94- 1,90 (m, 2H)
263		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((3-oxopiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,4 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,97-7,93 (d, 1H), 7,81-7,75 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,65 (s, 2H), 3,15- 3,10 (m, 2H), 2,94-2,91 (m, 2H), 2,56-2,54 (m, 2H)

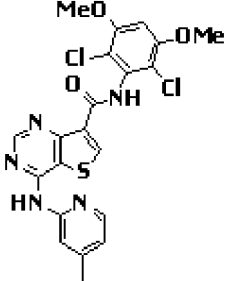
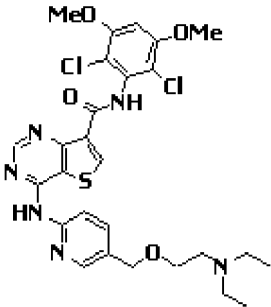
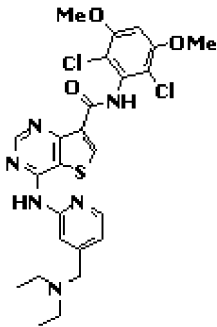
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
264		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-(3-(diethylamino)propilcarbamoyl)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,35 (s, 1H), 11,21 (a, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,70 (t, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,96 (s, 6H), 2,55 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 1,25 (m, 2H), 0,94 (m, 6H)
265		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((3-(diethylamino)propilamino)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,4 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,69-7,67 (d, 1H), 7,58-7,55 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,68 (s, 2H), 2,71-2,39 (m, 8H), 1,53 (m, 2H), 0,98-0,92 (t, 6H)
266		(R)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,4 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,90-7,88 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,70-4,69 (d, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,58-3,56 (d, 2H), 2,56-2,42 (m, 4H)

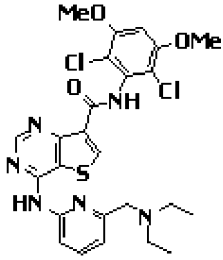
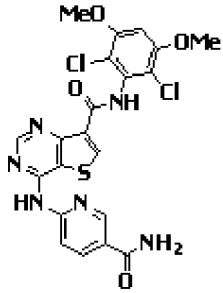
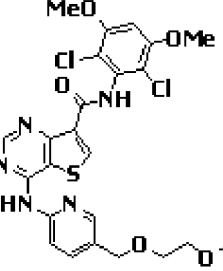
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
267		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-(3-(4-etilpiperazin-1-il)propilcarbamoyl)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,36 (s, 1H), 11,20 (a, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,24 (dd, 1H), 8,07 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,97 (s, 6H), 3,31 (m, 2H), 2,30 (m, 12H), 1,67 (m, 2H), 0,98 (t, 3H)
268		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-(4-metilpiperazin-1-ilcarbamoyl)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,35 (s, 1H), 11,15 (a, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,18 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,96 (s, 6H), 2,72 (m, 4H), 2,43 (m, 4H), 2,26 (s, 3H)
269		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((3-(4-etilpiperazin-1-il)propilamino)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,4 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,91-7,89 (d, 1H), 7,76-7,74 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,98 (s, 6H), 3,59 (s, 2H), 2,50-2,45 (m, 12H), 1,76-1,72 (m, 2H), 0,94-0,90 (t, 3H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
270		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-metilpiridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,39 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,95 (s, 6H), 2,39 (s, 3H)
271		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((2-(dietilamino)etoxi)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,4 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,95-7,92 (d, 1H), 7,80-7,78 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,53- 3,49 (t, 2H), 2,61-2,57 (t, 2H), 2,50-2,44 (m, 4H), 0,96- 0,91 (t, 6H)
272		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-((dietilamino)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,40 (s, 1H), 10,95 (a, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,58 (s, 2H), 2,45 (c, 4H), 0,91 (t, 6H)

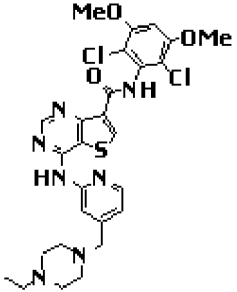
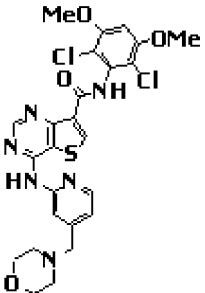
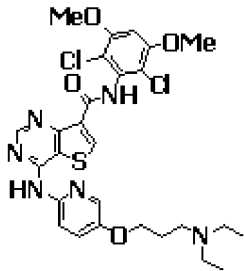
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
273		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(6-((dietilamino)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,42 (s, 1H), 10,87 (a, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,66 (s, 2H), 2,49 (c, 4H), 0,97 (t, 6H)
274		4-(5-carbamoilpiridin-2-ilamino)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,35 (s, 1H), 11,23 (a, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,96 (s, 6H)
275		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((2-metoxietoxi)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,4 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,97-7,93 (d, 1H), 7,82-7,80 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,58-3,57 (t, 2H), 3,49-3,48 (t, 2H), 3,25 (s, 3H)

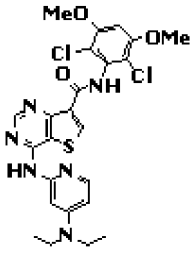
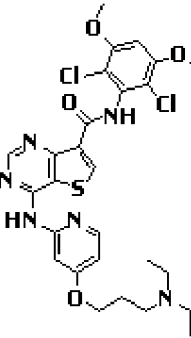
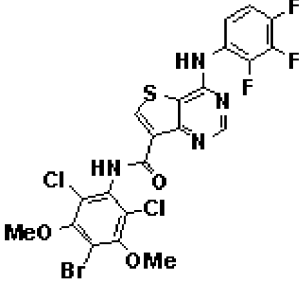
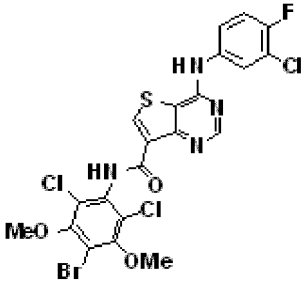
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
276		<p>N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((3-(dietilamino)propoxi)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida</p>	-	<p>11,4 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,99-7,94 (d, 1H), 7,83-7,80 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,51-3,47 (t, 2H), 1,69-1,63 (m, 2H), 1,06-0,89 (t, 6H)</p>
277		<p>N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((2-(piperidin-1-il)etoxi)metil))piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida</p>	-	<p>11,4 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,99-7,96 (d, 1H), 7,83-7,80 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,97 (s, 6H), 3,63-3,56 (t, 2H), 2,37-2,34 (m, 4H), 1,49-1,46 (m, 4H), 1,38-1,35 (m, 2H)</p>
278		<p>N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(piridin-4-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida</p>	-	<p>11,3 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,52-8,50 (s, 2H), 7,98-7,88 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 3,96 (s, 6H)</p>

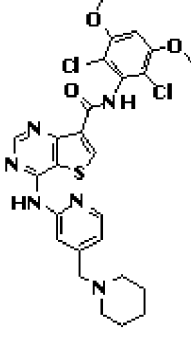
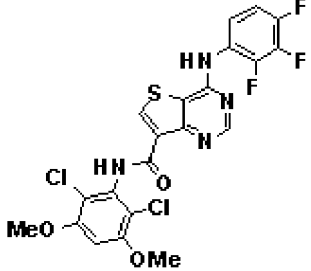
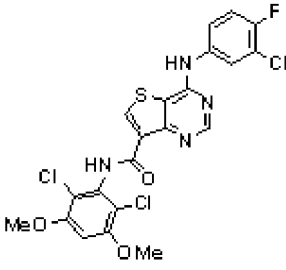
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
279		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,40 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,56 (s, 2H), 2,30 (m, 10H), 0,96 (t, 3H)
280		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(morfolinometil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,41 (s, 1H), 10,90 (a, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,61 (m, 4H), 3,54 (s, 2H), 2,43 (m, 4H)
281		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-(3-(dietilamino)propoxi)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,4 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92-7,88 (d, 1H), 7,53-7,51 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,34-4,33 (t, 2H), 3,96 (s, 6H), 2,68-2,31 (m, 6H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,03-1,01 (t, 6H)

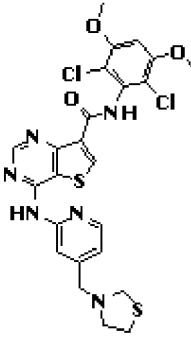
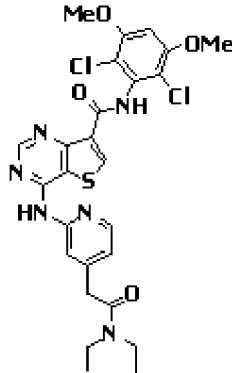
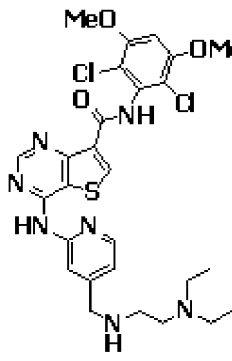
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
282		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(dietilamino)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,56 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,27 (dd, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,43 (c, 4H), 1,30 (t, 3H)
285		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(3-(dietilamino)propoxi)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,4 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,21-8,19 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,78-6,76 (d, 1H), 4,14-4,11 (t, 2H), 3,95 (s, 6H), 2,60-2,48 (m, 6H), 1,87-1,84 (m, 2H), 0,96-0,91 (t, 6H)
286		N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2,3,4-trifluorofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,4 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 3,87 (s, 6H)
287		N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,5 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,15-8,12 (m, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,50-7,43 (t, 1H), 3,86 (s, 6H)

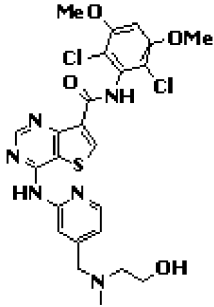
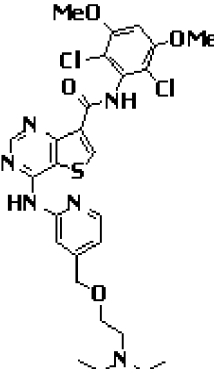
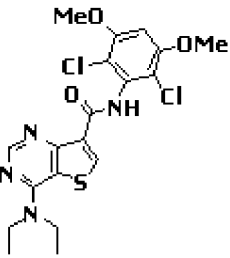
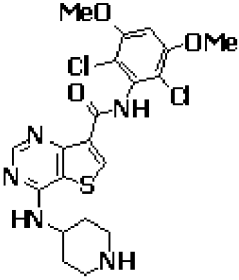
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
288		<p>N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(piperidin-1-ilmetil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida</p>	-	<p>11,4 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,32-8,30 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,11-7,09 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,54 (s, 2H), 2,37- 2,26 (m, 4H), 1,58-1,53 (m, 4H), 1,34-1,22 (m, 2H)</p>
289		<p>N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2,3,4-trifluorofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida</p>	-	<p>11,32 (s, 1H), 10,34 (s a, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,40-7,44 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 3,95 (s, 6H)</p>
290		<p>4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida</p>	-	<p>11,33 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,12-8,15 (m, 1H), 7,72-7,77 (m, 1H), 7,47 (t, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,96 (s, 6H)</p>

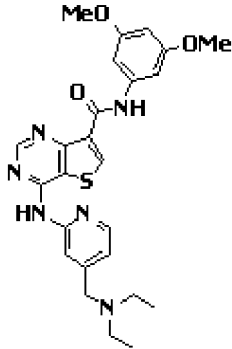
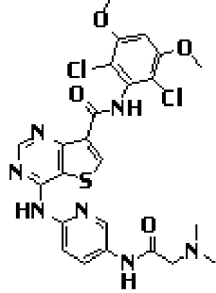
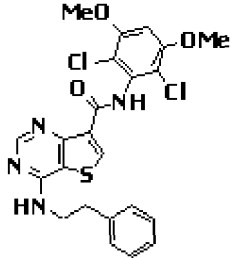
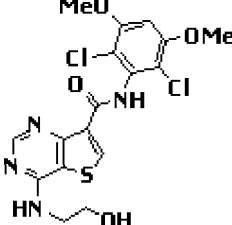
(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
291		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(tiazolidin-3-ilmetil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,4 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,36-8,34 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,21-7,18 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,59 (s, 2H), 3,09-3,05 (t, 2H), 2,91-2,88 (t, 2H)
292		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(2-(dietilamino)-2-oxoetil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,47 (s, 1H), 10,96 (a, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,75 (s, 2H), 3,33 (m, 4H), 1,11 (t, 3H), 1,04 (t, 3H)
293		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-((2-(dietilamino)etilamino)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,4 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,39-8,36 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,88 (s, 2H), 3,77-3,70 (m, 2H), 2,71-2,48 (m, 8H), 1,08-1,00 (t, 6H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
294		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(((2-hidroxiethyl)(metil)amino)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,4 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,32-8,31 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,13-7,12 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,44-4,40 (t, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,57-3,51 (m, 4H), 2,26-2,21 (s, 3H)
295		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-((2-(diethylamino)etoxi)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,35 (s, 1H), 11,02 (a, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,92 (s, 6H), 3,12 (d, 2H), 2,90 (m, 6H), 1,09 (t, 6H)
296		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(diethylamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,7 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,87-3,79 (m, 4H), 1,30-1,25 (t, 6H)
297		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(piperidin-4-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,5 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,31-4,28 (m, 4H), 3,95 (s, 6H), 3,92-3,87 (m, 1H), 1,92- 1,51 (m, 4H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
298		4-(4-((dietilamino)metil)piridin-2-ilamino)-N-(3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,8 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,30-8,29 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,12-7,11 (d, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 3,77 (s, 6H), 3,60 (s, 2H), 2,54-2,46 (m, 4H), 1,03-0,98 (t, 6H)
299		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-(2-(dimetilamino)acetamido)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,4 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,11-8,07 (d, 1H), 7,95-7,92 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,10 (s, 2H), 2,29 (s, 6H)
300		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(fenetilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,4 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,32-7,18 (m, 5H), 6,96 (s, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,80-3,75 (m, 2H), 2,98-2,93 (t, 2H)
301		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-hidroxietilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,44 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,96 (s, 8H), 3,26 (m, 2H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Compuesto	MS m/z [M+1]	RMN (RMN ¹ H 400 MHz, DMSO-d ₆)
302		2-(7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilcarbamoil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)acetato de etilo	-	11,19 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,98 (t, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,35 (d, 2H), 4,15 (c, 2H), 3,92 (s, 6H), 1,15 (t, 3H)
303		Ácido 2-(7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilcarbamoil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)acético	-	11,45 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,78 (a, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,21 (d, 2H), 3,92 (s, 6H)
304		N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-(fenilamino)etilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	-	11,5 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 7,10-7,05 (t, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,64-6,62 (d, 2H), 6,55-6,52 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,71-3,70 (m, 2H), 3,40-3,20 (m, 2H)

Los compuestos de la invención preparados en los ejemplos, los principios activos, se formularon como sigue:

Ejemplo de preparación 1: Comprimido (prensado directo)

5

Los comprimidos para administración oral que comprenden cada uno de los principios activos se prepararon mezclando 5,0 mg de un principio activo pasado a través de un tamiz, 14,1 mg de lactosa, 0,8 mg de crospovidona USNF y 0,1 mg de estearato de magnesio y prensando la mezcla resultante.

Ejemplo de preparación 2: Comprimido (prensado en húmedo)

10

Los comprimidos para administración oral que comprenden cada uno de los principios activos se prepararon mezclando 5,0 mg de un principio activo pasado a través de un tamiz, 16,0 mg de lactosa y 4,0 mg de almidón; añadiéndole una solución de 0,3 mg de polisolvato 80 disuelto en agua purificada, que se secó y se convirtió en partículas; tamizando las partículas; mezclando las partículas tamizadas, 2,7 mg de dióxido de silicio coloidal y 2,0 mg de estearato de magnesio y prensando después la mezcla resultante.

15

Ejemplo de preparación 3: Polvo y cápsula

5 Las cápsulas de gelatina para administración oral que comprenden cada uno de los principios activos se prepararon mezclando 5,0 mg de un principio activo pasado a través de un tamiz, 14,8 mg de lactosa, 10,0 mg de polivinil pirrolidona y 0,2 mg de estearato de magnesio y cargando la mezcla resultante en un armazón de cápsula dura (n.º 5) usando un aparato.

Ejemplo de preparación 4: Formulación para inyección

10 Las formulaciones para inyección que comprenden cada uno de los principios activos se prepararon mezclando 100 mg de un principio activo, 180 mg de manitol, 26 mg de Na₂HPO₄·12H₂O y 2974 mg de agua destilada.

Ejemplos de ensayo: Inhibición de la cinasa (CI₅₀)

15 Las actividades de inhibición de las cinasas de los compuestos de la invención (compuestos de ensayo) preparados en los ejemplos se evaluaron y representaron como valores CI₅₀.

Las cinasas usadas en los ejemplos de ensayo 1 a 3 se adquirieron en Upstate Company.

20 Ejemplo de ensayo 1: Inhibición de Her1, Her2, Her4, Flt1, Flt3, Flt4, KDR, PDGFR α , PDGFR β , FGFR, Kit y Fms cinasas

25 Se mezclaron HEPES 100 mM (pH 7.4), MgCl₂ 25 mM, MnCl₂ 10 mM y Na₃VO₄ 250 μ M para preparar un tampón de cinasa. Cada una de las cinasas a medir se diluyó a una concentración de 25~300ng por una reacción de acuerdo con su actividad con el tampón de cinasa. También, cada uno de los compuestos de ensayo se diluyó a una concentración que comienza desde 100 nM hasta 0,1 nM con el tampón de cinasa. 10 μ l de la solución diluida de manera seriada de cada uno de los compuestos de ensayo y 10 μ l de la cinasa diluida se añadieron a cada pocillo de una microplaca de 96 pocillos, y la placa se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos. 10 μ l de un sustrato y 10 μ l de ATP se añadieron sucesivamente a la misma para iniciar una reacción de cinasa, y la mezcla resultante se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. El ATP se usó en una forma de una solución diluida a una concentración determinada de acuerdo con un valor Km de la cinasa con agua destilada. Como sustrato se usó 10~100ng/ml de poli(Glu, Tyr) 4: 1 (Sigma). Se añadieron 10 μ l de EDTA 6 mM a cada pocillo y se removió durante 5 minutos para finalizar la reacción de cinasa. Para una medición del grado de fosforilación, a la mezcla de la reacción se añadieron 50 μ l de una solución que contiene anticuerpo anti-fosfotirosina y fosfopéptido marcado con fluoresceína, seguido por la incubación durante 30 minutos. El valor de FP (polarización de fluorescencia) de cada pocillo se determinó mediante un medidor de fluorescencia Victor™ D (Perkin Elmer Lifesciences).

Ejemplo de ensayo 2: Inhibición de IGF1R, Ret, Tie2 y Met cinasas

40 El procedimiento del Ejemplo de Ensayo 1 se repitió salvo por que se cambió la composición de cada uno de un tampón cinasa y un sustrato para determinar las actividades de inhibición de cinasa. Específicamente, se mezclaron HEPES 250 mM (pH 7,4), BRIJ-35 al 0,05 %, MgCl₂ 50 mM y EGTA 5 mM para preparar un tampón de cinasa. Se usó Abltide 1 μ M como el sustrato de Abl; IGF1 Rtide 1 μ M, como el sustrato de Ret, IGF1R y Met; y poli(Glu, Tyr) 4: 1, como el sustrato de Tie2.

45 Ejemplo de ensayo 3: Inhibición de Src, Lck, Fyn y Lyn cinasas

50 Se determinó una actividad de inhibición de Src cinasa con un kit de ensayo de Src (Profluor™, Promega). Cada una de las cinasas a medir se diluyó hasta una concentración de 25 ng por una reacción con el tampón de cinasa proporcionado en el kit. También, cada uno de los compuestos de ensayo se diluyó de manera seriada hasta una concentración que comienza desde 100 μ M hasta 0,1 nM con DMSO al 10 %. 5 μ l de la solución diluida de manera seriada de cada uno de los compuestos de ensayo y 20 μ l de la cinasa diluida se añadieron a cada pocillo de una microplaca de 96 pocillos, y la placa se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se le añadieron 25 μ l de ATP, seguido por la incubación durante 1 hora, y se añadió una solución de proteasa a la misma, seguido por la incubación durante 1 hora. Se añadieron 25 μ l de una solución estabilizante a la solución resultante, seguido por la incubación en la oscuridad durante 5 minutos. La absorbancia de cada pocillo se determinó con un lector de fluorescencia (Molecular Devices) (longitud de onda de excitación: 485 nm, longitud de onda de emisión: 530 nm).

60 La CI₅₀, la concentración a la que se produce el 50 % de la inhibición, se evaluó basándose en la diferencia entre la concentración final de las células del ensayo y la concentración inicial de las células incubadas en un pocillo no tratadas con el compuesto de ensayo que se consideró como el 100 %. Los valores de CI₅₀ de los compuestos de ensayo de la FGFR cinasa se muestran en la Tabla 2, y los del compuesto de ensayo obtenido en el Ejemplo 177 en diversas cinasas, en la tabla 3.

65

<Tabla 2>

Ejemplo	FGFR1	FGFR3	Ejemplo	FGFR1	FGFR3
76	-	****	217	*	**
113	-	****	225	***	***
114	-	****	229	*	***
157	-	****	247	*	*
168	-	*	255	-	*
171	-	****	257	-	*
178	-	**	259	-	****
179	*	*	263	-	*
182	-	*	268	-	*
196	**	***	270	-	*
201	**	**	273	-	****
202	**	*	274	-	*
203	-	****	287	-	****
204	-	**	291	-	*
206	-	****	292	-	*
208	-	*	299	*	*
209	-	**	302	****	****
216	**	***	304	****	****
* : Valor de CI ₅₀ de 1~ 100 nM ** : Valor de CI ₅₀ de 100~ 500 nM *** : Valor de CI ₅₀ de 500-1.000 nM **** : Valor de CI ₅₀ de 1.000~ 5.000 nM					

<Tabla 3>

Cinasa	CI ₅₀ (nM)
EGFR	>1.000
Her2	>1.000
FGFR1	<100
FGFR3	<100
Flt1	>1.000
KDR	<200
Flt3	>1.000
PDGFR α	>1.000
PDGFR β	>1.000
Fms	<200
Kit	>1.000
Ret	>1.000
Tie2	>1.000
Met	>1.000
Src	>1.000
Lck	>1.000
Fyn	>1.000
Lyn	>1.000

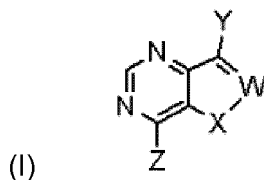
5 Como se muestra en las tablas 2 y 3, cada uno de los compuestos de la invención presentó una excelente actividad de inhibición frente a diversas cinasas que incluyen la FGFR cinasa.

10 Aunque la invención se ha descrito con respecto a las anteriores realizaciones específicas, deberá reconocerse que el experto en la técnica puede realizar diferentes modificaciones y cambios en la invención que también están comprendidos dentro del alcance de la invención tal como se ha definido en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en un derivado de heteroarilo bicíclico de fórmula (I), una sal del mismo, un hidrato del mismo y un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables:

5



en donde,

- 10 W es CH;
X es S;
Y es $-(CH_2)_2R^3$, $-CHCR^2R^3$, $-CCR^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)OH$ o
 $C(O)NR^2R^3$;
R² es H;
- 15 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en
fenilo, 2-fluorofenilo, 2-hidroxifenilo, 4-aminofenilo, 4-metoxifenilo, 4-nitrofenilo, 2-(ciclopropilcarbamoil)fenilo, 3-(ciclopropilcarbamoil)fenilo, 4-(ciclopropilcarbamoil)fenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2-cloro-6-metilfenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 3-ciano-5-metoxifenilo, 3-carbamoil-5-metoxifenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 5-fluoro-2-metilfenilo, 5-fluoro-2-hidroxifenilo, 2-metil-5-nitrofenilo, 2-metil-5-carboetoxifenilo, 2-metil-5-(ciclopropilcarbamoil)fenilo, 2-metil-5-(ciclopropilcarbamoil)fenilo, 4-amino-3-fluorofenilo, 4-amino-2-metilfenilo, 5-amino-2-metilfenilo, 4-amino-2-fluorofenilo, 2-cloro-3,5-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 4-bromo-3,5-dimetoxifenilo, 5-cloro-2,4-dimetoxifenilo, 2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilo, 2,6-dicloro-3,5-dimetilfenilo, 2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo, 2,6-dicloro-3-hidroxi-5-metoxifenilo, 2,6-dicloro-3,5-dihidroxifenilo, 2,6-dicloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-metoxifenilo, 4-bromo-3,5-dimetoxifenilo, 2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenilo, 4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilo, 4-aminonaftalen-1-ilo, 2-cloropiridin-4-ilo, 2,3-diaminopiridin-4-ilo, 6-acetiltofen-2-ilo, 3-(ciclopropilcarbamoil)cumarin-6-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 6-metoxibenzofuran-4-ilo, 6-metoxiquinolin-8-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, 3-fenoxifenilo y benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo;
- 20 Z es H, halógeno, alquilo C₁₋₆, $-OR^5$, $-SR^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^4C(O)NR^4R^5$, $-NR^4C(S)NR^4R^5$ o $-NR^4S(O)_2R^5$, amino, dietilamino, 2-hidroxietilamino, ciclopropilamino, 2-(dimetilamino)etilamino, 2-morfolinoetilamino, fenetilamino, 2-hidroxietilamino, (hidroxicarbonil)metilamino, (etoxicarbonil)metilamino, 2-(fenilamino)etilamino, 3-(dietilamino)propilamino, 3-(4-etilpiperazin-1-il)propilamino, 3-(1H-imidazol-1-il)propilamino, 4-(dietilamino)butilamino, 4-(4-etilpiperazin-1-il)butilamino, 4-(1H-imidazol-1-il)butilamino, 5-(dietilamino)pentilamino, 5-(4-etilpiperazin-1-il)pentilamino, 5-(1H-imidazol-1-il)pentilamino, piperidin-4-ilamino, 2,3,4-trifluorofenilamino, 3-cloro-4-fluorofenilamino, 3,4,5-trimetoxifenilamino, 4-(dimetilamino)fenilamino, 4-morfolinofenilamino, 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenilamino, 4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenilamino, 3-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino, 4-(piperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-propionilpiperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-(isopropilcarbamoil)piperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-(etoxicarbamoil)piperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metoxifenilamino, 4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metoxifenilamino, 4-(4-etilpiperazin-1-il)-2-isopropoxifenilamino, 4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-isopropoxifenilamino, 4-(4-metilpiperazin-1-ilamino)fenilamino, 4-(1H-imidazol-1-il)fenilamino, 4-(piperidin-4-ilamino)fenilamino, 4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)fenilamino, 4-metoxifenilamino, 4-(hidroxicarbonil)fenilamino, 4-(2-hidroxietil)fenilamino, 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)fenilamino, 4-(2-(4-etilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)fenilamino, 4-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etil)fenilamino, 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenilamino, 4-(1-bencilpiperidin-4-ilcarbamoil)fenilamino, 4-(4-etilpiperazin-1-carbonil)fenilamino, 4-(2-(dietilamino)etoxi)fenilamino, piridin-2-ilamino, piridin-4-ilamino, 4-metilpiridin-2-ilamino, 5-metilpiridin-2-ilamino, 6-metilpiridin-3-ilamino, 5-cloropiridin-2-ilamino, 5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino, 5-(2-(dimetilamino)acetamido)piridin-2-ilamino, 5-(3-(dietilamino)propoxi)piridin-2-ilamino, 4-((2-hidroxietil)(metil)amino)metil)piridin-2-ilamino, 4-((2-(dietilamino)etilamino)metil)piridin-2-ilamino, 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 4-(morfolino)metil)piridin-2-ilamino, 5-((dietilamino)metil)piridin-2-ilamino, 6-((dietilamino)metil)piridin-2-ilamino, 4-(piperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((3-(dietilamino)propilamino)metil)piridin-2-ilamino, 5-((3-(4-etilpiperazin-1-il)propilamino)metil)piridin-2-ilamino, 5-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((4-metilpiperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((3-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((4-morfolinopiperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-(morfolino)metil)piridin-2-ilamino, 5-((3,5-dimetilmorfolino)metil)piridin-2-ilamino, 5-((1H-imidazol-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-(2-morfolin-2-oxoetil)piridin-2-ilamino, 5-((3-oxopiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((2-(dietilamino)etoxi)metil)piridin-2-ilamino, 5-((2-(piperidin-1-il)etoxi)metil)piridin-2-ilamino, 5-((3-(dietilamino)propoxi)metil)piridin-2-ilamino, 5-((2-metoxietoxi)metil)piridin-2-ilamino, 4-(dietilamino)piridin-2-ilamino, 4-((2-(dietilamino)etoxi)metil)piridin-2-ilamino, 4-(3-(dietilamino)propoxi)piridin-2-ilamino, 4-(tiazolidin-3-il)metil)piridin-2-ilamino, 4-(2-(dietilamino)-2-oxoetil)piridin-2-ilamino, 5-carbamoilpiridin-2-

ilamino, 5-(3-(dietilamino)propilcarbamoil)piridin-2-ilamino, 5-(3-(4-etilpiperazin-1-il)propilcarbamoil)piridin-2-ilamino, 5-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-ilamino, 5-(4-metilpiperazin-1-ilcarbamoil)piridin-2-ilamino, 6-(4-etilpiperazin-1-il)pirimidin-4-ilamino, 6-(2-morfolinoetilamino)pirimidin-4-ilamino, 6-(3-(dietilamino)propilamino)pirimidin-4-ilamino, 6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)propilamino)pirimidin-4-ilamino, 6-(2-(dimetilamino)etoxi)pirimidin-4-ilamino, 4-metil-6-(2-morfolinoetilamino)pirimidin-2-ilamino, 6-(4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino, 5-nitrotiazol-2-ilamino, 2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-ilo, 2-amino-5-(4-etilpiperazin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-ilo, 1-(4-metoxibencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ilamino, 6-metilbenzo[d]tiazol-2-ilamino, 1H-indazol-6-ilamino, 5-metil-1H-pirazol-3-ilamino, 3-etoxicarbonil-1H-indazolil-6-amino, acetamido, ciclopropanocarboxamido, benzamido, 4-(4-etilpiperazin-1-il)benzamido, 1-(4-metoxibencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ilamino, metilsulfonamido, 3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido y 3-(etoxicarbonil)tioureido;

R⁴ es H o alquilo C₁₋₆;

R⁵ es H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₃₋₁₄, heteroarilo C₂₋₁₃ o heterocicloalquilo C₂₋₇, en donde R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -CF₃, -NO₂, -CN, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₃₋₁₄, heteroarilo C₂₋₁₃, heterocicloalquilo C₂₋₇, -(CH₂)_mNR⁸R⁹, -(CH₂)_mOR⁹, -(CH₂)_mC(O)OR⁹, -(CH₂)_mC(O)NR⁸R⁹, -(CH₂)_mNR⁸C(O)R⁹, -(CH₂)_mSR⁹, -(CH₂)_mS(O)R⁹ y -(CH₂)_mS(O)₂R⁹;

m es un número entero de 0 a 3;

cada uno de R⁸ y R⁹ es independientemente H, -CF₃, -NO₂, -CN, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₃₋₁₄, heteroarilo C₂₋₁₃ o heterocicloalquilo C₂₋₇, en donde cada uno de R⁸ y R⁹ está independientemente sustituido de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -CF₃, -NO₂, -CN, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -NR¹⁰R¹⁰, -OR¹⁰, arilo C₃₋₁₄, heteroarilo C₂₋₁₃ y heterocicloalquilo C₂₋₇; y

R¹⁰ es H o alquilo C₁₋₆.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que es el compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 1) 3-((4-(2-hidroxi)etilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)-4-metil benzoato de etilo;
- 1a) 4-(metiltio)-7-((trimetilsilil)etnil)tieno[3,2-d]pirimidina;
- 1b) 7-etnil-4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidina;
- 1c) 4-metil-3-((4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)benzoato de etilo;
- 1d) 4-metil-3-((4-(metilsulfonil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)benzoato de etilo;
- 2) 3-((4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)-4-metil benzoato de etilo;
- 3) 4-metil-3-((4-(3,4,5-trimetoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)benzoato de etilo;
- 4) 3-((4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)-4-metil benzoato de etilo;
- 5) 4-metil-3-((4-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etnil)benzoato de etilo;
- 6) N-ciclopropil-7-((3,5-dimetoxifenil)etnil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 7) 7-((4-bromo-3,5-dimetoxifenil)etnil)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 8) 7-((4-bromo-2-cloro-3,5-dimetoxifenil)etnil)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 9) 7-((4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)etnil)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 10) 7-((2-cloro-3,5-dimetoxifenil)etnil)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 11) 7-(4-bromo-3,5-dimetoxiestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 11a) 7-viniltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 12) (E)-7-estiriltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 13) (E)-7-(4-metoxiestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 14) (E)-2-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)fenol;
- 15) (E)-7-(4-aminoestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 16) 3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metil benzoato de (E)-etilo;
- 17) (E)-2-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-ciclopropilbenzamida;
- 18) (E)-3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-ciclopropilbenzamida;
- 19) (E)-4-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-ciclopropilbenzamida;
- 20) (E)-3-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
- 21) (E)-7-(4-nitroestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 22) (E)-2-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-fluorofenol;
- 23) (E)-7-(4-amino-2-fluoroestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 24) (E)-7-(2-(4-aminonafalen-1-il)vinil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 25) (E)-7-(2-(2-cloropiridin-4-il)vinil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 26) (E)-5-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)piridin-2,3-diamina;
- 27) (E)-1-(5-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)tiofen-2-il)etanona;
- 28) (E)-6-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-ciclopropil-2-oxo-2H-cromen-3-carboxamida;
- 29) (E)-7-(4-amino-3-fluoroestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 30) (E)-7-(2-metil-5-nitroestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 31) (E)-N-ciclopropil-7-estiriltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 32) (E)-N-ciclopropil-7-(4-metoxiestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 33) (E)-2-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)fenol;
- 34) (E)-7-(4-aminoestiril)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;

- 35) 3-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metil benzoato de (E)-etilo;
- 36) (E)-N-ciclopropil-2-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamida;
- 37) (E)-N-ciclopropil-3-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamida;
- 38) (E)-N-ciclopropil-4-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamida;
- 5 39) (E)-N-ciclopropil-3-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilbenzamida;
- 40) (E)-N-ciclopropil-7-(4-nitroestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 41) (E)-2-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-fluorofenol;
- 42) (E)-7-(4-amino-2-fluoroestiril)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 43) (E)-7-(2-(4-aminonaftalen-1-il)vinil)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 10 44) (E)-7-(2-(2-cloropiridin-4-il)vinil)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 45) (E)-7-(2-(1H-pirazol-4-il)vinil)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 46) (E)-5-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)piridin-2,3-diamina;
- 47) (E)-1-(5-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)tiufen-2-il)etanona;
- 48) (E)-N-ciclopropil-6-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-2-oxo-2H-cromen-3-carboxamida;
- 15 49) (E)-7-(4-amino-3-fluoroestiril)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 50) (E)-N-ciclopropil-7-(2-metil-5-nitroestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 51) (E)-N-(3-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilfenil)ciclopropanocarboxamida;
- 52) (E)-N-ciclopropil-3-(2-(4-(3,4,5-trimetoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamida;
- 53) (E)-N-ciclopropil-4-metil-3-(2-(4-(3,4,5-trimetoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamida;
- 20 54) (E)-7-(2-(4-aminonaftalen-1-il)vinil)-N-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 55) (E)-N-(4-metil-3-(2-(4-(3,4,5-trimetoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)fenil)ciclopropanocarboxamida;
- 56) (E)-N-ciclopropil-4-metil-3-(2-(4-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamida;
- 57) (E)-N-(4-metil-3-(2-(4-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)fenil)ciclopropan-carboxamida;
- 58) (E)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-7-estiriltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 25 59) (E)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-7-(4-metoxiestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 60) (E)-2-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)fenol;
- 61) (E)-7-(4-aminoestiril)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 62) 3-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metil benzoato de (E)-etilo;
- 30 63) (E)-N-ciclopropil-2-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamida;
- 64) (E)-N-ciclopropil-3-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamida;
- 65) (E)-N-ciclopropil-4-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamida;
- 66) (E)-N-ciclopropil-3-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilbenzamida;
- 67) (E)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-7-(4-nitroestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 35 68) (E)-2-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-fluorofenol;
- 69) (E)-7-(4-amino-2-fluoroestiril)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 70) (E)-7-(2-(4-aminonaftalen-1-il)vinil)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 71) (E)-7-(2-(2-cloropiridin-4-il)vinil)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 72) (E)-N-(3-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilfenil)ciclopropanocarboxamida;
- 40 73) (E)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-7-(2-metil-5-nitroestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 74) 7-(3,5-dimetoxiestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 75) 7-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxiestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 76) 7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxiestiril)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 77) 7-fenetiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 45 78) 6-(2-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-N-ciclopropil-2-oxo-2H-cromen-3-carboxamida;
- 79) 7-(4-amino-2-metilfenetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 80) N-ciclopropil-7-(4-metoxifenetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 81) 2-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)fenol;
- 50 82) 3-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-4-metil benzoato de etilo;
- 83) N-ciclopropil-2-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzamida;
- 84) N-ciclopropil-3-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzamida;
- 85) N-ciclopropil-3-(2-(4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-4-metilbenzamida;
- 86) 7-(4-aminofenetil)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 87) 7-(2-(2-cloropiridin-4-il)etil)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 55 88) 7-(2-(1H-pirazol-4-il)etil)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 89) 7-(5-amino-2-metilfenetil)-N-ciclopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 90) N-ciclopropil-3-(2-(4-(3,4,5-trimetoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzamida;
- 91) N-ciclopropil-4-metil-3-(2-(4-(3,4,5-trimetoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzamida;
- 92) N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-7-fenetiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 60 93) N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-7-(4-metoxifenetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 94) 2-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)fenol;
- 95) 3-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-4-metil benzoato de etilo;
- 96) N-ciclopropil-2-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzamida;
- 97) N-ciclopropil-3-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzamida;
- 65 98) N-ciclopropil-4-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzamida;
- 99) N-ciclopropil-3-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-4-metil-benzamida;

- 100) 7-(4-aminofenil)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
 101) 2-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-4-fluorofenol;
 102) 7-(2-(4-aminonaftalen-1-il)etil)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
 103) N-(3-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-4-metilfenil)ciclopropanocarboxamida;
 5 104) 7-(5-amino-2-metilfenil)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
 105) ácido 4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico;
 105a) 4-(metiltio)-7-viniltieno[3,2-d]pirimidina;
 105b) 4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carbaldehído;
 10 106) 4-amino-N-(3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 106a) N-(3,5-dimetoxifenil)-4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 106b) N-(3,5-dimetoxifenil)-4-(metilsulfinil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 107) ácido 4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico;
 107c) 7-(bromometil)-4-clorotieno[3,2-d]pirimidina;
 15 107d) acetato de (4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)metilo;
 107e) (4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)metanol;
 107f) 4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-carbaldehído;
 108) 4-(ciclopropilamino)-N-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 108a) 4-cloro-N-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 20 108b) 4-amino-N-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 109) 4-cloro-N-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 110) N-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-4-metoxitieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 111) 4-amino-N-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 112) 4-cloro-N-(6-metoxibenzofuran-4-il)-3-metil-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 25 113) 4-amino-N-(6-metoxibenzofuran-4-il)-3-metil-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 114) N-(6-metoxibenzofuran-4-il)-3-metil-4-(fenilamino)-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 115) 4-cloro-N-(3-ciano-5-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 116) 4-amino-N-(3-carbamoil-5-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 117) 4-cloro-N-(6-metoxiquinolin-8-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 30 118) 4-amino-N-(6-metoxiquinolin-8-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 119) 4-cloro-N-(3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 120) N-(3,5-dimetoxifenil)-4-metoxitieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 121) 4-(2,4-dimetoxibencilamino)-N-(3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 122) 4-amino-N-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 35 123) 4-amino-N-(4-cloro-3-fluorofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 124) 4-amino-N-(6-metilpiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 125) 4-amino-N-(3-fenoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 126) 4-amino-N-(2,6-dimetilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 127) 4-amino-N-(2-cloro-6-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 40 128) 4-amino-N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 129) 4-amino-N-(5-cloro-2,4-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 130) 4-amino-N-(2-fluorofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 131) 4-amino-N-(2,3-diclorofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 132) 4-amino-N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 45 133) 4-amino-N-(2-cloro-4-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 134) 4-amino-N-(5-fluoro-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 135) 4-amino-N-(2-metil-5-nitrofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 136) 4-amino-N-(5-amino-2-metilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 137) 4-cloro-N-(2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 50 138) 4-metoxi-N-(2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 139) 4-amino-N-(2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 140) 4-(2-morfolinoetilamino)-N-(2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 141) 4-(fenilamino)-N-(2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 142) 4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)-N-(2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 55 143) 4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metoxifenilamino)-N-(2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 144) 4-(4-(4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il)-2-metoxifenilamino)-N-(2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 145) 4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)-2-isopropoxifenilamino)-N-(2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 60 146) 4-(4-(4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il)-2-isopropoxifenilamino)-N-(2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 147) 4-(piridin-2-ilamino)-N-(2,4,6-tricloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 148) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 65 148b) N-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)-4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 148c) N-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)-4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;

- 149) 4-amino-N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 150) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-(dimetilamino)etilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 151) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-(dietilamino)propilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 5 152) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 153) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 154) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)-2-isopropoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 10 155) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-isopropoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 156) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 157) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(dietilamino)butilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 15 158) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-(dietilamino)pentilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 159) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-(4-etilpiperazin-1-il)propilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 160) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)butilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 20 161) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-(4-etilpiperazin-1-il)pentilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 162) 4-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 163) 4-(4-(1H-imidazol-1-il)butilamino)-N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 25 164) 4-(5-(1H-imidazol-1-il)pentilamino)-N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 165) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 166) 4-cloro-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 30 167) 4-amino-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 168) 4-(ciclopropilamino)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 169) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-(dimetilamino)etilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 170) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-(dietilamino)propilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 171) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-(4-etilpiperazin-1-il)propilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 35 172) 4-(4-(1H-imidazol-1-il)butilamino)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 173) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 174) N-(3,5-dimetoxifenil)-N-(4-metoxibencil)-4-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 175) 4-acetamido-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 176) 4-benzamido-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 40 177) 4-(ciclopropanocarboxamido)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 178) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-metilpiridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 179) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 45 180) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 181) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 182) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(6-(4-etilpiperazin-1-il)pirimidin-4-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 50 183) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 184) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(6-metilpiridin-3-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 185) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(2-(dietilamino)etoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 55 186) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(2-hidroxietil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 187) 4-(4-(1-bencilpiperidin-4-ilcarbamoil)fenilamino)-N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 188) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin--1-carbonil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 60 189) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 190) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(2-(4-etilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 191) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 65 192) ácido 4-(7-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilcarbamoil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)benzoico;

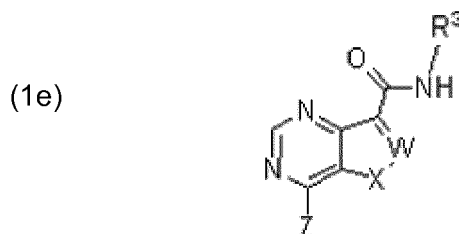
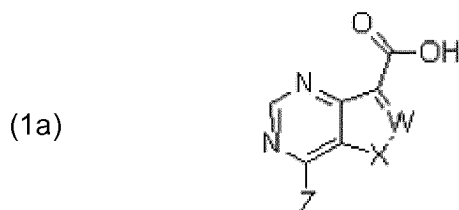
- 193) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 194) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 5 195) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 196) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(2-(dietilamino)etoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 197) 4-(4-(1-bencilpiperidin-4-ilcarbamoil)fenilamino)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 10 198) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin--1-carbonil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 199) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(2-(4-etilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 15 200) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 201) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 202) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 20 203) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)benzamido)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 204) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)benzamido)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 205) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(metilsulfonamido)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 206) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(metilsulfonamido)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 207) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 25 208) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(6-(2-morfolinoetilamino)pirimidin-4-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 209) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)pirimidin-4-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 30 210) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(6-(3-(dietilamino)propilamino)pirimidin-4-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 211) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)propilamino)pirimidin-4-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 212) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-metil-6-(2-morfolinoetilamino)pirimidin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 35 213) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-nitrotiazol-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 214) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-metil-6-(2-morfolinoetilamino)pirimidin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 215) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 40 216) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-(etoxicarbonil)tioureido)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 217) 4-amino-N-(2,6-dicloro-3-hidroxi-5-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 218) 4-amino-N-(2,6-dicloro-3,5-dihidroxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 219) 4-amino-N-(2,6-dicloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 220) 4-(2-amino-5-(4-etilpiperazin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 45 221) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 222) 4-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 50 223) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(1-(4-metoxibencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 224) 4-(2-amino-5-(4-etilpiperazin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 225) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 55 226) 4-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 227) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(1-(4-metoxibencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 228) 4-(1H-indazol-6-ilamino)-N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 229) 4-(1H-indazol-6-ilamino)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 60 230) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 231) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 232) 6-(7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilcarbamoil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-1H-indazol-3-carboxilato de etilo;
- 236) 4-amino-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 237) 4-amino-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxibencil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 65 238) 7-((4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenoxi)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina;
- 239) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(dimetilamino)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;

- 240) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-metoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 241) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 242) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 5 243) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-propionilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 244) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-(isopropilcarbamoil)piperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 10 245) 4-(4-(7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilcarbamoil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenil)piperazin-1-carboxilato de etilo;
 246) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 247) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-(morfolinometil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 248) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-metilpiperazin-1-ilamino)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 15 249) 4-(4-(1H-imidazol-1-il)fenilamino)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 250) 4-(5-cloropiridin-2-ilamino)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 251) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(piperidin-4-ilamino)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 252) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 20 253) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 254) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((dietilamino)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 255) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 25 256) 4-(5-((1H-imidazol-1-il)metil)piridin-2-ilamino)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 257) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-(2-morfolin-2-oxoetil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 30 258) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((4-metilpiperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 259) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((3-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 260) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((3,5-dimetilmorfolino)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 35 261) 4-(5-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 262) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((4-morfolinopiperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 263) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((3-oxopiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 40 264) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-(3-(dietilamino)propilcarbamoil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 265) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((3-(dietilamino)propilamino)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 45 266) (R)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 267) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-(3-(4-etilpiperazin-1-il)propilcarbamoil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 268) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-(4-metilpiperazin-1-ilcarbamoil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 50 269) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((3-(4-etilpiperazin-1-il)propilamino)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 270) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-metilpiridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 271) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((2-(dietilamino)etoxi)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 55 272) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-((dietilamino)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 273) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(6-((dietilamino)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 274) 4-(5-carbamoilpiridin-2-ilamino)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 275) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((2-metoxietoxi)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 60 276) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((3-(dietilamino)propoxi)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 277) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-((2-(piperidin-1-il)etoxi)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
 65 278) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(piridin-4-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;

- 279) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 280) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(morfolinometil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 281) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-(3-(dietilamino)propoxi)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 282) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(dietilamino)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 285) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(3-(dietilamino)propoxi)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 286) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2,3,4-trifluorofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 287) N-(4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 288) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(piperidin-1-ilmetil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 289) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2,3,4-trifluorofenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 290) 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 291) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(tiazolidin-3-ilmetil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 292) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(2-(dietilamino)-2-oxoetil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 293) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-((2-(dietilamino)etilamino)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 294) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-(((2-hidroxietil)(metil)amino)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 295) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-((2-(dietilamino)etoxi)metil)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 296) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(dietilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 297) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(piperidin-4-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 298) 4-(4-((dietilamino)metil)piridin-2-ilamino)-N-(3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 299) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(5-(2-(dimetilamino)acetamido)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 300) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(fenetilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 301) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-hidroxietilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 302) 2-(7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilcarbamoil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)acetato de etilo;
- 303) Ácido 2-(7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilcarbamoil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)acético y
- 304) N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-(fenilamino)etilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

o una sal de los mismos, un hidrato de los mismos o un solvato de los mismos farmacéuticamente aceptables.

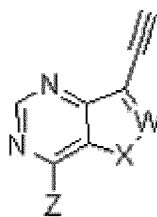
3. Un método para preparar un compuesto de fórmula (1e), que comprende someter un compuesto de fórmula (1a) a una reacción con un compuesto de fórmula (2a):



en donde, W, X, Z y R^3 tienen los mismos significados que se definen en la reivindicación 1.

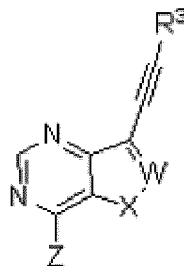
4. Un método para preparar un compuesto de fórmula (1f), que comprende someter un compuesto de fórmula (1b) a una reacción con un compuesto de fórmula (2b):

(1b)



(2b) Y'-R³

(1f)

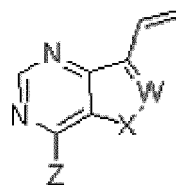


5

en donde, W, X, Z y R³ tienen los mismos significados que se definen en la reivindicación 1; e Y' es halógeno.

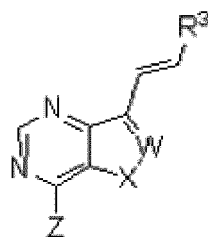
10 5. Un método para preparar un compuesto de fórmula (1g), que comprende someter un compuesto de fórmula (1c) a una reacción con un compuesto de fórmula (2c):

(1c)



(2c) Y''-R³

(1g)

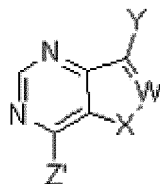


15

en donde, W, X, Z y R³ tienen los mismos significados que se definen en la reivindicación 1 e Y'' es halógeno.

20 6. Un método para preparar un compuesto de fórmula (1h), que comprende someter un compuesto de fórmula (1d) a una reacción con un compuesto de fórmula (2d):

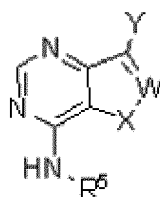
(1d)



25

(2d) Z''-R⁵

(1h)



en donde, W, X, Y y R⁵ tienen los mismos significados que se definen en la reivindicación 1; y cuando Z' es halógeno, Z'' es NH₂ y cuando Z' es NH₂, Z'' es halógeno.

5 7. Un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para su uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno de crecimiento celular anormal inducido por una expresión excesiva de una proteína cinasa.

10 8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la proteína cinasa es ALK, AMPK, Aurora A, Aurora B, Aurora C, Axl, Blk, Bmx, BTK, CaMK, CDK2/ciclinE, CDK5/p25, CHK1, CK2, c-RAF, DMPK, EGFR1, Her2, Her4, EphA1, EphB1, FAK, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt-1, Flt-3, Flt-4, Fms, Fyn, GSK3beta, HIPK1, IKKbeta, IGFR-1R, IR, Itk, JAK2, JAK3, KDR, Kit, Lck, Lyn, MAPK1, MAPKAP-K2, MEK1, Met, MKK6, MLCK, NEK2, p70S6K, PAK2, PDGFR alfa, PDGFR beta, PDK1, Pim-1, PKA, PKBalfa, PKCalfa, Plk1, Ret, ROCK-I, Rsk1, SAPK2a, SGK, Src, Syk, Tie-2, Tec, Trk o ZAP-70.

15 9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el trastorno de crecimiento celular anormal es cáncer de estómago, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de intestino grueso, cáncer del intestino delgado, cáncer de páncreas, cáncer de cerebro, cáncer de hueso, melanoma, cáncer de mama, adenosis esclerosante, carcinoma uterino, cáncer de cuello uterino, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de tiroides, cáncer paratiroideo, cáncer de riñón, sarcoma, carcinoma de próstata, cáncer de la uretra, cáncer de vejiga, leucemia, mieloma múltiple, cáncer de sangre, linfoma, fibroadenoma, inflamación, diabetes, obesidad, psoriasis, artritis reumatoide, angioma, nefrotuberculosis aguda o crónica, reestenosis arterial coronaria, enfermedades autoinmunitarias, asma, enfermedades neurodegenerativas, infección crónica o enfermedades oculares inducidas por la división de los vasos sanguíneos.

20 10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, el cual se administra en combinación con o se formula en la forma de complejo, con una medicación seleccionada entre el grupo que consiste en: inhibidores de la transducción de la señal celular, inhibidores de la mitosis, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, agentes antihormonales, antiandrógeno, inhibidores de la diferenciación/proliferación/supervivencia celular, inhibidores de la apoptosis, inhibidores de la inflamación e inhibidores de la glucoproteína P.

25 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 como un principio activo y un vehículo,adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable.