

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 751 608**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.12.2012 PCT/KR2012/011571**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.07.2013 WO13100632**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.12.2012 E 12861811 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2019 EP 2797927**

54 Título: **Derivados de tieno[3,2-d]pirimidina que tienen actividad inhibitoria para las proteínas quinasas**

30 Prioridad:

30.12.2011 KR 20110146818

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

01.04.2020

73 Titular/es:

**HANMI PHARM. CO., LTD. (100.0%)
214 Muha-ro, Paltan-myeon, Hwaseong-si
Gyeonggi-do 445-910, KR**

72 Inventor/es:

**BAE, IN HWAN;
SON, JUNG BEOM;
HAN, SANG MI;
KWAK, EUN JOO;
KIM, HO SEOK;
SONG, JI YOUNG;
BYUN, EUN YOUNG;
JUN, SEUNG AH;
AHN, YOUNG GIL y
SUH, KWEE HYUN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 751 608 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de tieno[3,2-d]pirimidina que tienen actividad inhibitoria para las proteínas quinasas

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados de tieno[3,2-d]-pirimidina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen actividad inhibitoria para las proteínas quinasas, y una composición farmacéutica que comprende los mismos como ingrediente activo para uso en la prevención y el tratamiento de enfermedades causadas por crecimiento celular anormal de proteínas quinasas.

Antecedentes de la invención

15 Una proteína quinasa es una enzima, que desempeña un papel clave en la mediación de la transducción de señales a través de la fosforilación de un grupo hidroxilo presente en un residuo de tirosina, serina o treonina y, por lo tanto, está profundamente involucrado en la regulación del crecimiento celular, diferenciación, proliferación. etc.

Como es bien sabido, un equilibrio entre los "estados activados" y los "estados desactivados" de una ruta de señalización intracelular es esencial para el mantenimiento de la homeostasis de una célula. Cuando se interrumpe una ruta de señalización intracelular normal de, por ejemplo, principalmente la continuación del "estado activado" de las señales intracelulares debido a la sobreexpresión o mutación de una proteína quinasa específica, puede provocar un brote de diversas enfermedades tales como el cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedad metabólica y enfermedad cerebral. Se estima que el genoma humano contiene 518 proteínas quinasas que constituyen aproximadamente el 1.7% de todos los genes humanos [Manning et al., Science, 298, (2002), 1912]; y las proteínas quinasas se pueden dividir en proteínas tirosina quinasas (90 o más tipos) y proteína serina/treonina quinasas. Las proteínas tirosina quinasas se pueden dividir en tirosina quinasas receptoras que incluyen 58 quinasas distintas que se pueden clasificar en 20 subtipos, y tirosina quinasas citoplasmáticas/no receptoras que incluyen 32 quinasas distintas que se pueden clasificar en 10 subtipos. Un receptor tirosina quinasa tiene un dominio quinasa en la superficie donde puede unirse a un factor de crecimiento, y un sitio activo donde tiene lugar la fosforilación de un residuo de tirosina. La unión de un factor de crecimiento al dominio extracelular del receptor puede hacer que la tirosina quinasa del receptor forme un polímero, lo cual puede dar como resultado la autofosforilación de residuos específicos de tirosina en el dominio citoplasmático. Esto puede desencadenar una cascada de eventos a través de la fosforilación de proteínas intracelulares que finalmente transmiten la señal extracelular al núcleo, causando así la transcripción y síntesis de diversos genes que pueden estar involucrados en el crecimiento celular, diferenciación, proliferación y similares.

Entre las diversas quinasas citoplasmáticas, la RAF es una de las quinasas que participan en la ruta lineal de la proteína quinasa activada por mitógeno Ras-RAF-MEK-ERK (MAPK) iniciada por una proteína quinasa receptora, la cual se activa por un factor de crecimiento [Solit, DB et al, Nature, 439, (2006), 358]. Actualmente, se conocen tres tipos de isoformas de los mismos, es decir, A-RAF, B-RAF y C-RAF (RAF-1) [Jansen HW, et al., EMBO J, 2, (1983), 1969; Marais R. et al., Cancer Surv, 27, (1996), 101]. Dado que se ha observado una activación anormal en la ruta MAPK en aproximadamente el 30% de los tejidos cancerosos humanos y la mutación genética de B-RAF y C-RAF que muestra una activación aberrante se ha confirmado en los tejidos cancerosos, en general se acepta que la RAF juega un papel muy importante en la ruta MAPK de tejidos cancerosos.

Por consiguiente, se han sugerido métodos para usar un compuesto que tiene un efecto inhibitor contra actividades anormales de las quinasas RAF para el tratamiento del cáncer. Por lo tanto, n número de RAF e inhibidores de la quinasa RAF modificada están actualmente en desarrollo o siendo probados en estudios clínicos en curso. Ejemplos de tales inhibidores de la quinasa RAF incluyen: sorafenib (Nexavar®, Bayer) el cual se usa para el tratamiento del cáncer de hígado, vemurafenib (PLX-4032, RG7204, Roche) el cual se aprobó recientemente para el tratamiento del melanoma; y ejemplos que se están probando actualmente en ensayos clínicos incluyen: regorafenib y RDEA119 de Bayer, RAF265 de Novartis, E3810 de Advan Chem, DCC2036 de Deciphera Pharma., CKI-27 de Chugai Pharma., RO-5126766 de Roche, etc.

55 Sin embargo, la eficacia de tales fármacos ha sido cuestionada cuando se administran durante un período de tiempo prolongado a pesar de su buen rendimiento inicial, ya que se ha observado resistencia al fármaco en algunos pacientes aproximadamente 7 meses después de la administración inicial del fármaco.

60 Se ha postulado que tal degradación puede deberse a la resistencia a los fármacos del inhibidor de B-RAF que es causada por la activación anormal de la ruta MAPK debido a cambios en la RAF, la activación del sistema de señalización complementario entre diferentes isoformas de la RAF o la activación de diversos receptores quinasas diferentes de MAPK como resultado de la activación de diferentes rutas de Ras, una proteína clave utilizada en la cascada de transducción de señales que consiste en los subtipos K-Ras, N-Ras y H-Ras.

Una de las rutas de señalización de que las RAF quinasas no se involucran es el C-FMS(sarcoma de McDonough celular felino), también conocido como receptor del factor 1 estimulante de colonias (CSF-1R), el cual es miembro de la familia de genes originalmente aislado de la cepa Susan McDonough de virus del sarcoma felino. FMS es un receptor para el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) codificado por el protooncógeno C-FMS, el cual pertenece a un RTK de clase III junto con Kit, Flt-3 y PDGFR. Se ha informado que la tirosina quinasa FMS está involucrada en la metástasis del cáncer.

Otro ejemplo es un receptor de proteína tirosina quinasa llamado receptor de dominio de discoidina (DDR), el cual es una subfamilia de receptores de tirosina quinasa que poseen un dominio extracelular relacionado con la lectina discoidina. En el caso de animales tales como los humanos, hay dos tipos de proteínas DDR, tipo DDR1 y tipo DDR2, que tienen secuencias de aminoácidos similares y están codificadas por diferentes genes entre sí. Se ha informado que las proteínas DDR pueden estar implicadas en el proceso de crecimiento del cáncer y metástasis. Además, se ha observado una expresión sobreexpresada de DDR en algunas células tumorales, junto con un informe de que una expresión sobreexpresada de DDR aumentó la expresión de MMP-1 y MMP-2, que se sabe que están implicadas en el crecimiento del cáncer. Por lo tanto, se espera que la inhibición de tales quinasas pueda conducir a un efecto terapéutico contra diversos tipos de cáncer. Por lo tanto, un compuesto que tiene una actividad inhibitoria no solo contra la RAF, sino también contra las FMS, DDR1 y DDR2 quinasas puede ser más útil para el tratamiento de diversos tipos de cáncer, incluido el cáncer resistente, en comparación con un inhibidor convencional de la quinasa RAF. El documento WO 2011/093672 describe derivados heteroarilo bicíclicos con actividad inhibitoria de la proteína quinasa.

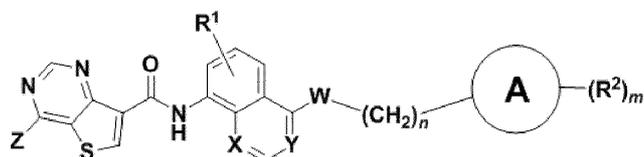
Divulgación de la invención.

Problema para resolver por la invención

Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar un compuesto y una composición farmacéutica que lo comprenda para uso en la prevención o el tratamiento de cáncer intratable tal como cáncer resistente al inhibir no solo la RAF, el cual es un regulador clave del crecimiento celular, la diferenciación y proliferación, sino también FMS, DDR1 y DDR2 quinasas.

Medios para resolver el problema.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un derivado de tieno[3,2-d]pirimidina de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene actividad inhibitoria contra las RAF, FMS, DDR1 y DDR2 quinasas:



(I)

en donde,

A es arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

W es O, S, S(O), S(O)₂, NH, -NHNH- o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

X y Y son cada uno independientemente CH o N;

Z es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o NR³R⁴, en donde dichos R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_qB, B representa NR⁵R⁶, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo de 3- a 6 miembros;

R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃, en el que dicho alquilo o alcoxi no está sustituido o está sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R² es hidrógeno, halógeno, -CF₃, -NO₂, -OH, -CN, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, -NR⁷R⁸, -NHSO₂R⁹, -SO₂R¹⁰, -C(O)R¹¹, -NHC(O)R¹², -NHC(O)OR¹³, -S(O)R¹⁴, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀, 5- a heteroarilo de 10 miembros o heteroariloxi de 5 a 10 miembros, en donde dicho R² está conectado a A por -(CH₂)_p- o sustituido con alquilo C₁₋₄, alquilo C₂₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄ o uno o más átomos de halógeno,

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, -NH₂, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, dicho alquilo, alcoxi, cicloalquilo o heterocicloalquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más átomos de halógeno;

5 q es un entero que va de 0 a 3;

p es un entero que varía de 0 a 3;

m es un entero que varía de 0 a 5;

10

n es un entero que varía de 0 a 2; y

cuando A es hidrógeno, m es 0.

15 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un derivado de tieno[3,2-d]pirimidina de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, un hidrato y un solvato del mismo como ingrediente activo para uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades causadas por la activación anormal de una proteína quinasa.

20 Efecto de la invención.

La composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un derivado de tieno[3,2-d]pirimidina de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, un hidrato y un solvato del mismo de acuerdo con la presente invención es eficaz para uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades anormales del crecimiento celular causadas por la activación anormal de una proteína quinasa.

25

Descripción detallada de la invención

30 El término "halógeno" como se usa en el presente documento se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, a menos que se indique otra cosa.

El término "alquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un residuo hidrocarburo lineal, cíclico o ramificado, a menos que se indique otra cosa.

35 El término 'cicloalquilo' como se usa en el presente documento se refiere a un alquilo cíclico, por ejemplo, ciclopropilo, a menos que se indique otra cosa.

El término "arilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo aromático monocíclico o bicíclico, por ejemplo, fenilo y naftilo, a menos que se indique otra cosa.

40

El término "heterocicloalquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un alquilo cíclico, por ejemplo, alquilo monocíclico o bicíclico, que contiene uno o más heteroátomos, preferiblemente de uno a cuatro heteroátomos, seleccionados de O, N y S, a menos que se indique otra cosa. Ejemplos de monoheterocicloalquilo incluyen piperidinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, tetrahidrofuranoilo, piperazinilo y grupos similares de los mismos, pero no se limitan a los mismos.

45

El término "heteroarilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo aromático, por ejemplo, grupo monocíclico o bicíclico, que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de O, N y S, y uno o más de los miembros del anillo de carbono está sustituido con C=O, a menos que se indique otra cosa. Ejemplos de heteroarilo monocíclico incluyen tiazolilo, oxazolilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, isooxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, grupos no similares, pero no similares. Entre los ejemplos de heteroarilo bicíclico se incluyen indolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, furinilo, furopiridinilo, oxocromeno, dioxoisindolina y grupos similares de los mismos, pero no se limitan a los mismos.

50

El compuesto de la presente invención también puede formar una sal farmacéuticamente aceptable. Tal sal puede ser una sal de adición de ácido no tóxico farmacéuticamente aceptable que contiene anión, pero no está limitada a la misma. Por ejemplo, la sal puede incluir sales de adición de ácido formadas por ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico y otros; ácidos carbónicos orgánicos tales como ácido tartárico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido maleico y otros; y ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalensulfónico y otros. Entre ellos, se prefieren las sales de adición de ácido formadas por ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico o ácido hidrohalogénico, y otros.

60

65

Además, el compuesto de la presente invención puede tener un centro de carbono asimétrico y, por lo tanto, puede estar presente en forma de isómero R o S, compuestos racémicos, mezcla diastereomérica o diastereómero individual, estando incluidos tales isómeros y mezclas enteras dentro del alcance de la presente invención.

5 Además, los solvatos e hidratos del compuesto de fórmula (I) están abarcados dentro del alcance de la presente invención.

Una realización preferida de la presente invención está representada por los derivados de tieno[3,2-d]pirimidina de fórmula (I),

10 en la que:

A es arilo o heteroarilo;

15 W es NH;

Z es NR^3R^4 ;

20 X es CH; y

Y es N.

Los derivados de tieno[3,2-d]pirimidina preferidos de la presente invención se ejemplifican adicionalmente a continuación. Además de los derivados, también se pueden usar sales farmacéuticamente aceptables, isómeros, hidratos o solvatos de los mismos.

- 1) 4-amino-N-(1-((4-clorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 2) 4-amino-N-(6-metil-1-((3-(trifluorometil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 3) N-(1-((4-clorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 4) 4-(ciclopropilamino)-N-(6-metil-1-((3-(trifluorometil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 5) 4-amino-N-(6-metil-1-((3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 6) 4-(ciclopropilamino)-N-(6-metil-1-((3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 7) 4-amino-N-(1-((4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 8) 4-(ciclopropilamino)-N-(1-((4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 9) N-(1-((4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-(metilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 10) 4-amino-N-(1-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 11) 4-amino-N-(1-((4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 12) 4-amino-N-(6-metil-1-((3-(trifluorometil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 13) 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 14) 4-amino-N-(1-((2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 15) 4-amino-N-(6-metil-1-((4-(trifluorometil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 16) 4-amino-N-(1-((4-metoxifenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 17) 4-amino-N-(6-metil-1-(p-toluilamino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;

ES 2 751 608 T3

- 18) 4-amino-N-(1-((4-isopropilfenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 19) 4-amino-N-(1-((5-(t-butil)isoxazol-3-il)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 5 20) 4-amino-N-(1-((4-fluorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 21) 4-amino-N-(6-metil-1-(tiazol-2-ilamino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 22) 4-amino-N-(1-((4-cianofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 10 23) 4-amino-N-(6-metil-1-(quinolm-5-ilamino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 24) 4-amino-N-(1-((4-etoxifenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 15 25) 4-amino-N-(6-metil-1-((4-fenoxifenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 26) 4-amino-N-(1-((4-idroxifenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 27) 4-amino-N-(1-((4-isopropoxifenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 20 28) 4-amino-N-(1-((4-(dimetilamino)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 30) 4-amino-N-(1-((3,4-dimetoxifenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 25 31) 4-amino-N-(1-((3-fluoro-4-metoxifenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 32) 4-amino-N-(6-metil-1-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 36) 4-amino-N-(4-((4-clorofenil)amino)-7-metilquinazolin-8-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 30 37) 4-(ciclopropilamino)-N-(1-((4-metoxifenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 38) 4-amino-N-(1-((3-clorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 35 39) 4-amino-N-(1-((3-bromofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 40) 4-amino-N-(1-((2,4-diclorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 41) 4-amino-N-(1-((3,4-diclorofenil)amino)-6-metilisoquinolm-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 40 42) 4-amino-N-(1-((3,5-diclorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 43) 4-amino-N-(6-metil-1-((3,4,5-triclorofenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 45 44) 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-metoxifenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 45) 4-amino-N-(1-bencilamino-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 46) 4-amino-N-(6-metil-1-fenoxiisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 50 47) 4-amino-N-(6-metil-1-((4-morfolinofenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 48) N-(1-((4-(1H-pirrol-1-il)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 55 49) 4-amino-N-(6-metil-1-(pirimidin-4-ilamino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 50) 4-amino-N-(1-((4-(difluorometoxi)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 51) 4-amino-N-(6-metil-1-((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 60 52) 4-amino-N-(1-((4-clorofenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 53) 4-amino-N-(5-((4-clorofenil)amino)naftalen-1-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 65 54) 4-amino-N-(1-((4-etinilfenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;

- 57) 4-amino-N-(1-((4-(fluorometoxi)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 58) N-(1-(4-clorofenilamino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 5 59) 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-((dimetilamino)metil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 60) 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 10 61) 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-((dietilamino)metil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 63) 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 15 64) 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-(morfolinometil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 65) 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 20 66) 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-((diisopropilamino)metil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 67) 4-amino-N-(6-metil-1-((3-(metilsulfonamido)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 68) 4-(5-((5-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-6-metilisoquinolin-1-il)amino)-2-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 30 69) 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-(piperazin-1-ilmetil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 70) 4-amino-N-(1-((3-cloro-4-metoxifenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 35 73) 4-amino-N-(1-((4-cloro-2-fluorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 74) 4-amino-N-(1-((4-bromo-2-fluorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 75) 4-amino-N-(1-((4-metoxibencil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 40 76) 4-amino-N-(1-((4-clorobencil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 77) 4-amino-N-(1-(2-(4-clorofenil)hidrazinil)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 45 78) 4-amino-N-(1-((3-((dimetilamino)metil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 79) 4-amino-N-(6-metil-1-((4-oxo-4H-cromen-6-il)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 80) N-(1-((3-acetilfenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 50 82) 4-amino-N-(6-metil-1-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 83) N-(1-((4-acetilfenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 55 84) 4-amino-N-(6-metil-1-((4-(metilsulfonamido)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 85) 4-amino-N-(6-metil-1-((3-(metilsulfonil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 86) 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-(metoximetil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 60 87) 4-amino-N-(1-((4-metoxi-3-(metilsulfonamido)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 88) 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-(metilsulfonamido)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 65

- 89) 4-amino-N-(1-((6-cloropiridin-3-il)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 90) 4-amino-N-(1-((2-cloropiridin-4-il)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 5 91) 4-amino-N-(6-metil(4-(metilsulfonamidometil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 92) 4-amino-N-(6-metil-1-((3-(metilsulfonamidometil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 93) 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-fluorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 10 94) 4-amino-N-(1-((3-bromo-4-clorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 96) N-(1-((3-acetamidofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 15 97) 4-amino-N-(6-metil-1-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 98) 4-amino-N-(6-metil-1-((4-(metilsulfinil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 99) 4-amino-N-(6-metil-1-((2-metil-1,3-dioxoisoindolin-5-il)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 20 100) 4-amino-N-(1-((6-metoxipiridin-3-il)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 101) 4-amino-N-(6-metil-1-((3-(2,2,2-trifluoroacetil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 25 102) 4-amino-N-(6-metil-1-((4-propionilfenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 103) 4-amino-N-(1-((4-hexanoilfenil)amino)-6-metilisoquinolin-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 104) N-(1-((1-acetil-1H-indazol-6-il)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 30 105) 4-amino-N-(1-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 107) 4-amino-N-(6-metil-1-((2-metil-2H-indazol-6-il)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 35 108) 4-((5-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-6-metilisoquinolin-1-il)amino)benzoato de metilo;
- 109) 4-amino-N-(6-metil-1-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 110) 4-amino-N-(6-metil-1-((2-metil-2H-indazol-5-il)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 40 111) 4-amino-N-(6-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 112) 4-amino-N-(6-metil-1-((1-metil-1H-indol-6-il)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 45 113) 6-((5-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-6-metilisoquinolin-1-il)amino)-1H-indazol-1-carboxilato de tert-butilo;
- 114) clorhidrato de N-(1-((1H-indazol-6-il)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 50 115) 4-amino-N-(1-((5-cloro-2-fluorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 116) 4-amino-N-(1-((3-cloro-2-fluorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 117) 4-amino-N-(1-((3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 55 118) 4-amino-N-(1-((3-cloro-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 119) 4-amino-N-(6-metil-1-((4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 60 120) 4-amino-N-(1-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 121) 4-amino-N-(1-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 65 122) N-(1-((1H-indazol-5-il)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;

123) 4-amino-N-(1-((3-cloro-2,4-difluorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;

Los derivados de la presente invención pueden obtenerse a través del Esquema de reacción 3 usando intermedios obtenidos en el Esquema de reacción 1 y el Esquema de reacción 2 que se muestran a continuación, o intermedios que están disponibles comercialmente, respectivamente. Además, el análisis de masas de los derivados de tieno[3,2-d]pirimidina obtenidos se puede realizar usando MicroMass ZQ™ (Waters).

La composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, los derivados o sales de tieno[3,2-d]pirimidina, isómeros, hidratos o solvatos de los mismos puede usarse para la prevención o el tratamiento de enfermedades del crecimiento celular anormal causadas por la activación anormal de una proteína quinasa.

Los ejemplos de la proteína quinasa incluyen ALK, AMPK, Aurora A, Aurora B, Aurora C, Axl, Blk, Bmx, BTK, CaMK, CDK2/cyclinE, CDK5/p25, CHK1, CK2, c-RAF, DDR1, DDR2, DMPK, EGFR1, Her2, Her4, EphA1, EphB1, FAK, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt-1, Flt-3, Flt-4, Fms (CSF-1), 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 alpha, PDGFR beta, PDK1, Pim-1, PKA, PKBalpha, PKCalpha, Plk1, Ret, ROCK-I, Rsk1, SAPK2a, SGK, Src, Syk, Tie-2, Tec, Trk o ZAP-70. La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención tiene buena actividad inhibitoria contra las quinasas anteriores.

Ejemplos de las enfermedades del crecimiento celular anormal causadas por la activación anormal de la proteína quinasa en la que la composición farmacéutica de la invención es efectiva incluyen cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer colorrectal, cáncer de intestino delgado, cáncer de páncreas, cáncer de cerebro, cáncer de hueso, melanoma, cáncer de seno, adenosis esclerosante, cáncer uterino, cáncer cervical, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de tiroides, cáncer de paratiroides, cáncer renal, sarcoma, cáncer de próstata, cáncer de uretra, cáncer de vejiga, cáncer de sangre, linfoma, fibroadenoma, inflamación, diabetes, obesidad, psoriasis, artritis reumatoide, hemangioma, enfermedad renal aguda o crónica, restenosis coronaria, enfermedades autoinmunes, asma, enfermedades neurodegenerativas, infección aguda o enfermedades oculares causadas por angiogénesis.

La composición farmacéutica de la invención puede comprender vehículos, excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica puede comprender un fármaco seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la transducción de señales celulares, inhibidores de la mitosis, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la reacción biológica, agentes antihormonales, antiandrógenos, inhibidores de la diferenciación/proliferación/supervivencia celular, inhibidores de apoptosis, inhibidores de inflamación e inhibidores de la glicoproteína P. En el caso de que la composición farmacéutica de la invención se desarrolle en una formulación, puede usarse en combinación con dicho fármaco o desarrollarse en una formulación combinada.

La composición farmacéutica de la invención puede comprender vehículos, excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables convencionales. La composición farmacéutica puede formularse de acuerdo con métodos convencionales, y puede prepararse en forma de formulaciones orales tales como unas tabletas, píldoras, polvos, cápsulas, jarabes, una emulsión, una microemulsión y otras o formulaciones parenterales tales como intramuscular, intravenosa o administración subcutánea.

Para formulaciones orales, aditivos o vehículos tales como celulosa, silicato de calcio, almidón de maíz, lactosa, sacarosa, dextrosa, fosfato de calcio, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, gelatina, talco, surfactantes, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, agentes diluyentes y otros. Para formulaciones inyectables, aditivos o vehículos tales como agua, solución salina, solución de glucosa, análogos de solución de glucosa, alcoholes, glicoles, éteres (por ejemplo, polietilenglicol 400), aceites, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, glicéridos, surfactantes, agentes de suspensión, agentes emulsionantes y otros pueden ser utilizados.

De aquí en adelante, se explica un método de ejemplo para preparar el compuesto de la presente invención.

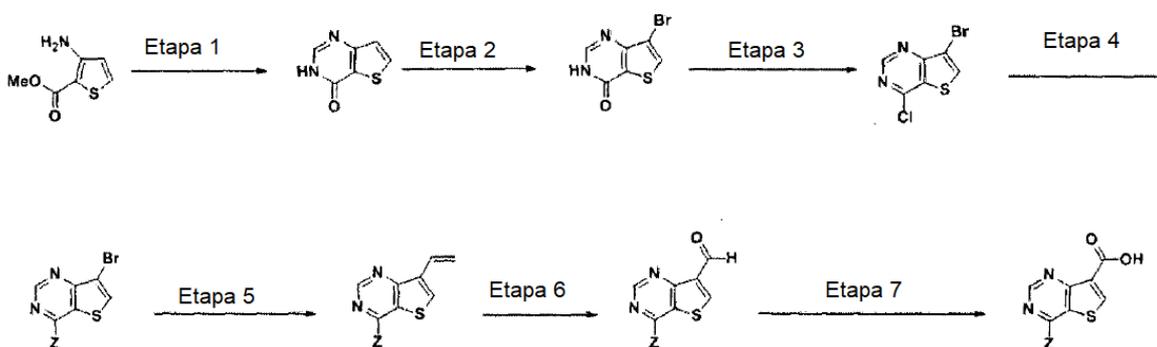
Las siguientes abreviaturas se usan en los ejemplos de preparación, métodos de preparación y ejemplos a continuación:

DECP:	Clorofosfato de dietilo		
DIPEA:	N,-diisopropiletilamina		
HATU:	[hexafluorofosfato de 2-(1H-9-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uranio		
HOBT:	N-hidroxibenzotriazol		
DMF:	N,N-dimetil formamida		
DMSO:	dimetil sulfóxido	EA:	Acetato de etilo
CH ₂ Cl ₂ :	diclorometano	EtOAc:	Acetato de etilo

Na ₂ SO ₄ :	sulfato de sodio anhidro	NaOH:	Hidróxido de sodio
NaBH(OAc) ₃ :	triacetoxiborohidruro de sodio	THF:	tetrahidrofurano
CS ₂ CO ₃ :	carbonato de cesio		
AIBN:	Azobisisobutironitrili		
Pd ₂ (dba) ₃ :	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio 0		

5 El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención se puede preparar mediante el Esquema de reacción 3 usando intermediarios obtenidos en los Ejemplos de preparación 1 y 2 como se muestra en los Esquemas de reacción 1 y 2, respectivamente.

Esquema de Reacción 1



10 en donde Z es el mismo que se define en la fórmula (I).

Los procesos de reacción anteriores se ejemplifican en las siguientes reacciones por etapas.

<Etapa 1-1>

15 Se mezclan ácido acético anhidro (12 a 13 equivalentes) y ácido fórmico (12 a 15 L/mol, con base en una unidad equivalente estándar). Se agrega metil-3-aminotiofeno-4-carboxilato (1.0 equivalente, unidad equivalente estándar) a la solución de reacción resultante, y se agita durante aproximadamente 2 a 4 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se elimina bajo presión reducida. Por separado, se añaden formiato de amonio (equivalentes de 8/0 a 9/0) y formamida (150 ml, 3.76 mol), y la mezcla se agita durante aproximadamente 20 a 40 minutos. El material sintetizado se agrega a la mezcla de reacción resultante y se agita durante aproximadamente 7 a 9 horas a una temperatura en el rango de 140 a 160 °C. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se agita adicionalmente durante aproximadamente 11 a 13 horas. El sólido resultante se filtra y se lava con agua para obtener el compuesto deseado.

25 <Etapa 1-2>

30 El compuesto (1.0 equivalente, unidad equivalente estándar) obtenido en la <Etapa 1-1> se disuelve en ácido acético (9.0 a 11.0 equivalentes). Por separado, el bromo (3.0 a 4.0 equivalentes) se diluye en ácido acético (9.0 a 11.0 equivalentes) y la solución resultante se agrega lentamente a la solución preparada. La solución de reacción se coloca en un reactor sellado y se agita durante 17 a 19 horas a una temperatura en el rango de 110 a 130 °C. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y el ácido acético se elimina bajo presión reducida. Se vierte agua helada sobre la mezcla, y el compuesto sólido resultante se filtra, seguido de secado. El compuesto deseado se obtiene sin purificación adicional.

35 <Etapa 1-3>

40 Se añaden dimetilformamida (2.0 a 3.0 equivalentes) y diclorometano (3.0 a 4.0 L/mol, con base en una unidad equivalente estándar) a un reactor. Por separado, el cloruro de oxalilo (3.0 a 4.0 L/mol, con base en una unidad equivalente estándar) se diluye en diclorometano (3.0 a 4.0 L/mol, con base en una unidad equivalente estándar) y la solución resultante se agrega a la solución preparada durante un período de aproximadamente 20 a 40 minutos. El compuesto (1.0 equivalente, unidad equivalente estándar de 35 g, 0.15 mol) obtenido en la <Etapa 1-2> se agrega al mismo, se calienta y se somete a reflujo durante 2.5 a 4.0 horas. Se baja la temperatura y se agrega agua lentamente.

La capa orgánica resultante se separa y la capa acuosa se somete a extracción usando diclorometano. La capa orgánica resultante se seca sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica seca se filtra y se destila bajo presión reducida, y se seca bajo atmósfera de nitrógeno para obtener el compuesto deseado.

5 <Etapa 1-4>

El compuesto (1.0 equivalente, unidad equivalente estándar) obtenido en la <Etapa 1-3> y amoníaco 2.0 M (15 a 25 mL/g, con base en la unidad equivalente estándar) se disuelve en un solvente de 2-propanol, sellado en un recipiente y agitado. La temperatura externa se eleva a un rango de 95 a 100 °C, seguido de agitación durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se destiló bajo presión reducida. Se agrega agua destilada (40 a 55 ml/g, con base en la unidad equivalente estándar) al concentrado, seguido de agitación durante 20 a 40 minutos. El sólido resultante se filtra y se lava con agua destilada (15 a 25 ml/g, con base a la unidad equivalente estándar) dos veces. El compuesto se seca en un horno a una temperatura de 45 a 55 °C para obtener el compuesto deseado.

15 <Etapa 1-5>

El compuesto (1.0 equivalente, unidad equivalente estándar) obtenido en la <Etapa 1-4>, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0.05 a 0.08 equivalentes) y yoduro de cobre (1.0 a 1.2 equivalentes) se disuelven en solvente de 1,4-dioxano (1.5 a 2.5 L/mol, con base en la unidad equivalente estándar) y se agitan. Se agrega lentamente tributil(vinil)estaño (1.1 a 1.5 equivalentes) a la solución de reacción resultante y se somete a reflujo durante 6 horas o más, preferiblemente aproximadamente 6 a 8 horas. La solución de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se añaden a la misma una solución acuosa de fluoruro de potasio (3.0 y 4.0 L/mol, con base en la unidad equivalente estándar) y acetato de etilo (3.0 a 4.0 litros/mmol de la unidad equivalente estándar), seguido de agitación intensa durante 2.5 horas o más, preferiblemente de aproximadamente 2.5 a 3.5 horas. La solución de reacción se filtra a través de una almohadilla de Celite bajo presión reducida, se lava con acetato de etilo (0.5 a 0.8 L/mol, con base a la unidad equivalente estándar). La capa orgánica del filtrado se separa y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica seca se filtra y se destila bajo presión reducida, se agrega con una solución mixta de acetato de etilo/hexano = 1/1 (v/v) (0.8 a 1.2 L/mol, con base en la unidad equivalente estándar), seguido de agitación durante 1 hora. La solución de reacción resultante se filtra bajo presión reducida y se lava con una solución mixta de acetato de etilo/hexano = 1/1 (v/v) (0.4 a 0.6 L/mol, con base en la unidad equivalente estándar). El sólido resultante se seca con viento tibio en un horno (45 a 55°C) durante 2.5 horas o más, preferiblemente aproximadamente 2.5 a 3.5 horas, para obtener el compuesto deseado.

35 <Etapa 1-6>

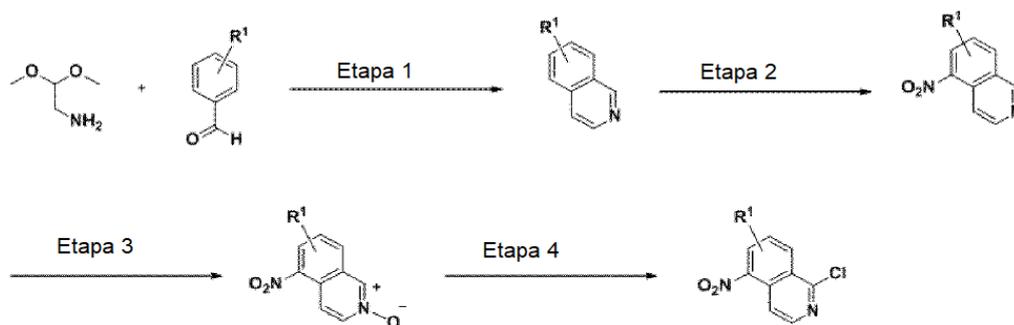
El compuesto (1.0 equivalente, unidad equivalente estándar) obtenido en la <Etapa 1-5> se agita con una solución mixta de cloroformo (0.8 a 1.2 L/mol, con base en la unidad equivalente estándar) y metanol (0.8 a 1.2 L/mol, con base en la unidad equivalente estándar). La solución de reacción resultante se enfría hasta -65 a -78 °C a medida que se introduce gas nitrógeno, seguido de suministro de gas ozono durante 2.5 horas o más, preferiblemente de aproximadamente 2.5 a 3.5 horas. El generador de ozono se retira y la solución de reacción se eleva hasta temperatura ambiente mientras se introduce gas nitrógeno, se agrega sulfuro de dimetilo a la misma (0.2 a 0.4 L/mol, con base en la unidad equivalente estándar), seguido de agitación durante 2.5 horas o más, preferiblemente de aproximadamente 2.5 a 3.5 horas, a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentra bajo presión reducida y se agrega acetato de etilo (0.3 a 0.5 L/mol, con base en la unidad equivalente estándar) al concentrado, seguido de agitación durante 1.0 a 1.5 horas. La solución resultante se filtra bajo presión reducida, y el sólido filtrado se lava con acetato de etilo (0.04 a 0.06 L/mol, con base en la unidad equivalente estándar). El sólido filtrado se secó con viento cálido en un horno (45 a 55 °C) durante 2.5 horas o más, preferiblemente aproximadamente 2.5 a 3.5 horas, para obtener el compuesto deseado.

50 <Etapa 1-7>

Se disuelve hidrógeno fosfato disódico (48.2 g, 0.402 mol) en agua destilada (180 mL) y la solución de reacción se enfría hasta 5 °C o menos, preferiblemente de aproximadamente 5 a -3 °C. El compuesto (1.0 equivalente, unidad equivalente estándar) obtenido en la <Etapa 1-6> se disuelve en una solución mixta de acetona (0.8 a 1.2 L/mol, con base en la unidad equivalente estándar) y sulfóxido de dimetilo (0.8 a 1.2 L/mol), seguido de la adición lenta de la solución resultante a la solución de reacción preparada a 5 °C o menos, preferiblemente en el rango de temperatura de aproximadamente 5.0 a 3.0 °C. Por separado, se disuelve el clorito de sodio (1.0 a 1.3 equivalentes) en agua destilada (0.8 a 1.2 L/mol, con base en la unidad equivalente estándar), y luego se agrega lentamente la solución resultante a la solución de reacción preparada a 5 °C o menos, preferiblemente en el rango de temperatura de aproximadamente 5.0 a 1.0 °C. La solución de reacción se eleva hasta temperatura ambiente, seguido de agitación durante 2.5 o más, preferiblemente de aproximadamente 2.5 a 3.5 horas. A esto se agrega agua destilada (8.0 a 12 L/mol, con base en la unidad equivalente estándar), seguido de agitación adicional durante 4.5 horas o más, preferiblemente de aproximadamente 4.5 a 5.5 horas. La solución de reacción se filtró bajo presión reducida, y el sólido resultante se lavó con éter dietílico (0.3 a 0.5 L/mol). Se agrega etanol (0.8 a 1.2 L/mol, con base en la unidad equivalente estándar) al sólido filtrado, y la solución se destila bajo presión reducida, se seca con viento tibio en un

horno (45 a 55 °C) durante 2.5 horas o más, preferiblemente de aproximadamente 2.5 a 3.5 horas, para obtener el compuesto deseado.

Esquema de Reacción 2



5 El esquema de reacción 2 ilustra un proceso de reacción cuando X = CH e Y = N en el compuesto de fórmula (I), en donde R¹ es el mismo que se define en la fórmula (I).

Los procesos de reacción anteriores se ejemplifican en las siguientes reacciones por etapas.

10 <Etapa 2-1>

15 El aldehído (1.0 equivalente, unidad equivalente estándar) sustituido con R¹ se agita en un solvente de cloroformo (1.6 a 2.0 L/mol, con base en la unidad equivalente estándar), y a eso se agrega lentamente acetato de dimetil acetal aminoacetaldéhidico (1.0 a 1.2 equivalentes), seguido de agitación a 80 a 95 °C hasta que se evapore aproximadamente la mitad de la solución de reacción. La solución de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, y la solución de reacción de color amarillo resultante se disuelve en cloroformo (0.8 a 1.0 L/mol, con base en la unidad equivalente estándar), seguido de enfriamiento de la solución de reacción a 5 °C o menos, preferiblemente aproximadamente 5 a 0 °C. Se añaden lentamente cloroformiato de etilo (1.0 a 1.2 equivalentes) y fosfito de trietilo (1.2 a 1.4 equivalentes) a la solución de reacción durante 0.5 a 1.0 horas. La solución de reacción resultante se agita durante 20 a 28 horas a temperatura ambiente. Subsecuentemente, la solución de reacción se enfría hasta 5 °C o menos, preferiblemente de aproximadamente 5 a 0 °C, y luego se agrega tetracloruro de titanio (3.8 a 4.2 equivalentes) lentamente a la misma durante 0.5 a 1.0 hora, y se somete a reflujo durante 10 horas o más, preferiblemente de aproximadamente 10 a 14 horas. La solución de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, seguido de agitación durante 10 horas o más, preferiblemente, de 10 a 14 horas. Se vierte agua con hielo en la mezcla de reacción para separar la capa orgánica y la capa acuosa, y la capa acuosa se lava con diclorometano. La capa acuosa se vierte en una solución saturada de tartrato de sodio y potasio y se ajusta a pH 8.0 a 9.5 mediante la adición de solución de amoníaco, y se somete a extracción con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas obtenidas se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo presión reducida para obtener el compuesto deseado.

30 <Etapa 2-2>

35 Se agrega ácido sulfúrico (300 a 400 L/mol, con base en la unidad equivalente estándar) al compuesto (1.0 equivalente, unidad equivalente estándar) obtenido en la <Etapa 2-1> y se agita. La solución de reacción se enfría hasta 5 °C o menos, preferiblemente de aproximadamente 5 a 0 °C, seguido de la adición lenta de nitrato de potasio (2.0 a 2.2 equivalentes). La solución de reacción se agita durante 3 horas o más, preferiblemente de aproximadamente 3 a 4 horas, a una temperatura de 5 a 0°C. La mezcla de reacción se vierte en agua con hielo y se ajusta a un pH de 11 a 12 mediante la adición de solución de NaOH 5 N, seguido de agitación durante 11 horas o más, preferiblemente de aproximadamente 11 a 13 horas, a temperatura ambiente. El sólido generado se filtra bajo presión reducida, seguido de lavado con agua. El sólido filtrado se seca con viento tibio en un horno (35 a 45 °C) durante 3 horas o más, preferiblemente aproximadamente 3 a 4 horas para obtener el compuesto deseado.

40 <Etapa 2-3>

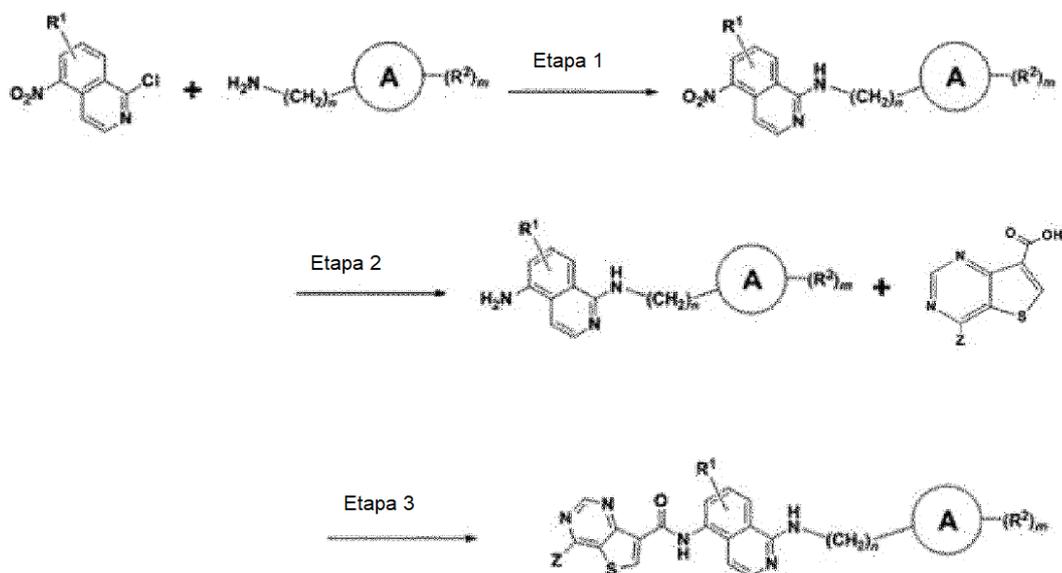
45 El compuesto (1.0 equivalente, unidad equivalente estándar) obtenido en la <Etapa 2-2> se disuelve en CH₂Cl₂ (2.8 a 3.3 L/mol, con base en la unidad equivalente estándar), y la solución de reacción se enfría hasta 5 °C o menos, preferiblemente de aproximadamente 5 a 0°C. Subsecuentemente, se agrega lentamente mCPBA (1.5 a 1.7 equivalentes) a la solución de reacción durante 0.5 a 1 hora, seguido de agitación durante 10 horas o más, preferiblemente de aproximadamente 10 a 11 horas a una temperatura de 5 a 0°C. La mezcla de reacción se ajusta a

un pH de 10 a 11 mediante la adición de una solución de NaOH 1 N, y se somete a extracción con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas obtenidas se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo presión reducida para obtener el compuesto deseado.

5 <Etapa 2-4>

El compuesto (1.0 equivalente, unidad equivalente estándar) obtenido en la <Etapa 2-3> se disuelve en 1,2-dicloroetano (8 a 9 L/mol, con base en la unidad equivalente estándar) y POCl₃ (4.5 a 5.5 equivalentes) se agrega a la solución de reacción a temperatura ambiente. Y luego, la solución de reacción se somete a reflujo durante 6 horas o más, preferiblemente de aproximadamente 6 a 7 horas. La solución de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra destilando el solvente bajo presión reducida. El sólido concentrado se disuelve en diclorometano. A esto se agrega agua helada, y la solución mezclada se somete a extracción con diclorometano. La capa orgánica obtenida se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida. Se agrega una solución mixta de acetato de etilo/hexano = 1/1 (v/v) al sólido concentrado, seguido de agitación durante 2 horas o más, preferiblemente de aproximadamente 2 a 2.5 horas a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtra bajo presión reducida y se lava con una solución mixta de acetato de etilo/hexano = 1/1 (v/v). El sólido filtrado se seca con viento tibio en un horno (35 a 45 °C) durante 3 horas o más, preferiblemente aproximadamente 3 a 4 horas para obtener el compuesto deseado.

Esquema de Reacción 3



20 El esquema de reacción 3 ilustra un proceso de reacción cuando W es NH en el compuesto de fórmula (I), en el que A, R¹, R², nym son los mismos que se definen en la fórmula (I).

25 Los procesos de reacción anteriores se ejemplifican en las siguientes reacciones por etapas.

<Etapa 3-1>

30 El compuesto (1.0 equivalente, unidad equivalente estándar) obtenido en la <Etapa 2-4> se disuelve en 2-propanol (2.0 a 4.0 L/mol, con base en la unidad equivalente estándar) y el anillo A que contiene amina (0.6 a 0.9 equivalentes) se agrega a la solución de reacción a temperatura ambiente. La solución de reacción se sella y se agita durante 9 horas o más, preferiblemente de aproximadamente 9 a 11 horas, a una temperatura de 85 a 95 °C. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, y el sólido generado se filtra bajo presión reducida, seguido de lavado con acetato de etilo. El sólido filtrado se seca con viento tibio en un horno (45 a 55°C) durante 2.5 horas o más, preferiblemente aproximadamente 2.5 a 3.5 horas para obtener el compuesto deseado.

<Etapa 3-2>

40 Se agregan hierro (3.0 a 5.0 equivalentes) y ácido clorhídrico concentrado (0.04 a 0.06 mL/mmol) a una solución mixta de etanol/agua = 1/1 (v/v) (3.0 a 5.0 L/mol, con base en el estándar unidad equivalente), y reflujo durante 0.5 a 1.5 horas. El compuesto (1.0 equivalente, unidad equivalente estándar) obtenido en la <Etapa 3-1> se agrega a una mezcla de reacción y se calienta a reflujo durante 1.5 horas o más, preferiblemente aproximadamente 1.5 a 2.5 horas.

La mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de Celite bajo presión reducida y se lava con una solución mixta de cloroformo/2-propanol = 4/1 (v/v). El filtrado obtenido se destiló bajo presión reducida y se disolvió en una solución mixta de cloroformo/2-propanol = 4/1 (v/v). La capa orgánica se lava con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica obtenida se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida para obtener el compuesto deseado.

<Etapa 3-3>

El compuesto (1.0 equivalente, unidad equivalente estándar) obtenido en la <Etapa 1-7> se disuelve en dimetilformamida (1.0 a 3.0 L/mol, con base en la unidad equivalente estándar) y DECP (1.8 a 2.2 equivalentes) y DIPEA (3.6 a 4.4 equivalentes) se añaden a la solución de reacción a una temperatura de 4 a -4 °C. La solución de reacción se agita durante 5 a 15 minutos. El compuesto (0.45 a 0.55 equivalente) obtenido en la <Etapa 3-2> se agrega a la mezcla de reacción, y la mezcla se agita durante 11 horas o más, preferiblemente aproximadamente 11 a 13 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Se agrega acetato de etilo al sólido concentrado, seguido de agitación durante 1.5 horas o más, preferiblemente de aproximadamente 1.5 a 2.5 horas. El sólido resultante se filtra bajo presión reducida y se lava con acetato de etilo y metanol. El sólido filtrado se seca con viento tibio en un horno (35 a 45 °C) durante 2.5 horas o más, preferiblemente aproximadamente 2.5 a 3.5 horas para obtener el compuesto deseado.

La síntesis de derivados de la presente invención puede realizarse empleando un esquema de reacción general tal como los Esquemas de reacción 1, 2 y 3 mostrados anteriormente, y el análisis de masas puede realizarse usando MicroMass ZQ™ (Waters).

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo para prevenir o tratar enfermedades de crecimiento celular anormales causadas por hiperactividad (activación anormal) de una proteína quinasa.

Se puede determinar una dosificación del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a la luz de diversos factores relevantes que incluyen la condición, edad, peso corporal y sexo del sujeto que se va a tratar, ruta de administración y gravedad de la enfermedad. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) puede administrarse en un rango de 0.01 a 200 mg/kg (peso corporal), preferiblemente de 10 a 100 mg/kg (peso corporal) una o dos veces al día por vía oral o parenteral.

Además, la presente invención proporciona una biblioteca de compuestos que comprende uno o más de los compuestos seleccionados del grupo que consiste en el compuesto de fórmula (I), sal, isómero, hidrato y solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar realizaciones preferidas de la presente invención, y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo de preparación 1: Preparación de ácido 4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico

<Etapa 1> Preparación de 3H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona

Se mezclaron y agitaron anhídrido acético (185 ml, 1.96 mol) y ácido fórmico (85 ml, 2.22 mmol). Se añadió metil-3-aminotiofeno-2-carboxilato (50 g, 0.16 mol) a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante aproximadamente 3 horas a temperatura ambiente. El solvente de reacción se eliminó bajo presión reducida. Por separado, se mezclaron formiato de amonio (90 g, 1.43 mol) y formamida (150 ml, 3.76 mol) y se agitaron durante aproximadamente 30 minutos. El material sintetizado en lo anterior se añadió a la solución de reacción resultante, seguido de agitación durante 8 horas a 150 °C. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 12 horas. El sólido generado se filtró y se lavó con agua para obtener el compuesto del título (39 g, 81%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.48 (br, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.40 (d, 1H)

<Etapa 2> Preparación de 7-bromotieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

Se disolvió tieno [3,2-d] pirimidin-4 (3H)-ona (38.0 g, 0.25 mol) en ácido acético (143 mL, 2.5 mol) y se añadieron lentamente bromo (40.4 mL, 0.78 mol) diluido con ácido acético (122 ml, 2.1 mol) a la solución preparada. La solución de reacción se agitó en un reactor sellado durante 18 horas a 120 °C. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el ácido acético se eliminó por destilación bajo presión reducida. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo para generar un compuesto sólido, y el compuesto sólido resultante se filtró y se secó. El compuesto del título se obtuvo sin purificación (37.5 g, 65%).

Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.75 (brs, 1H), 8.36 (s, 1h), 8.24 (s, 1H)

<Etapa 3> Preparación de 7-bromo-4-clorotieno[3,2-d]pirimidina

Se añadieron dimetilformamida (25.8 ml, 0.33 mol) y diclorometano (150 ml) a un reactor. Se añadió cloruro de oxalilo (46.4 ml, 0.53 mol) diluido con diclorometano (150 ml) a temperatura ambiente al reactor durante aproximadamente 30 minutos. Se añadió 7-bromotieno[3,2-d] pirimidin-4(3H)-ona (35 g, 0.15 mol) al mismo, y luego, la solución de reacción se calentó hasta reflujo durante 3 horas. Se bajó la temperatura de la solución de reacción y se añadió agua cuidadosamente a la misma. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se sometió a extracción usando diclorometano. La capa orgánica extraída se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica seca se filtró y se destiló bajo presión reducida, y se secó con gas nitrógeno para obtener el compuesto del título (30.5 g, 85%).

Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.16 (s, 1H), 8.79 (s, 1H)

<Etapa 4> Preparación de 7-bromotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

La 7-bromo-4-clorotieno[3,2-d]pirimidina (84.0 g) obtenida en la <Etapa 3> y el amoniaco 2.0 M (672 ml) se agitaron bajo un solvente de 2-propanol en una condición sellada. La temperatura externa se elevó hasta un rango de 95 a 100 °C, seguido de agitación durante 7 horas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se destiló bajo presión reducida. Se añadió agua destilada (400 ml) a la solución concentrada, seguido de agitación durante 30 minutos. El compuesto sólido se filtró y se lavó con agua destilada (168 ml) dos veces. El compuesto resultante se secó en un horno a 50°C para obtener el compuesto del título (75 g, 97%).

Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.71 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.47 (s, 1H)

<Etapa 5> Preparación de 7-viniltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

7-bromotieno[3,2-d]pirimidin-4-amina (53.0 g, 0.23 mol) obtenida en la <Etapa 4>, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (15.8 g, 0.014 mol) y yoduro de cobre (5.3 g, 0.028 mol)) se agitaron bajo un solvente de 1,4-dioxano (530 ml). Se añadió lentamente tributil(vinil)estaño (83.2 ml, 0.276 ml) a la mezcla resultante, seguido de reflujo durante 7 horas o más. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añaden una solución acuosa de fluoruro de calcio (795 ml) y acetato de etilo (795 ml) a la solución de reacción y se agita vigorosamente durante 3 horas o más. La solución de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite bajo presión reducida y se lavó con acetato de etilo (105 ml). La capa orgánica del filtrado se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica seca se filtró y se destiló bajo presión reducida, y se añadió a la misma una solución mixta de acetato de etilo (106 ml)/hexano (106 ml), seguido de agitación durante 1 hora. La solución de reacción se filtró bajo presión reducida y se lavó con una solución mixta de acetato de etilo (27 ml)/hexano (27 ml). El sólido filtrado se secó con viento cálido en un horno (50 °C) durante 3 horas o más para obtener el compuesto del título (34.2 g, 83.8%).

Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.40 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 6.94 (dd, 1H), 6.34 (dd, 1H), 5.37 (dd, 1H)

<Etapa 6> Preparación de 4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxaldehído

La 7-viniltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina (40.0 g, 0.226 mol) obtenida en la <Etapa 5> se agitó bajo solventes de cloroformo (280 ml) y metanol (280 ml). La solución de reacción se enfrió hasta -78°C introduciendo gas nitrógeno y se suministró mediante gas ozono durante 3 horas o más. El generador de ozono se retiró y la temperatura de la solución de reacción se elevó hasta temperatura ambiente mientras se introducía gas nitrógeno. Se añadió sulfuro de dimetilo (60 ml) a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante 3 horas o más a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y se añadió acetato de etilo (80 ml) a la solución concentrada, seguido de agitación durante una hora. La solución de reacción se filtró bajo presión reducida y el sólido filtrado se lavó con acetato de etilo (10 ml). El sólido filtrado se secó con viento cálido en un horno (50 °C) durante 3 horas o más para obtener el compuesto del título (36 g, 89%).

Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 10.25 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.82 (s, 2H)

<Etapa 7> Preparación de ácido 4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico

Se disolvió dihidrato monobásico de fosfato de sodio (48.2 g, 0.402 mol) en agua destilada (180 ml), y la solución de reacción se enfrió hasta 0°C o menos. Por separado, el 4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxaldehído (36.0 g, 0.201 mol) obtenido en la <Etapa 6> se disolvió en una solución mixta de acetona (244 ml)/dimetilsulfóxido (176 ml), y la solución resultante se añadió lentamente a una solución de reacción a 3 °C o menos. Por separado, se disolvió clorito de sodio (30.3 g, 0.268 mol) en agua destilada (180 ml), y la solución resultante se añadió lentamente a la solución de reacción a 3 °C o menos. Se añadió agua destilada (1.280 ml) a la solución de reacción, seguido de agitación durante 5 horas o más. La solución de reacción se filtró bajo presión reducida y el sólido filtrado se lavó con éter dietílico (72

ml). El sólido filtrado se adicionó con etanol (180 ml), y la solución resultante se destiló bajo presión reducida. El sólido concentrado se secó con viento cálido en un horno (50 °C) durante 3 horas o más para obtener el compuesto del título (36 g, 91.8%).

5 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.92 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.94 (s, 2H)

Ejemplo de preparación 2: Preparación de 1-cloro-6-metil-5-nitroisoquinolina

<Etapa 1> Preparación de 6-metilisoquinolina

10 El paratolualdehído (53 ml, 0.486 mol) se agitó en un solvente de cloroformo (900 ml). Se añadió lentamente a esto el dimetil acetal de aminoacetaldehído (59.3 ml, 0.486 mol), seguido de agitación a 90°C hasta que se evaporó aproximadamente la mitad de la solución de reacción. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y la solución de reacción de color amarillo resultante se disolvió en cloroformo (400 ml), seguido de enfriamiento de la solución a 0°C o menos. Se añadieron lentamente cloroformiato de etilo (48 ml, 0.486 mol) y fosfito de trietilo (104 ml, 0.583 mol) a la solución de reacción. La solución de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se enfrió hasta 0°C o menos, se añadió lentamente con tetracloruro de titanio (213.6 ml, 1.94 mol) y se sometió a reflujo durante 12 horas o más. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas o más. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo para separar la capa orgánica y la capa acuosa, y la capa acuosa se lavó con diclorometano. Se añadió una solución saturada de tartrato de sodio a la capa acuosa, se ajustó a pH 9 mediante la adición de agua con amoníaco y se sometió a extracción con diclorometano. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (46.3 g, 66%).

25 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.23 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 2.49 (s, 3H)

<Etapa 2> Preparación de 6-metil-5-nitroisoquinolina

30 Se añadió ácido sulfúrico (400 ml) a 6-metilisoquinolina (46.3 g, 0.332 mol) obtenida en la <Etapa 1> anterior y la mezcla se agitó. La solución de reacción se enfrió hasta 0°C o menos, seguido de la adición lenta de nitrato de potasio (65.3 g, 0.646 mol). La solución de reacción se agitó durante 3 horas o más a 0°C. Se vertió agua con hielo en la mezcla de reacción, se ajustó a pH 12 añadiendo solución de NaOH 5 N, seguido de agitación durante 12 horas o más a temperatura ambiente. El sólido generado se filtró bajo presión reducida, y el sólido filtrado se lavó con agua. El sólido filtrado se secó con viento tibio en un horno (40 °C) durante 3 horas o más para obtener el compuesto del título (43.3 g, 71%).

40 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.46 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 2.54 (s, 3H)

<Etapa 3> Preparación de 6-metil-5-nitroisoquinolin-2-óxido

45 La 6-metil-5-nitroisoquinolina (43.3 g, 0.230 mol) obtenida en la <Etapa 2> anterior se disolvió en diclorometano (650 ml), y la solución de reacción se enfrió hasta 0°C o menos. Subsecuentemente, se añadió lentamente mCPBA (67.5 g, 0.390 mol) a la solución de reacción, seguido de agitación durante 10 horas o más a 0°C. La mezcla de reacción se ajustó a pH 10 añadiendo solución de NaOH 1 N, y se sometió a extracción con diclorometano. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (46.5 g, 99%).

50 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.80 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 2.55 (s, 3H)

<Etapa 4> Preparación de 1-cloro-6-metil-5-nitroisoquinolina

55 La 6-metil-5-nitroisoquinolina (46.5 g, 0.228 mol) obtenida en la <Etapa 3> anterior se disolvió en 1,2-dicloroetano (1.8 L) y se adicionó con POCl₃ (107 ml, 1.14 mol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se sometió a reflujo durante 7 horas o más. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y la solución de reacción se concentró destilando el solvente bajo presión reducida. El sólido concentrado se disolvió en diclorometano y luego se añadió agua helada al mismo. La mezcla de reacción se sometió a extracción con diclorometano. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El sólido concentrado se adicionó con una solución mixta de acetato de etilo/hexano = 1/1 (v/v), seguido de agitación durante 2 horas o más a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró bajo presión reducida y se lavó con una solución mixta de acetato de etilo/hexano = 1/1 (v/v). El sólido filtrado se secó con viento cálido en un horno (40 °C) durante 3 horas o más para obtener el compuesto del título (28 g, 55%).

65 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.53 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 2.72 (s, 3H)

Ejemplo 1: Preparación de 4-amino-N-(1-((4-clorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno [3,2-d] pirimidin-7-carboxamida

5 <Etapa 1> Preparación de N-(4-clorofenil)-6-metil-5-nitroisoquinolin-1-amina

La 1-cloro-6-metil-5-nitroisoquinolina (5.0 g, 22.5 mmol) obtenida en la <Etapa 4> del Ejemplo de preparación 2 se disolvió en 2-propanol (70 ml) y se adicionó con 4-cloroanilina (2,6, 20.4 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se colocó en un reactor sellado y se agitó durante 10 horas o más a 90 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el sólido resultante se filtró bajo presión reducida, seguido de lavado con acetato de etilo. El sólido filtrado se secó con viento cálido en un horno (40 °C) durante 3 horas o más para obtener el compuesto del título (6.1 g, 95%).

15 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.53 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 2.72 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 314 [M+H]⁺

<Etapa 2> Preparación de N¹-(4-clorofenil)-6-metilisoquinolin-1,5-diamina

20 Se añadieron hierro (5.4 g, 97.2 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (0.1 ml) a una solución mixta de etanol/agua (50 ml/50 ml) y se sometió a reflujo durante 1 hora. La N-(4-clorofenil)-6-metil-5-nitroisoquinolin-1-amina (6.1 g, 19.4 mmol) obtenida en la <Etapa 1> anterior se añadió a la solución de reacción mixta y se sometió a reflujo durante 2 horas o más. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite bajo presión reducida y se lavó con una solución mixta de cloroformo/2-propanol = 4/1 (v/v). El filtrado obtenido se destiló bajo presión reducida y se disolvió en una solución mixta de cloroformo/2-propanol = 4/1 (v/v). La capa orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (4.6 g, 84%).

25 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.96 (s, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 2.25 (d, 3H)

30 MS(ESI⁺, m/z): 284 [M+H]⁺

35 <Etapa 3> Preparación de 4-amino-N-(1-((4-clorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

El ácido 4-aminotieno [3,2-d] pirimidin-7-carboxílico (7.9 g, 40.5 mmol) obtenido en la <Etapa 7> del Ejemplo de preparación 1 se disolvió en dimetilformamida, se adicionó con DECP (11. ml, 81.1 mmol) y DIPEA (17.7 ml, 97.3 mmol) a 0°C, agitada durante 10 minutos. La solución de reacción mixta se adicionó con N¹-(4-clorofenil)-6-metilisoquinolin-1,5-diamina (4.6 g, 16.2 mmol) obtenida en la <Etapa 2> anterior, seguido de agitación durante 12 horas o más. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El sólido concentrado se adicionó con acetato de etilo, seguido de agitación durante 2 horas o más. El sólido resultante se secó con viento tibio en un horno durante 3 horas o más para obtener el compuesto del título (2.7 g, 36%).

40 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.56 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.00 (m, 5H), 7.63 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 2.42 (s, 3H)

50 MS(ESI⁺, m/z): 461 [M+H]⁺

Ejemplo 2: Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-((3-(trifluorometil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

55 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 3-trifluorometilaniilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (22 mg, 26%).

60 MS(ESI⁺, m/z): 495 [M+H]⁺

Ejemplo 3: Preparación de N-(1-((4-clorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

65 Se repitieron los procedimientos de la <Etapa 3> del Ejemplo 1, excepto por el uso de N¹-(4-clorofenil)-6-metilisoquinolin-1,5-diamina (0.04 g, 0.14 mmol) y ácido 4-ciclopropilamino-tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico (véase

el documento WO 2011009687, 0.18 mmol) obtenido en la <Etapa 2> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (27 mg, 38%).

MS(ESI⁺, m/z): 501 [M+H]⁺

5 Ejemplo 4: Preparación de 4-(ciclopropilamino)-N-(6-metil-1-((3-(trifluorometil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

10 Se repitieron los procedimientos del Ejemplo 3, excepto por el uso de 6-metil-N¹-(3-trifluorometil-fenil)-isoquinolin-1,5-diamina (0.05 g, 0.16 mmol) obtenida en la <Etapa 2> del Ejemplo 2 en lugar de N¹-(4-clorofenil)-6-metilisoquinolin-1,5-diamina obtenida en la <Etapa 2> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (27 mg, 26%).

MS(ESI⁺, m/z): 535 [M+H]⁺

15 Ejemplo 5: Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-((3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

20 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina (véase WO 2006135640, 1.62 mmol) en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (7 mg, 42%).

MS(ESI⁺, m/z): 575 [M+H]⁺

25 Ejemplo 6: Preparación de 4-(ciclopropilamino)-N-(6-metil-1-((3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

30 Se repitieron los procedimientos de la <Etapa 3> del Ejemplo 1, excepto por el uso de 6-metil-N¹-(3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil)-isoquinolin-1,5-diamina (0.012 g, 0.03 mmol) obtenida en el Ejemplo 5 y ácido 4-ciclopropilamino-tieno[3,2-d] pirimidin-7-carboxílico (véase WO 2011009687, 0.04 mmol) para obtener el compuesto del título (10 mg, 57%)

MS(ESI⁺, m/z): 615 [M+H]⁺

35 Ejemplo 7: Preparación de 4-amino-N-(1-((4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

<Etapa 1> Preparación de 1-(bromometil)-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno

40 Se disolvió 1-metil-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno (25 g, 122 mmol) en dicloroetano (300 ml), seguido de agitación. A esto se añadieron NBS(21.7 g, 122 mmol) y AIBN (2.0 g, 12.2 mmol), seguido de agitación adicional durante aproximadamente 12 horas a 80 °C. El sólido resultante se filtró bajo presión reducida y se secó con viento tibio en un horno (40 °C) durante 3 horas o más para obtener el compuesto del título (34 g, 98%).

45 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.53 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 4.88 (s, 2H)

MS(ESI⁺, m/z): 284 [M+H]⁺

<Etapa 2> Preparación de 1-etil-4-(4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)piperazina

50 El 1-(bromometil)-4-nitro-2-(trifluorometil) benceno (34 g, 120 mmol) obtenido en la <Etapa 1> anterior se disolvió en diclorometano (300 ml), seguido de agitación. La solución de reacción se adicionó con 1-etilpiperazina (15.97 ml, 126 mmol) y DIPEA (27.2 ml, 156 mmol), seguido de agitación adicional durante aproximadamente 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (21.7 g, 57%).

55 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.52 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.35 (m, 10H), 1.00 (t, 3H)

60 MS(ESI⁺, m/z): 318 [M+H]⁺

<Etapa 3> Preparación de 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina

65 La 1-etil-4-(4-nitro-2-(trifluorometil) bencil)piperazina (21.7 g, 68.3 mmol) obtenida en la <Etapa 2> anterior se disolvió en metanol, seguido de agitación. La solución de reacción se adicionó con Pd/C(1.8 g, 17.08 mmol), seguido de agitación bajo condiciones de hidrógeno durante aproximadamente 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de

reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite bajo presión reducida, se lavó con metanol. El filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (19.4 g, 99%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.30 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.33 (m, 10H) 1.01 (t, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 288 [M+H]⁺

<Etapa 4> Preparación de 4-amino-N-(1-((4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-trifluorometil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-((4-etilpiperazin-1-il) metil)-3-(trifluorometil)anilina obtenida en la <Etapa 3> anterior en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (7 mg, 30%).

MS(ESI⁺, m/z): 621 [M+H]⁺

Ejemplo 8: Preparación de 4-(ciclopropilamino)-N-(1-((4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de la <Etapa 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de N¹-(4-(4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-trifluorometil-fenil)-6-metil-isoquinolin-1, 5-diamina (0.015 g, 0.03 mmol) y ácido 4-ciclopropilamino-tieno[3,2-d] pirimidin-7-carboxílico (véase WO 2011009687, 0.04 mmol) para obtener el compuesto del título (10 mg, 46%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.59 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.64 (m, 2H), 8.48 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.20 (d, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.70 (m, 10H), 2.42 (s, 3H), 1.13 (m, 3H), 0.87 (br, 2H), 0.7 (br, 2H)

MS(ESI⁺, m/z): 661 [M+H]⁺

Ejemplo 9: Preparación de N-(1-((4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-(metilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de la <Etapa 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de N¹-(4-(4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-trifluorometil-fenil)-6-metil-isoquinolin-1,5-diamina (0.020 g, 0.05 mmol) obtenida en el Ejemplo 7 y ácido 4-metilamino-tieno[3,2-d] pirimidin-7-carboxílico (véase WO 2011009687, 0.05 mmol) para obtener el compuesto del título (4 mg, 13%).

MS(ESI⁺, m/z): 635 [M+H]⁺

Ejemplo 10: Preparación de 4-amino-N-(1-((4-((4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamina (véase WO 2009141386, 0.37 mmol) en lugar de la 4-cloroanilina obtenida en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (1.2 mg, 37%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.54 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.91 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.50 (m, 4H), 2.37 (m, 5H), 1.03 (t, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 539 [M+H]⁺

Ejemplo 11: Preparación de 4-amino-N-(1-((4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamina (véase WO 2006000420, 0.37 mmol) en lugar de 4-cloroanilina obtenida en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (4 mg, 8%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.56 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.98 (m, 3H), 7.82 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.35 (m, 10H), 0.99 (t, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 553 [M+H]⁺

Ejemplo 12: Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-(fenilamino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de anilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (112 mg, 65.5%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.55 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.98 (m, 3H), 7.91 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.01 (t, 1H), 2.48 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 427 [M+H]⁺

Ejemplo 13: Preparación de 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-cloro-3-(trifluorometil)anilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (75 mg, 50%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.58 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.67 (dd, 2H), 7.27 (d, 1H), 2.48 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 529 [M+H]⁺

Ejemplo 14: Preparación de 4-amino-N-(1-((2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (53 mg, 35%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.60 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 525 [M+H]⁺

Ejemplo 15: Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-((4-(trifluorometil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

<Etapa 1> Preparación de 6-metil-5-nitro-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)isoquinolin-1-amina

La 1-cloro-6-metil-5-nitroisoquinolina (580 mg, 2.61 mmol) obtenida en la <Etapa 4> del Ejemplo de preparación 2 se disolvió en 1,4-dioxano (15 ml) y se adicionó con 4-(trifluorometil)piridin-2-amina (352 mg, 2.17 mmol), Xantphos (126 mg, 0.214 mmol), Pd₂(dba)₃ (80 mg, 0.087 mmol) y CsCO₃ (1.4 g, 4.34 mmol). La solución de reacción se selló y se agitó durante 4 horas o más a 110 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El compuesto concentrado se purificó usando cromatografía en sílica gel (acetato de etilo:hexano = 1:3 (v/v)) para obtener el compuesto del título (321 mg, 42%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.50 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.65 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.07 (s, 1H)

MS(ESI⁺, m/z): 349 [M+H]⁺

<Etapa 2> Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-((4-trifluorometil)piridin-2-il)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de las <Etapas 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 6-metil-5-nitro-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)isoquinolin-1-amina obtenida en la <Etapa 1> anterior en lugar de N-(4-clorofenil)-6-metil-5-nitroisoquinolin-1-amina en la <Etapa 2> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (19 mg, 17%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.59 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.58 (m, 3H), 8.14 (d, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 2.43 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 496 [M+H]⁺

Ejemplo 16: Preparación de 4-amino-N-(1-((4-metoxifenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

5 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de para-anisidina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (35 mg, 8%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.53 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.91 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)

10 MS(ESI⁺, m/z): 457 [M+H]⁺

Ejemplo 17: Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-(p-toluilamino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

15 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de para-toluidina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título.

MS(ESI⁺, m/z): 441 [M+H]⁺

20 Ejemplo 18: Preparación de 4-amino-N-(1-((4-isopropilfenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

25 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-isopropilanilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (150 mg, 31%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.67 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.59 (m, 2H), 8.02 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.05 (d, 2H), 3.52 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.27 (m, 6H)

30 MS(ESI⁺, m/z): 469 [M+H]⁺

Ejemplo 19: Preparación de 4-amino-N-(1-((5-(t-butil)isoxazol-3-il)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

35 <Etapa 1> Preparación de 5-(t-butil)isoxazol-3-amina

Se disolvió 4,4-dimetil-3-oxopentanenitrilo (3 g, 23.97 mmol) en agua destilada, se agitó y se adicionó con NaOH (1.06 g, 26.4 mmol) y NH₂OH·HCl (1.83 g, 26.4 mmol). La solución de reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calibró para obtener un pH en un rango de 8 a 9 mediante la adición de una solución acuosa de NaOH 1 N, seguido de agitación adicional durante 10 horas o más a 50 °C. La mezcla de reacción se lavó de 2 a 3 veces con tetracloruro de carbono, y la capa acuosa se calibró para obtener un pH en un rango de 4 a 5 mediante la adición de HCl concentrado. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante aproximadamente 3 horas a 50°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se calibró para obtener un pH 12 mediante la adición de una solución acuosa de NaOH 1 N. El sólido resultante se filtró bajo presión reducida y se lavó con agua destilada. El sólido filtrado se secó con viento cálido en un horno (40 °C) durante 3 horas o más para obtener el compuesto del título (2.6 g, 77%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5.49 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 1.21 (s, 9H)

50 MS(ESI⁺, m/z): 141 [M+H]⁺

<Etapa 2> Preparación de 4-amino-N-(1-((5-t-butil)isoxazol-3-il)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

55 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 5-(t-butil)isoxazol-3-amina obtenida en la <Etapa 1> anterior, en lugar de la 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (7 mg, 7%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.56 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)

60 MS(ESI⁺, m/z): 474 [M+H]⁺

Ejemplo 20: Preparación de 4-amino-N-(1-((4-fluorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

65

Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-fluoroanilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (25 mg, 13%).

5 MS(ESI⁺, m/z): 445 [M+H]⁺

Ejemplo 21: Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-(tiazol-2-ilamino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

10 Los procedimientos de la <Etapa 1> del Ejemplo 15 y las <Etapas 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 2-aminotiazol en lugar de 4-(trifluorometil)piridin-2-amina en la <Etapa 1> del Ejemplo 15 para obtener el compuesto del título (29 mg, 7.4%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.59 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 2.42 (s, 3H)

15 MS(ESI⁺, m/z): 434 [M+H]⁺

Ejemplo 22: Preparación de 4-amino-N-(1-((4-cianofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

20 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-aminobenzonitrilo en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (41 mg, 25%).

25 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.59 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.13 (m, 3H), 7.96 (s, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 2.43 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 452 [M+H]⁺

30 Ejemplo 23: Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-(quinolin-5-ilamino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

35 Los procedimientos de la <Etapa 1> del Ejemplo 15 y las <Etapas 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 5-aminoquinolina en lugar de 4-(trifluorometil)piridin-2-amina en la <Etapa 1> del Ejemplo 15 para obtener el compuesto del título (15 mg, 8.6%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.56 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.94 (m, 3H), 7.89 (t, 1H), 7.79 (m, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 2.45 (s, 3H)

40 MS(ESI⁺, m/z): 478 [M+H]⁺

Ejemplo 24: Preparación de 4-amino-N-(1-((4-etoxifenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

45 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-etoxianilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (52 mg, 33%).

50 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.53 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.94 (m, 3H), 7.72 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.92 (d, 2H), 3.41 (q, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.35 (t, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 471 [M+H]⁺

55 Ejemplo 25: Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-((4-fenoxifenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-fenoxifenilo en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (71 mg, 47%).

60 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.55 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.97 (m, 5H), 7.61 (d, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.14 (m, 6H), 2.42 (s, 3H)

65 MS(ESI⁺, m/z): 519 [M+H]⁺

Ejemplo 26: Preparación de 4-amino-N-(1-((4-hidroxifenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno [3,2-d] pirimidin-7-carboxamida

5 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-aminofenol en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título.

MS(ESI⁺, m/z): 443 [M+H]⁺

10 Ejemplo 27: Preparación de 4-amino-N-(1-((4-isopropoxifenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-isopropoxianilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título.

15 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.55 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 4.60 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.13 (m, 6H)

MS(ESI⁺, m/z): 485 [M+H]⁺

20 Ejemplo 28: Preparación de 4-amino-N-(1-((4-(dimetilamino)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno [3,2-d] pirimidin-7-carboxamida

25 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de N,N-dimetil-p-fenilendiamina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (32 mg, 15%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.51 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.76 (d, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)

30 MS(ESI⁺, m/z): 470 [M+H]⁺

Ejemplo 30: Preparación de 4-amino-N-(1-((3,4-dimetoxifenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

35 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 3,4-dimetoxianilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (40 mg, 25%).

40 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.59 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.51 (m, 2H), 8.13 (s, 2H), 7.87 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 3.76 (d, 6H), 2.36 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 487 [M+H]⁺

45 Ejemplo 31: Preparación de 4-amino-N-(1-(3-fluoro-4-metoxifenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 3-fluoro-4-metoxianilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título.

50 MS(ESI⁺, m/z): 475 [M+H]⁺

Ejemplo 32: Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

55 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 3,4,5-trimetoxianilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título.

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.77 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.95 (m, 3H), 7.57 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 3.39 (s, 3H)

60 MS(ESI⁺, m/z): 517 [M+H]⁺

Ejemplo 36: Preparación de 4-amino-N-(4-((4-clorofenil)amino)-7-metilquinazolin-8-il)tieno [3,2-d] pirimidin-7-carboxamida

65 <Etapa 1> Preparación de 2-amino-4-metilbenzamida

ES 2 751 608 T3

5 Se disolvió 2-amino-4-metilbenzonitrilo (10 g, 75.7 mmol) en etanol, se adicionó con hidróxido de potasio (21.2 g, 378 mmol), seguido de reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida y se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica formada se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica obtenida se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se concentra bajo presión reducida y se recristaliza en etanol para obtener el compuesto del título (4.9 g, 43%).

Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.40 (d, 1H), 6.52 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.28 (d, 1H), 2.14 (s, 3H)

10 <Etapa 2> Preparación de 7-metilquinazolin-4-(3H)-ona

15 Se añadió 2-amino-4-metilbenzamida (4.93 g, 32.8 mmol) obtenida en la <Etapa 1> anterior con ácido fórmico (30 ml, 787.9 mmol), seguido de agitación durante 6 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida y se lavó con agua. El sólido filtrado se secó con viento cálido en un horno (40 °C) durante 6 horas o más para obtener el compuesto del título (4.79 g, 91%).

Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.06 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 2.45 (s, 3H)

20 MS(ESI⁺, m/z): 161 [M+H]⁺

<Etapa 3> Preparación de 6-bromo-7-metilquinazolin-4(3H)-ona

25 La 7-metilquinazolin-4 (3H)-ona (4.78 g, 29.9 mmol) obtenida en la <Etapa 2> anterior y metanol (1.2 mL) se disolvieron en ácido acético (23 mL, 397.5 mmol), y se agregaron lentamente con bromo (3.1 mL, 59.8 mmol) durante un período de 5 minutos a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se adicionó con tiosulfato de sodio, seguido de agitación durante un tiempo. El sólido resultante se filtró bajo presión reducida, se lavó con agua. El sólido filtrado se secó con viento cálido en un horno (40°C) durante 6 horas o más para obtener el compuesto del título (4.62 g, 65%).

30 MS(ESI⁺, m/z): 238 [M+H]⁺

<Etapa 4> Preparación de 6-bromo-7-metil-8-nitroquinazolin-4(3H)-ona

35 Se añadió 6-bromo-7-metilquinazolin-4 (3H)-ona (2 g, 7.04 mmol) obtenida en la <Etapa 3> al ácido sulfúrico (15 ml) y se calentó hasta 80 °C. La mezcla de reacción se adicionó con nitrato de potasio (1.1 g, 10.56 mmol), seguido de agitación durante 20 minutos a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua helada a la misma. El sólido resultante se filtró bajo presión reducida, se lavó con agua y se recristalizó en metanol para obtener el compuesto del título (675 mg, 28%).

40 Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.41 (s,1H), 8.25 (s,1H), 2.42 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 283 [M+H]⁺

<Etapa 5> Preparación de 6-bromo-4-cloro-7-metil-8-nitroquinazolina

45 Se añadió 6-bromo-7-metil-8-nitroquinazolin-4 (3H)-ona (672 mg, 2.366 mmol) obtenida en la <Etapa 4> a POCl_3 (10 ml), seguido de agitación durante 4 horas a 130 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se destiló bajo presión reducida, seguido de adición con agua con hielo. La mezcla de reacción se sometió a extracción con diclorometano. La capa orgánica obtenida se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (420 mg, 59%).

50 MS(ESI⁺, m/z): 301 [M+H]⁺

<Etapa 6> Preparación de 6-bromo-N-(4-clorofenil)-7-metil-8-nitroquinazolin-4-amina

55 La 6-bromo-4-cloro-7-metil-8-nitroquinazolina (420 mg, 1.388 mmol) obtenida en la <Etapa 5> se disolvió en 2-propanol (8 ml) y se agregó a esto 4-cloroanilina (195 mg, 1.527 mmol). La solución de reacción se selló y se agitó durante 10 horas o más a 90 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el sólido resultante se filtró bajo presión reducida y se lavó con acetato de etilo. El sólido filtrado se secó con viento cálido en un horno (40 °C) durante 3 horas o más para obtener el compuesto del título (89 mg, 16%).

60 MS(ESI⁺, m/z): 392 [M+H]⁺

<Etapa 7> Preparación de N^4 -(4-clorofenil)-7-metilquinazolin-4,8-diamina

65

- 5 La 6-bromo-N-(4-clorofenil)-7-metil-8-nitroquinazolin-4-amina (88 mg, 19.4 mmol) obtenida en la <Etapa 6> se disolvió en etanol, se adicionó con 10% de Pd/C (9 mg, 0.022 mmol), seguido de agitación durante 8 horas bajo gas hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite bajo presión reducida y se lavó con una solución mixta de cloroformo/2-propanol = 4/1 (v/v). El filtrado resultante se concentró bajo presión reducida y se purificó usando cromatografía en sílica gel para obtener el compuesto del título (36 mg, 56%).
- Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.58 (s,1H), 8.54 (s,1H), 7.96 (d,2H), 7.62 (d,1H), 7.43 (d, 2H), 7.28 (d,1H), 5.61 (s,2H), 2.27 (s,3H)
- 10 MS(ESI⁺, m/z): 285 [M+H]⁺
- <Etapa 8> Preparación de 4-amino-N-(4-((4-clorofenil)amino)-7-metilquinazolin-8-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida
- 15 El ácido 4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico (47 mg, 0.239 mmol) obtenido en la <Etapa 7> del Ejemplo 1 se disolvió en dimetilformamida, se adicionó con DECP (52 μL, 0.358 mmol) y DIPEA (0.1 ml, 0.597 mmol) a 0 °C, seguido de agitación durante 10 minutos. La mezcla de reacción se adicionó con N4-(4-clorofenil)-7-metilquinazolin-4,8-diamina (34 mg, 0.119 mmol) obtenida en la <Etapa 7> anterior, seguido de agitación durante 10 horas a 40 °C.
- 20 La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El sólido concentrado se adicionó con acetato de etilo, seguido de agitación durante 2 horas o más. El sólido resultante se filtró bajo presión reducida, se lavó con acetato de etilo y metanol. El sólido filtrado se secó con viento cálido en un horno (40 °C) durante 3 horas o más para obtener el compuesto del título (5.7 mg, 10%).
- 25 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.74 (s,1H), 9.91 (s,1H), 8.93 (s,1H), 8.58 (d,1H), 8.42 (d,1H), 7.95 (d,2H), 7.90 (s,2H), 7.62 (d,1H), 7.46 (d,2H), 2.43 (s,3H)
- MS(ESI⁺, m/z): 462 [M+H]⁺
- 30 Ejemplo 37: Preparación de 4-(ciclopropilamino)-N-(1-((4-metoxifenil)amino)-6-metilisquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida
- Los procedimientos del Ejemplo 16 se repitieron en secuencia, excepto por el uso del ácido 4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico (véase el Ejemplo de preparación 4 del Número de publicación de patente coreana. No. 10-2011-0089108) en lugar de ácido carboxílico en el Ejemplo 16 para obtener el compuesto del título (32 mg, 24%).
- 35 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.55 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 0.86 (m, 2H), 0.71 (m, 2H)
- 40 MS(ESI⁺, m/z): 497 [M+H]⁺
- 45 Ejemplo 38: Preparación de 4-amino-N-(1-((3-clorofenil)amino)-6-metilisquinolin-5-il)tieno [3,2-d] pirimidin-7-carboxamida
- Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 3-cloroanilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (223 mg, 39%).
- 50 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.56 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 2.41 (s, 3H)
- 55 MS(ESI⁺, m/z): 460 [M+H]⁺
- 60 Ejemplo 39: Preparación de 4-amino-N-(1-((3-bromofenil)amino)-6-metilisquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida
- Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-bromoanilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (65 mg, 15%).
- 65 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.55 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.93 (m, 4H), 7.61 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 2.41 (s, 3H)
- MS(ESI⁺, m/z): 504 [M+H]⁺

Ejemplo 40: Preparación de 4-amino-N-(1-((2,4-diclorofenil)amino)-6-metilisquinolin-5-il)tieno[3,2-d] pirimidin-7-carboxamida

5 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 2,4-dicloroanilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (45 mg, 42 %).

10 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.56 (brs, 1H), 9.05 (brs, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.95 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 2.43 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 495 [M+H]⁺

15 Ejemplo 41: Preparación de 4-amino-N-(1-((3,4-diclorofenil)amino)-6-metilisquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

20 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 3,4-dicloroanilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (47 mg, 43 %).

25 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.58 (brs, 1H), 9.47 (brs, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.46 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 2.43 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 495 [M+H]⁺

30 Ejemplo 42: Preparación de 4-amino-N-(1-((3,5-diclorofenil)amino)-6-metilisquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

35 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 3,5-dicloroanilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (42 mg, 41 %).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.59 (brs, 1H), 9.51 (brs, 1H), 8.94 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.11 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 2.44 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 495 [M+H]⁺

40 Ejemplo 43: Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-((3,4,5-triclorofenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

45 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 2,3,4-tricloroanilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (75 mg, 6%).

MS(ESI⁺, m/z): 529 [M+H]⁺

Ejemplo 44: Preparación de 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-metoxifenil)amino)-6-metilisquinolin-5-il)tieno [3,2-d] pirimidin-7-carboxamida

50 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-cloro-3-metoxianilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (103 mg, 9%).

55 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.57 (s,1H), 9.31 (s,1H), 8.94 (s,1H), 8.58 (s,1H), 8.47 (d,1H), 8.03 (d,1H), 7.95 (s,2H), 7.80 (s,1H), 7.65 (m,2H), 7.33 (d,2H), 7.19 (d,1H), 3.87 (s,3H), 2.42 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 491 [M+H]⁺

60 Ejemplo 45: Preparación de 4-amino-N-(1-bencilamino-6-metilisquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de bencilamina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (32 mg, 32%).

65 MS(ESI⁺, m/z): 441 [M+H]⁺

Ejemplo 46: Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-fenoxiisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de fenol, KOH, Cu (polvo) y 1,4-dioxano en lugar de 4-cloroanilina y 2-propanol en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (62 mg, 17%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.64 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.26 (m, 3H), 2.46 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 427 [M+H]⁺

Ejemplo 47: Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-((4-morfolino)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-morfolinoanilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (193 mg, 35%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.03 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.93 (br, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.92 (d, 2H), 3.74 (m, 4H), 3.05 (m, 4H), 2.39 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 512 [M+H]⁺

Ejemplo 48: Preparación de N-(1-((4-(1H-pirrol-1-il)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-(1H-pirrol-1-il)anilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (110 mg, 21%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.59 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.97 (m, 4H), 7.62 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.23 (s, 2H), 2.41 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 491 [M+H]⁺

Ejemplo 49: Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-(pirimidin-4-ilamino)isoquinolin-5-il)tieno [3,2-d] pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-aminopirimidina en lugar de 4-(trifluorometil)piridina-2-amina en la <Etapa 1> del Ejemplo 15 para obtener el compuesto del título (2.3 mg, 1.5%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.61 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 2.43 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 429 [M+H]⁺

Ejemplo 50: Preparación de 4-amino-N-(1-((4-(difluorometoxi)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno [3,2-d] pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-(difluorometoxi)anilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (170 mg, 27%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.55 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.97 (m, 5H), 7.62 (d, 1H), 7.16 (m, 3H), 2.42 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 493 [M+H]⁺

Ejemplo 51: Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-(trifluorometoxi)anilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (30 mg, 20%).

Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.56 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.01 (m, 5H), 7.64 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.21 (d, 1H), 2.42 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 511 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 Ejemplo 52: Preparación de 4-amino-N-(1-((4-clorofenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d] pirimidin-7-carboxamida

<Etapa 1> Preparación de 1-cloro-5-nitroisoquinolina

10 Los procedimientos de las <Etapas 3 y 4> del Ejemplo de preparación 2 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 5-nitroisoquinolina en lugar de 6-metil-5-nitroisoquinolina en la <Etapa 3> del Ejemplo de preparación 2 para obtener el compuesto del título (1.35 g, 40%).

Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.77 (t, 2H), 8.56 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.05 (t, 1H)

15 MS(ESI^+ , m/z): 209 $[\text{M}+\text{H}]^+$

<Etapa 2> Preparación de 4-amino-N-(1-((4-clorofenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

20 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 1-cloro-5-nitroisoquinolina en lugar de 1-cloro-6-metil-5-nitroisoquinolina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (40 mg, 24%).

25 Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12.42 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.97 (d, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.39 (d, 2H)

MS(ESI^+ , m/z): 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$

30 Ejemplo 53: Preparación de 4-amino-N-(5-((4-clorofenil)amino)naftalen-1-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

<Etapa 1> Preparación de N-(4-clorofenil)-5-nitronaftalen-1-amina

35 Se disolvió 1-bromo-5-nitronaftaleno (131 mg, 0.52 mmol) en DMA (5 ml) y se adicionó con 4-cloroanilina (60 mg, 0.47 mmol), Xantfos (27 mg, 0.047 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (17.2 mg, 0.019 mmol) y CsCO_3 (306 mg, 0.94 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se selló y se agitó durante aproximadamente 3 horas bajo condiciones de microondas a 140 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El compuesto concentrado se purificó usando cromatografía sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 1: 5 (v/v)) para obtener el compuesto del título (92 mg, 66%).

40 Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.10 (s, 1H), 9.00 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.89 (m, 3H), 7.59 (d, 2H), 7.47 (d, 2H)

45 MS(ESI^+ , m/z): 299 $[\text{M}+\text{H}]^+$

<Etapa 2> Preparación de 4-amino-N-(1-((4-clorofenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

50 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de N-(4-clorofenil)-5-nitronaftaleno-1-amina obtenida en la <Etapa 1> en lugar de N-(4-clorofenil)-6-metil-5-nitroisoquinolin-1-amina en la <Etapa 2> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (10 mg, 8.2%).

Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12.56 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.00 (m, 3H), 7.64 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.05 (d, 2H)

55 MS(ESI^+ , m/z): 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 54: Preparación de 4-amino-N-(1-((4-etinilfenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

60 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-etinilanilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (114 mg, 46%).

65 Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12.18 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.91 (m, 4H), 7.71 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.76 (br, 1H), 2.29 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 450 [M+H]⁺

Ejemplo 57: Preparación de 4-amino-N-(1-((4-(fluorometoxi)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

5 <Etapa 1> Preparación de 1-(fluorometoxi)-4-nitrobenceno

10 Se disolvió 4-nitrobencilalcohol (1 g, 6.53 mmol) en diclorometano (15 ml) y se adicionó con XeF₂ (1.1 g, 6.53 mmol) a 35 °C. La solución de reacción se agitó a una temperatura en el rango de 35 a 40 °C hasta que se detuvo la generación de gas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante aproximadamente 7 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El compuesto concentrado se purificó usando cromatografía en sílica gel (acetato de etilo:hexano = 1: 5 (v/v)) para obtener el compuesto del título (670 mg, 61%).

15 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.29 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 6.09 (s, 1H), 5.91 (s, 1H)

MS(ESI⁺, m/z):172 [M+H]⁺

20 <Etapa 2> Preparación de 4-(fluorometoxi)anilina

25 Se repitieron los procedimientos de la <Etapa 2> del Ejemplo 1, excepto por el uso de 1-(fluorometoxi)-4-nitrobenceno obtenido en la <Etapa 1> anterior en lugar de usar N-(4-clorofenil)-6-metil-5-nitroisoquinolin -1-amina en la <Etapa 2> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (510 mg, 92%).

25 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.80 (d, 2H), 6.55 (d, 2H), 5.73 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.84 (s, 2H)

MS(ESI⁺, m/z):142 [M+H]⁺

30 <Etapa 3> Preparación de 4-amino-N-(1-((4-(fluorometoxi)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

35 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-(fluorometoxi)anilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (17 mg, 11%).

35 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.54 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.95 (m, 3H), 7.85 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.12 (m, 3H), 5.91 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 2.41 (s, 3H)

40 MS(ESI⁺, m/z): 475 [M+H]⁺

Ejemplo 58: Preparación de N-(1-(4-clorofenilamino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno [3,2-d] pirimidin-7-carboxamida

45 <Etapa 1> Preparación de 7-metil-3H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona

45 El éster metílico del ácido 3-amino-4-metilfenol-2-carboxílico (10.2 g, 59.6 mmol) se disolvió en formamida (25 ml), seguido de reflujo durante 24 horas a 200 °C. La solución de reacción se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para obtener el compuesto del título (9 g, 91%).

50 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.17 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 2.31 (s, 3H)

<Etapa 2> Preparación de 4-cloro-7-metil-tieno[3,2-d]pirimidina

55 Se mezclaron 7-metil-3H-tieno[3,2-d] pirimidin-4-ona (9 g, 54.2 mmol), DMF (1 ml), POCl₃ (80 ml) y se sometieron a reflujo durante 4 horas a 110 °C. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. La mezcla de reacción se adicionó con tolueno y se concentró adicionalmente bajo presión reducida. El residuo resultante se neutralizó con bicarbonato de sodio, se sometió a extracción con acetato de etilo, se secó y se filtró para obtener el compuesto del título (8.1 g, 81%).

60 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.01 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 2.53 (s, 3H)

<Etapa 3> Preparación de 7-metil-tieno[3,2-d]pirimidina

65 Se disolvió 4-cloro-7-metil-tieno[3,2-d]pirimidina (6.5 g, 35.2 mmol) en metanol (200 ml), se adicionó con Pd(OH)₂ (1.3 g) y trietilamina (4.9 ml, 35.2 mmol), y se agitó durante 5 horas bajo condiciones de presión de hidrógeno. La mezcla

de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite bajo presión reducida y se concentró. El compuesto concentrado se purificó usando cromatografía en sílica gel (acetato de etilo:hexano = 1:1 (v/v = 1/1)) para obtener el compuesto del título (4.5 g, 85%).

5 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.24 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 2.54 (s, 3H)

<Etapa 4> 7-acetiloximetil-tieno[3,2-d]pirimidina

10 Se disolvió 7-metil-tieno[3,2-d]pirimidina (500 mg, 3.33 mmol) en benceno (11 ml), se adicionó con NBS (539 mg, 3.33 mmol) y AIBN (27 mg, 0.17 mmol), y reflujo durante 2 horas a 75 °C. La mezcla de reacción se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente y se adicionó con yoduro de potasio (553 mg, 3.33 mmol) y DMF (5 ml), seguido de agitación durante 1 hora a 40°C. Se añadió acetato de sodio (273 mg, 3.33 mmol), seguido de agitación adicional durante 3 horas a 40 °C. Además, se añadió acetato de sodio (273 mg, 3.33 mol) a la misma, y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 40°C. La mezcla de reacción se sometió a extracción con acetato de etilo, se lavó con agua y solución de Na₂S₂O₃, se secó y concentró bajo presión reducida. El compuesto concentrado se purificó usando cromatografía en sílica gel (acetato de etilo:hexano = 1:1 (v/v)) para obtener el compuesto del título (140 mg, 20%).

15 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.29 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 2.12 (s, 3H)

20 MS(ESI⁺, m/z): 209 [M+H]⁺

<Etapa 5> Preparación de 7-hidroximetil-tieno[3,2-d]pirimidina

25 Se disolvió 7-acetiloximetiltieno[3,2-d]pirimidina (134 mg, 0.64 mmol) en tetrahidrofurano/agua (2 ml/2 ml), se adicionó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (0.97 ml, 0.97 mmol), seguido de agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se sometió a extracción con acetato de etilo, se secó y se filtró para obtener el compuesto del título (86 mg, 77%).

30 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.25 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.04 (s, 2H)

<Etapa 6> Preparación de tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxaldehído

35 Se disolvió 7-hidroximetiltieno[3,2-d]pirimidina (250 mg, 1.56 mmol) en diclorometano (10 ml), se añadió MnO₂ (1.36 g, 15.60 mmol), seguido de agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite bajo presión reducida y se concentró para obtener el compuesto del título (80 mg, 30%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 10.51 (s, 1H), 9.37 (s, 2H), 8.87 (s, 1H)

<Etapa 7> Preparación de ácido tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico

40 Se repitieron los procedimientos de la <Etapa 7> del Ejemplo 1, excepto por el uso de tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxaldehído (70 mg, 0.43 mmol) en lugar de 4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxaldehído para obtener el compuesto del título (37 mg, 48%).

45 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.06 (brs, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.16 (s, 1H)

MS(ESI⁺, m/z):181 [M+H]⁺

<Etapa 8> Preparación de N-(1-(4-clorofenilamino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

50 Se repitieron los procedimientos del Ejemplo 1, excepto por el uso de ácido tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico en lugar de ácido 4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico en la <Etapa 3> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (10 mg, 12%).

55 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.01 (brs, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.33 (brs, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 2.45 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 446 [M+H]⁺

60 Ejemplo 59: Preparación de 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-((dimetilamino)metil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

<Etapa 1> Preparación de 1-(2-cloro-5-nitrofenil)-N,N-dimetilmetanamina

65 Se disolvió 2-cloro-5-nitrobenzaldehído (1 g, 5.39 mmol) en THF (10 ml) y se adicionó con dimetilamina (solución de THF 2 M, 2.7 ml, 5.39 mmol). La solución de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió lentamente a la misma

NaBH(OAc)₃ (1.6 g, 7.55 mmol), seguido de agitación durante 12 horas o más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se adicionó con agua y se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (940 mg, 81%).

5 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.42 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.37 (s, 6H)

MS(ESI⁺, m/z): 215 [M+H]⁺

10 <Etapa 2> Preparación de 4-cloro-3-((dimetilamino)metil)anilina

15 Se añadió hierro (1.36 g, 21.9 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (0.15 ml) a etanol/agua (20 ml/20 ml), seguido de reflujo durante 1 hora. La solución de reacción mixta se adicionó con 1-(2-cloro-5-nitrofenil)-N,N-dimetilmetanamina (940 mg, 4.38 mmol) obtenida en la <Etapa 1> anterior, y se sometió a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite bajo presión reducida y se lavó con etanol y cloroformo/2-propanol = 3/1 (v/v). El filtrado resultante se destiló bajo presión reducida y se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica formada se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El compuesto concentrado se purificó usando cromatografía sobre sílica gel (cloroformo:metanol = 30:1 → 15:1 (v/v)) para obtener el compuesto del título (442 mg, 55%).

20 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.12 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.54 (dd, 1H), 3.64 (brs, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.30 (s, 6H)

25 MS(ESI⁺, m/z): 185 [M+H]⁺

<Etapa 3> Preparación de N-(4-cloro-3-((dimetilamino)metil)fenil)-6-metil-5-nitroisoquinolin-1-amina

30 La 4-cloro-3-((dimetilamino) metil)anilina (227 mg, 1.23 mmol) obtenida en la <Etapa 2> anterior y 1-cloro-6-metil-5-nitroisoquinolina (300 mg, 1.35 mmol) obtenida en la <Etapa 4> del Ejemplo de preparación 2 se disolvieron en 1,4-dioxano (6 ml) y se añadieron con Xantphos (73 mg, 0.123 mmol), Pd₂(dba)₃ (75 mg, 0.0615 mmol) y Cs₂CO₃ (801.5 mg, 2.46 mmol). La solución de reacción se selló y se agitó durante 3 horas a 130 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se sometió a extracción con agua y acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El compuesto concentrado se purificó usando cromatografía sobre sílica gel (cloroformo:metanol = 30:1 (v/v)) para obtener el compuesto del título (241.5 mg, 53%).

35 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.18 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.35 (s, 6H)

40 MS(ESI⁺, m/z): 371 [M+H]⁺

<Etapa 4> Preparación de N1-(4-cloro-3-((dimetilamino)metil)fenil)-6-metilisoquinolin-1,5-diamina

45 Se añadieron hierro (202 mg, 3.25 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (0.02 ml) a etanol/agua (6.5 ml/6.5 ml), seguido de reflujo durante 1 hora. La solución de reacción mixta se adicionó con N-(4-cloro-3-((dimetilamino) metil)fenil)-6-metil-5-nitroisoquinolin-1-amina (241.5 mg, 0.65 mmol) obtenida en la <Etapa 3> anterior, seguido de reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite bajo presión reducida y se lavó con etanol y cloroformo/2-propanol = 3/1 (v/v). El filtrado resultante se destiló bajo presión reducida y se disolvió en cloroformo/2-propanol = 3/1 (v/v). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El compuesto concentrado se purificó usando cromatografía en sílica gel (diclorometano:metanol = 9:1 (v/v)) para obtener el compuesto del título (130.9 mg, 59%).

55 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.11 (brs, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.14 (brs, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.34 (s, 6H)

MS(ESI⁺, m/z): 341 [M+H]⁺

60 <Etapa 5> Preparación de 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-((dimetilamino)metil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

65 El ácido 4-aminotieno[3,2-d] pirimidin-7-carboxílico (90 mg, 0.461 mmol) obtenido en la <Etapa 7> del Ejemplo de preparación 1 se disolvió en dimetilformamida y se adicionó con HATU (350.6 mg, 0.922 mmol) y DIPEA (0.3 ml, 1.536 mmol), seguido de agitación durante 30 minutos. La solución de reacción mixta se adicionó con N1-(4-cloro-3-((dimetilamino) metil)fenil)-6-metilisoquinolin-1,5-diamina (130.9 mg, 0.384 mmol) obtenida en la <Etapa 4> anterior,

seguido de agitación durante 12 horas o más. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El sólido concentrado se adicionó con acetato de etilo y se agitó durante 1 hora o más. El sólido resultante se filtró bajo presión reducida y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico. El sólido filtrado se secó bajo condiciones de vacío durante 3 horas o más para obtener el compuesto del título (35.7 mg, 18%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.56 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.00 (m, 4H), 7.90 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (s, 6H)

MS(ESI⁺, m/z): 519 [M+H]⁺

Ejemplo 60: Preparación de 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

<Etapa 1> Preparación de 4-cloro-3-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina

Se repitieron los procedimientos de las <Etapas 1 y 2> del Ejemplo 59, excepto por el uso de pirrolidina en lugar de dimetilamina en la <Etapa 1> del Ejemplo 59 para obtener el compuesto del título (973.7 mg, 96%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.11 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.64 (brs, 2H), 2.62 (m, 4H), 1.83 (m, 4H)

MS(ESI⁺, m/z): 211 [M+H]⁺

<Etapa 2> Preparación de 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de las <Etapas 3, 4 y 5> del Ejemplo 59 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-cloro-3-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina obtenida en la <Etapa 1> anterior en lugar de 4-cloro-3-((dimetilamino)metil)anilina en la <Etapa 3> del Ejemplo 59 para obtener el compuesto del título (147.4 mg, 29%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.56 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.99 (m, 5H), 7.62 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.50 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.74 (m, 4H)

MS(ESI⁺, m/z): 545 [M+H]⁺

Ejemplo 61: Preparación de 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-((dietilamino)metil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

<Etapa 1> Preparación de 4-cloro-3-((dietilamino)metil)anilina

Los procedimientos de las <Etapas 1 y 2> del Ejemplo 59 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de dietilamina en lugar de dimetilamina en la <Etapa 1> del Ejemplo 59 para obtener el compuesto del título (839 mg, 99%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.09 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.51 (dd, 1H), 3.63 (brs, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.60 (q, 4H), 1.08 (t, 6H)

MS(ESI⁺, m/z): 213 [M+H]⁺

<Etapa 2> Preparación de 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-((dietilamino)metil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de las <Etapas 3, 4 y 5> del Ejemplo 59 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-cloro-3-((dietilamino)metil)anilina obtenida en la <Etapa 1> anterior en lugar de 4-cloro-3-((dimetilamino)metil)anilina en la <Etapa 3> del Ejemplo 59 para obtener el compuesto del título (18.3 mg, 5%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.56 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.98 (m, 5H), 7.62 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.58 (q, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.05 (t, 6H)

MS(ESI⁺, m/z): 547 [M+H]⁺

Ejemplo 63: Preparación de 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

<Etapa 1> Preparación de 4-cloro-3-(piperidin-1-ilmetil)anilina

Los procedimientos de las <Etapas 1 y 2> del Ejemplo 59 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de piperidina en lugar de dimetilamina en la <Etapa 1> del Ejemplo 59 para obtener el compuesto del título (630 mg, 89%).

5 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.99 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.45 (d, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.34 (m, 4H), 1.49 (m, 4H), 1.23 (m, 2H)

MS(ESI⁺, m/z): 225 [M+H]⁺

10 <Etapa 2> Preparación de 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de las <Etapas 3, 4 y 5> del Ejemplo 59 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-cloro-3-(piperidin-1-ilmetil)anilina obtenida en la <Etapa 1> anterior en lugar de 4-cloro-3-((dimetilamino)metil)anilina en la <Etapa 3> del Ejemplo 59 para obtener el compuesto del título (1 mg, 1%).

15 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.54 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.97 (m, 5H), 7.60 (d, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.17 (d, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.54 (m, 6H), 1.42 (m, 4H)

20 MS(ESI⁺, m/z): 558 [M+H]⁺

Ejemplo 64: Preparación de 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-(morfolinometil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno [3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

25 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2, 3, 4 y 5> del Ejemplo 59 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de morfolina en lugar de dimetilamina en la <Etapa 1> del Ejemplo 59 para obtener el compuesto del título (2 mg, 2.3%)

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.56 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.99 (m, 5H), 7.62 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 3.63 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.42 (m, 4H)

30 MS(ESI⁺, m/z): 560 [M+H]⁺

Ejemplo 65: Preparación de 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

35 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2, 3, 4 y 5> del Ejemplo 59 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 1-metilpiperazina en lugar de dimetilamina en la <Etapa 1> del Ejemplo 59 para obtener el compuesto del título (14 mg, 6.5 %)

40 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.56 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.98 (m, 5H), 7.62 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (m, 4H), 2.27 (m, 4H), 2.16 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 573 [M+H]⁺

45 Ejemplo 66: Preparación de 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-((diisopropilamino)metil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

<Etapa 1> Preparación de 4-cloro-3-((diisopropilamino)metil)anilina

50 Los procedimientos de las <Etapas 1 y 2> del Ejemplo 59 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de diisopropilamina en lugar de dimetilamina en la <Etapa 1> del Ejemplo 59 para obtener el compuesto del título (196.6 mg, 41%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.07 (m, 2H), 6.48 (dd, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.08 (quin, 2H), 1.03 (d, 12H)

55 MS(ESI⁺, m/z): 241 [M+H]⁺

<Etapa 2> Preparación de 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-((diisopropilamino)metil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

60 Los procedimientos de las <Etapas 3, 4 y 5> del Ejemplo 59 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-cloro-3-((diisopropilamino)metil)anilina obtenida en la <Etapa 1> anterior en lugar de 4-cloro-3-((dimetilamino) metil)anilina en la <Etapa 3> del Ejemplo 59 para obtener el compuesto del título (8.4 mg, 5%).

Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.30 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.96 (m, 3H), 7.74 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.07 (quin, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.04 (d, 12H)

5 MS(ESI^+ , m/z): 575 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

Ejemplo 67: Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-((3-(metilsulfonamido)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

10 <Etapa 1> Preparación de N-(3-((6-metil-5-nitroisoquinolin-1-il)amino)fenil)metanosulfonamida

N-(3-aminofenil)metanosulfonamida (382 mg, 2.05 mmol) y 1-cloro-6-metil-5-nitroisoquinolina (500 mg, 2.25 mmol) obtenidos en la <Etapa 4> del Ejemplo de preparación 2 se disolvieron en isopropanol (10 ml), y la solución de reacción se selló, seguido de agitación durante 1.5 horas a 120 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el sólido resultante se filtró bajo presión reducida, seguido de lavado con isopropanol y éter dietílico. El sólido filtrado se secó bajo condiciones de vacío para obtener el compuesto del título (752.8 mg, 99%).

15 Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.80 (brs, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)

20 MS(ESI^+ , m/z): 373 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

<Etapa 2> Preparación de N-(3-((6-metil-5-nitroisoquinolin-1-il)amino)fenil)metanosulfonamida

25 Se añadieron hierro (627.4 mg, 10.11 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (0.07 ml) a etanol/agua (15 ml/15 ml) y se sometieron a reflujo durante 1 hora. La solución de reacción mixta se adicionó con N-(3-((6-metil-5-nitroisoquinolin-1-il) amino)fenil)metanosulfonamida (752.8 mg, 2.02 mmol) obtenida en la <Etapa 1> anterior, y se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite bajo presión reducida y se lavó con etanol y cloroformo/2-propanol = 3/1 (v/v). El filtrado resultante se destiló bajo presión reducida y se disolvió en cloroformo/2-propanol = 3/1 (v/v). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El compuesto concentrado se purificó usando cromatografía en sílica gel (acetato de etilo:hexano = 1:1 (v/v)) para obtener el compuesto del título (543 mg, 79%).

30 Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.65 (brs, 1H), 8.92 (brs, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (t, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 5.47 (brs, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)

35 MS(ESI^+ , m/z): 343 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

40 <Etapa 3> Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-((3-(metilsulfonamido)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

45 El ácido 4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico (206 mg, 1.051 mmol) obtenido en la <Etapa 7> del Ejemplo de preparación 1 se disolvió en dimetilformamida y se adicionó con HATU (799 mg, 2.102 mmol) y DIPEA (0.6 mL, 3.504 mmol), seguido de agitación durante 30 minutos. La solución de reacción mixta se adicionó con N-(3-((6-metil-5-nitroisoquinolin-1-il) amino) fenil)metanosulfonamida (300 mg, 0.876 mmol) obtenida en la <Etapa 2> anterior, seguido de agitación durante 12 horas o más. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El sólido concentrado se adicionó con acetato de etilo, seguido de agitación durante 1 hora o más. El sólido resultante se filtró bajo presión reducida y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico. El sólido filtrado se secó bajo condiciones de vacío durante 3 horas o más para obtener el compuesto del título (103 mg, 23%).

50 Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.56 (brs, 1H), 9.70 (brs, 1H), 9.29 (brs, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.99 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.64 (t, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)

55 MS(ESI^+ , m/z): 520 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

60 Ejemplo 68: Preparación de 4-(5-((5-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-6-metilisoquinolin-1-il)amino)-2-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo

<Etapa 1> Preparación de 4-(2-cloro-5-nitrobencil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo

65 Se disolvió 2-cloro-5-nitrobenzaldehído (1.03 g, 5.39 mmol) en diclorometano (20 ml) y se adicionó con tert-butilpiperazin-1-carboxilato (1 g, 5.39 mmol). La solución de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió lentamente con NaBH(OAc) 3 (1.6 g, 7.55 mmol), seguido de agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se

adicionó con agua y se sometió a extracción con diclorometano. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El compuesto concentrado se purificó usando cromatografía en sílica gel (acetato de etilo:hexano = 1: 7 (v/v)) para obtener el compuesto del título (1.9 g, 99%).

5 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.42 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.50 (t, 4H), 2.51 (t, 4H), 1.47 (s, 9H)

MS(ESI⁺, m/z): 356 [M+H]⁺

10 <Etapa 2> Preparación de 4-(5-amino-2-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo

Se añadieron hierro (1.7 g, 26.7 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (0.2 ml) a etanol/agua (45 ml/45 ml) y se sometieron a reflujo durante 1 hora. La solución de reacción mixta se adicionó con 4-(2-cloro-5-nitrobencil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (1.9 g, 5.34 mmol) obtenido en la <Etapa 1> anterior, y se sometió a reflujo adicional durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite bajo presión reducida y se lavó con etanol y cloroformo/2-propanol = 3/1 (v/v). El filtrado resultante se destiló bajo presión reducida y se disolvió en etanol y cloroformo/2-propanol = 3/1 (v/v). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El compuesto concentrado se purificó usando cromatografía en sílica gel (cloroformo:metanol = 30:1 (v/v)) para obtener el compuesto del título (1.5 g, 86%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.12 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.54 (dd, 1H), 3.65 (brs, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.46 (t, 4H), 2.47 (t, 4H), 1.46 (s, 9H)

25 MS(ESI⁺, m/z): 326 [M+H]⁺

<Etapa 3> Preparación de 4-(2-cloro-5-((6-metil-5-nitroisquinolin-1-il)amino)bencil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo

30 4-(5-amino-2-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (500 mg, 1.53 mmol) obtenido en la <Etapa 2> anterior y 1-cloro-6-metil-5-nitroisquinolina (375 mg, 1.683 mmol) obtenidos en la <Etapa 4> del Ejemplo de preparación 2 se disolvieron en 1,4-dioxano (15 ml) y se añadieron con Xantphos (91.3 mg, 0.153 mmol), Pd₂(dba)₃ (94 mg, 0.077 mmol) y Cs₂CO₃ (997 mg, 3.06 mmol). La solución de reacción se selló y se agitó durante 3 horas a 130 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se sometió a extracción con agua y acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El compuesto concentrado se purificó usando cromatografía en sílica gel (acetato de etilo:hexano = 1: 2 (v/v)) para obtener el compuesto del título (424 mg, 54%).

40 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.18 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.47 (d, 1H) 7.37 (d, 1H), 7.13 (brs, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.46 (t, 4H) 2.55 (m, 7H), 1.46 (s, 9H)

MS(ESI⁺, m/z): 513 [M+H]⁺

45 <Etapa 4> Preparación de 4-(5-((5-amino-6-metilisoquinolin-1-il)amino)-2-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo

Se añadieron hierro (257 mg, 4.145 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (0.03 ml) a etanol/agua (10 ml/10 ml) y se sometieron a reflujo durante 1 hora. La solución de reacción mixta se adicionó con 4-(2-cloro-5-((6-metil-5-nitroisquinolin-1-il) amino) bencil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo obtenido (424.5 mg, 0.829 mmol) en la <Etapa 3> anterior, y reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró con una almohadilla de Celite bajo presión reducida, y se lavó con etanol y cloroformo/2-propanol = 3/1 (v/v). El filtrado obtenido se destiló bajo presión reducida y se disolvió en cloroformo/2-propanol = 3/1 (v/v). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El compuesto concentrado se purificó usando cromatografía sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 1: 3 → 1: 2 (v/v)) para obtener el compuesto del título (286 mg, 72%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.07 (d, 2H), 4.15 (brs, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.46 (t, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.46 (s, 9H)

60 MS(ESI⁺, m/z): 483 [M+H]⁺

<Etapa 5> Preparación de 4-(5-((5-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-6-metilisoquinolin-1-il)amino)-2-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo

65 El ácido 4-aminotieno[3,2-d] pirimidin-7-carboxílico (140 mg, 0.713 mmol) obtenido en la <Etapa 7> del Ejemplo de preparación 1 se disolvió en dimetilformamida y se adicionó con HATU (543 mg, 1.426 mmol) y DIPEA (0.4 ml, 2.376

- mmol), seguido de agitación durante 30 minutos. La solución de reacción mixta se adicionó con 4-(5-((5-amino-6-metilisoquinolin-1-il) amino)-2-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (286.5 mg, 0.594 mmol) obtenido en la <Etapa 4> anterior, seguido de agitación durante 12 horas o más. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El sólido concentrado se adicionó con acetato de etilo y se agitó durante 1 hora o más. El sólido resultante se filtró bajo presión reducida y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico. El sólido filtrado se secó en condiciones de vacío durante 3 horas o más para obtener el compuesto del título (84.5 mg, 22%).
- 5
- 10 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.56 (brs, 1H), 9.34 (brs, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.00 (m, 5H), 7.63 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.33 (m, 4H), 2.50 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.39 (s, 9H)
- 15 MS(ESI⁺, m/z): 660 [M+H]⁺
- Ejemplo 69: Preparación de clorhidrato de 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-(piperazin-1-ilmetil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno [3,2-d] pirimidin-7-carboxamida
- 20 4-(5-((5-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-6-metilisoquinolin-1-il) amino)-2-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (84.5 mg, 0.128 mmol) obtenido en la <Etapa 5> del Ejemplo 68 se disolvió en acetato de etilo (6 ml) y se adicionó con una solución de ácido clorhídrico (0.65 ml, 2.56 mmol, solución de dioxano 4 N). La solución de reacción se agitó durante 12 horas o más a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró bajo presión reducida, se lavó con acetato de etilo y éter dietílico, y se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (78.3 mg, 100%).
- 25 MS(ESI⁺, m/z): 560 [M+H]⁺
- Ejemplo 70: Preparación de 4-amino-N-(1-((3-cloro-4-metoxifenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno [3,2-d] pirimidin-7-carboxamida
- 30 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 3-cloro-4-metoxianilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (135 mg, 23%).
- 35 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.55 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.97 (d, 3H), 7.78 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)
- MS(ESI⁺, m/z): 491 [M+H]⁺
- 40 Ejemplo 73: Preparación de 4-amino-N-(1-((4-cloro-2-fluorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno [3,2-d] pirimidin-7-carboxamida
- 45 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-cloro-2-fluoroanilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (28.5 mg, 9.3%).
- Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.55 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.49 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 2.42 (s, 3H)
- 50 MS(ESI⁺, m/z): 479 [M+H]⁺
- Ejemplo 74: Preparación de 4-amino-N-(1-((4-bromo-2-fluorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno [3,2-d] pirimidin-7-carboxamida
- 55 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-bromo-2-fluoroanilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (51.8 mg, 12.5%).
- 60 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.55 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 2.42 (s, 3H)
- MS(ESI⁺, m/z): 523 [M+H]⁺
- Ejemplo 75: Preparación de 4-amino-N-(1-((4-metoxibencil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno [3,2-d] pirimidin-7-carboxamida
- 65

Los procedimientos de la <Etapa 1> del Ejemplo 15 y <Etapas 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-metoxibencilamina en lugar de 4-(trifluorometil)piridina-2-amina en la <Etapa 1> del Ejemplo 15 para obtener el compuesto del título (20 mg, 11%).

5 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.45 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.97 (m, 3H), 7.80 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 6.85 (m, 3H), 4.66 (d, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 471 [M+H]⁺

10 Ejemplo 76: Preparación de 4-amino-N-(1-((4-clorobencil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno [3,2-d] pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de la <Etapa 1> del Ejemplo 15 y <Etapas 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-clorobencilamina en lugar de 4-(trifluorometil)piridina-2-amina en la <Etapa 1> del Ejemplo 15 para obtener el compuesto del título (20 mg, 11%).

15

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.47 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.33 (m, 4H), 6.87 (d, 1H), 4.71 (d, 2H), 2.35 (s, 3H)

20 MS(ESI⁺, m/z):475 [M+H]⁺

Ejemplo 77: Preparación de 4-amino-N-(1-(2-(4-clorofenil)hidrazinil)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d] pirimidin-7-carboxamida

25 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de (4-clorofenil)hidrazina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (53 mg, 25%).

30 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.57 (br, 1H), 9.34 (br, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.01 (m, 5H), 7.64 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 2.42 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 475 [M+H]⁺

35 Ejemplo 78: Preparación de 4-amino-N-(1-((3-((dimetilamino)metil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de la <Etapa 1> del Ejemplo 15 y <Etapas 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 3-((dimetilamino) metil)anilina en lugar de 4-(trifluorometil)piridina-2-amina en la <Etapa 1> del Ejemplo 15 para obtener el compuesto del título (34 mg, 12%).

40 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.55 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.98 (m, 3H), 7.89 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.17 (s, 6H)

45 MS(ESI⁺, m/z): 484 [M+H]⁺

Ejemplo 79: Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-((4-oxo-4H-cromen-6-il)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

50 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 6-amino-4H-cromen-4-ona en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el título compuesto (10 mg, 2%).

55 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.58 (brs, 1H), 9.56 (brs, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.61 (m, 2H), 8.49 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.96 (brs, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 2.43 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 494 [M+H]⁺

60 Ejemplo 80: Preparación de N-(1-((3-acetilfenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 3-aminoacetofenona en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (25 mg, 16%).

65

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.59 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 469 [M+H]⁺

5 Ejemplo 82: Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-((3-trifluorometoxi)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

10 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 3-(trifluorometoxi)anilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (71 mg, 15%).

15 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.57 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 2.43 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 511 [M+H]⁺

20 Ejemplo 83: Preparación de N-(1-((4-acetilfenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-aminoacetofenona en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (46.7 mg, 14.5%).

25 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.58 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.08 (m, 3H), 7.96 (m, 4H), 7.64 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 469 [M+H]⁺

30 Ejemplo 84: Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-((4-(metilsulfonamido)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

35 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de N-(4-aminofenil)metanosulfonamida en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (5 mg, 3%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.56 (brs, 1H), 9.45 (brs, 1H), 9.23 (brs, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.97 (brs, 2H), 7.97 (d, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)

40 MS(ESI⁺, m/z): 519 [M+H]⁺

Ejemplo 85: Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-((3-(metilsulfonil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

45 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 3-(metilsulfonil)anilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (8 mg, 17%).

50 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.59 (brs, 1H), 9.63 (brs, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (m, 2H), 8.36 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.97 (brs, 2H), 7.67 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 504 [M+H]⁺

55 Ejemplo 86: Preparación de 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-(metoximetil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-cloro-3-(metoximetil)anilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título.

60 MS(ESI⁺, m/z): 505 [M+H]⁺

Ejemplo 87: Preparación de 4-amino-N-(1-((4-metoxi-3-(metilsulfonamido)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de N-(5-amino-2-metoxifenil)metanosulfonamida en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (132 mg, 16%).

5 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.55 (brs, 1H), 9.18 (brs, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.91 (brs, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.46 (d, 2H), 7.98 (brs, 2H), 7.94 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 549 [M+H]⁺

10 Ejemplo 88: Preparación de 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-(metilsulfonamido)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

15 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de N-(5-amino-2-clorofenil)metanosulfonamida en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (70 mg, 11%).

20 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.58 (brs, 1H), 9.43 (brs, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.48 (d, 2H), 8.02 (m, 3H), 7.92 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 553 [M+H]⁺

25 Ejemplo 89: Preparación de 4-amino-N-(1-((6-cloropiridin-3-il)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de la <Etapa 1> del Ejemplo 15 y <Etapas 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 5-amino-2-cloropiridina en lugar de anilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 15 para obtener el título compuesto (10 mg, 3.1%).

30 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.57 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.45 (m, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 2.41 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 462 [M+H]⁺

35 Ejemplo 90: Preparación de 4-amino-N-(1-((2-cloropiridin-4-il)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

40 Los procedimientos de la <Etapa 1> del Ejemplo 15 y <Etapas 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-amino-2-cloropiridina en lugar de anilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 15 para obtener el título compuesto (61.1 mg, 21%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.62 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.21 (m, 3H), 7.97 (s, 2H), 7.88 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 2.45 (s, 3H)

45 MS(ESI⁺, m/z): 462 [M+H]⁺

Ejemplo 91: Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-((4-(metilsulfonamidometil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

50 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de N-(4-aminobencil)metanosulfonamida en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (123 mg, 34%).

55 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.56 (brs, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.48 (d, 2H), 7.99 (m, 3H), 7.87 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.51 (br, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 4.12 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 533 [M+H]⁺

60 Ejemplo 92: Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-((3-(metilsulfonamidometil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de N-(3-aminobencil)metanosulfonamida en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (205 mg, 31%).

65

Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.56 (brs, 1H), 9.27 (brs, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.99 (m, 3H), 7.85 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.17 (d, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 534 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 Ejemplo 93: Preparación de 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-fluorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tiemo [3,2-d] pirimidin-7-carboxamida

10 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-cloro-3-fluoroanilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (200 mg, 29%).

15 Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.58 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.06(d, 1H), 7.96 (br, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 2.42 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 Ejemplo 94: Preparación de 4-amino-N-(1-((3-bromo-4-clorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tiemo [3,2-d] pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 3-bromo-4-cloroanilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (269 mg, 35%).

25 Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.59 (brs, 1H), 9.47 (brs, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49 (m, 2H), 8.07 (d, 1H), 8.01 (m, 3H), 7.66 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 2.43 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 538 $[\text{M}+\text{H}]^+$

30 Ejemplo 96: Preparación de 4-amino-N-(1-((3-acetilaminofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tiemo[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

35 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de N-(3-aminofenil)-acetamida en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (42 mg, 41%).

Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.59 (brs, 1H), 9.51 (brs, 1H), 8.94 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.11 (m, 4H), 7.67 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 2.44 (s,3H)

40 MS(ESI^+ , m/z): 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 97: Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)isoquinolin-5,il)tiemo[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

45 <Etapa 1> Preparación de 1-metil-6-nitro-1H-indazol

50 Se añadió NaH (1.47 g, 0.037 mol) a THF (25 ml) a 0°C. Por separado, se disolvió 6-nitro-1H-indazol (5.0 g, 0.031 mol) en THF (25 ml) y la solución se añadió lentamente a la solución preparada. Se añadió lentamente yodometano (2.48 ml, 0.040 mol) a la solución mixta a la misma temperatura, seguido de agitación durante 2 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida y se adicionó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El compuesto concentrado (1-metilo agregado ($R_f = 0.8$): 2-metilo agregado ($R_f = 0.3$) = 1:1) se purificó usando cromatografía en sílica gel (acetato de etilo:hexano = 1:1 (v/v)) obtener el compuesto del título ($R_f = 0,8$, 2.22 g, 41%).

55 Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.73 (m, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.94 (dd, 1H), 4.19 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z):177 $[\text{M}+\text{H}]^+$

60 <Etapa 2> Preparación de 1-metil-1H-indazol-ilamina

65 El 1-metil-6-nitro-1H-indazol obtenido en la <Etapa 1> anterior y Pd/C se añadieron a THF (50 ml) y se agitaron durante 5 horas bajo condiciones de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite para eliminar Pd/C, seguido de lavado con metanol. El solvente orgánico se concentró bajo presión reducida y se purificó usando cromatografía en sílica gel (diclorometano:metanol = 99:1 (v/v)) para obtener el compuesto del título (1.72 g, 93%).

<Etapa 3> Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

5 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 1-metil-1H-indazol-6-ilamina obtenida en la <Etapa 2> anterior en lugar de la 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (89 mg, 22%).

10 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.56 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.95 (br, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 481 [M+H]⁺

15 Ejemplo 98: Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-((4-(metilsulfinil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

20 Los procedimientos de la <Etapa 1> del Ejemplo 15 y <Etapas 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-metanosulfinilalanilina en lugar de 4-(trifluorometil)piridin-2-amina en la <Etapa 1> del Ejemplo 15 para obtener el compuesto del título (19.5 mg, 6.2%).

25 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.58 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.12 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.65 (d, 3H), 7.24 (d, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 489 [M+H]⁺

30 Ejemplo 99: Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-((2-metil-1,3-dioxoisindolin-5-il)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

35 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-amino-N-metilftalimida en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (3 mg, 1.2%).

40 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.61 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.53 (m, 3H), 8.28 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 510 [M+H]⁺

45 Ejemplo 100: Preparación de 4-amino-N-(1-((6-metoxipiridin-3-il)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

50 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 5-amino-2-metoxipiridina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (75 mg, 9.2%).

55 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.55 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 458 [M+H]⁺

60 Ejemplo 101: Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-((3-(2,2,2-trifluoroacetil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

<Etapa 1> Preparación de 2,2,2-trifluoro-1-(3-nitrofenil)etanona

55 La 2,2,2-trifluoroacetofenona (0.5 ml, 3.68 mmol) se disolvió en ácido sulfúrico (3 ml) y se adicionó con NaNO₃ (0.31 g, 3.68 mmol). La solución de reacción se agitó durante aproximadamente 1 hora a 0°C. La mezcla de reacción se calibró para obtener un pH de 8 a 9 mediante la adición de una solución acuosa de NaOH 5N. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo/2-propanol = 4/1 (v/v) y se lavó con agua destilada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El compuesto concentrado se purificó usando cromatografía en sílica gel para obtener el compuesto del título (720 mg, 89%).

60 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.29 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.69 (t, 1H)

MS(ESI⁺, m/z): 220 [M+H]⁺

65 <Etapa 2> Preparación de 1-(3-aminofenil)-2,2,2-trifluoroetanona

5 La 2,2,2-trifluoro-1-(3-nitrofenil) etanona (0.7 g, 3.26 mmol) obtenida en la <Etapa 1> anterior se disolvió en metanol, seguido de agitación. La solución de reacción se adicionó con Pd/C(0.09 g, 0.82 mmol) y se agitó adicionalmente bajo condiciones de hidrógeno durante aproximadamente 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite bajo presión reducida y se lavó con metanol. El sólido filtrado se secó con viento cálido en un horno (40 °C) durante 3 horas o más para obtener el compuesto del título (400 mg, 68%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.02 (t, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.56 (m, 2H), 5.15 (s, 2H)

10 MS(ESI⁺, m/z): 190 [M+H]⁺

<Etapa 3> Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-((3-(2,2,2-trifluoroacetil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

15 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 1-(3-aminofenil)-2,2,2-trifluoroetanona obtenida en la <Etapa 2> anterior en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (19.4 mg, 5%).

20 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.54 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.99 (m, 4H), 7.60 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 2.40 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 523 [M+H]⁺

25 Ejemplo 102: Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-((4-propionilfenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

30 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-aminopropiofenona en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (72 mg, 23%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.59 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.09 (m, 3H), 7.96 (m, 4H), 7.66 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 3.01 (q, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.11 (t, 3H)

35 MS(ESI⁺, m/z): 483 [M+H]⁺

Ejemplo 103: Preparación de 4-amino-N-(1-((4-hexanoilfenil)amino)-6-metilisoquinolin-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

40 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-aminohexanofenona en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (10 mg, 6.6%).

45 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.59 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.09 (m, 4H), 7.98 (m, 3H), 7.66 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 2.95 (t, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.33 (m, 2H), 1.09 (m, 4H), 0.89 (t, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 525 [M+H]⁺

50 Ejemplo 104: Preparación de N-(1-((1-acetil-1H-indazol-6-il)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

<Etapa 1> Preparación de 1-(6-nitro-1H-indazol-1-il)etanona

55 Se disolvió 6-nitroindazol (1 g, 6.13 mmol) en dimetilformamida (15 ml) y se adicionó con trietilamina (1.7 ml, 12.2 mmol), Ac₂O (0.69 ml, 7.4 mmol) y 18-Crown-6 (0.38 g, 1.23 mmol). La solución de reacción se agitó durante aproximadamente 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se adicionó con agua destilada y se agitó adicionalmente durante aproximadamente 1 hora. El sólido resultante se filtró bajo presión reducida y se lavó con agua destilada. El sólido filtrado se secó con viento cálido en un horno (40 °C) durante 3 horas o más para obtener el compuesto del título (0.9 g, 75%).

60 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.01 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 2.76 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 206 [M+H]⁺

65 <Etapa 2> Preparación de 1-(6-amino-1H-indazol-1-il)etanona

La 1-(6-nitro-1H-indazol-1-il) etanona obtenida en la <Etapa 1> anterior se disolvió en etanona (2.2 g, 10.7 mmol) y se agitó. La solución de reacción se adicionó con Pd/C (0.28 g, 2.68 mmol), seguido por agitación bajo condiciones de hidrógeno durante aproximadamente 12 horas o más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite bajo presión reducida y se lavó con metanol. El sólido filtrado se secó con viento cálido en un horno (40 °C) durante 3 horas o más para obtener el compuesto del título (1.7 g, 90%).

MS(ESI⁺, m/z): 176 [M+H]⁺

<Etapa 3> Preparación de N-(1-((1-acetil-1H-indazol-6-il)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 1-(6-amino-1H-indazol-1-il)etanona obtenida en la <Etapa 2> anterior en lugar de la 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (21 mg, 13.7%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.59 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.98 (d, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.06 (m, 4H), 7.80 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 509 [M+H]⁺

Ejemplo 105: Preparación de 4-amino-N-(1-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (332 mg, 35%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.56 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.88 (m, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 2.42 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 479 [M+H]⁺

Ejemplo 107: Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-((2-metil-2H-indazol-6-il)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de las <Etapas 2 y 3> del Ejemplo 97 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 6-nitro-2H-indazol para obtener metil-6-nitro-2H-indazol (R_f = 0.3) en lugar de 6-nitro-1H-indazol en la <Etapa 1> del Ejemplo 97 para obtener el compuesto del título (8 mg, 2.5%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.55 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 481 [M+H]⁺

Ejemplo 108: Preparación de 4-((5-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-6-metilisoquinolin-1-il)amino)benzoato de metilo

Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de metil-4-aminobenzoato en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (95 mg, 136 %).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.59 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.08 (m, 3H), 7.97 (m, 4H), 7.66 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 485 [M+H]⁺

Ejemplo 109: Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

<Etapa 1> Preparación de 1-metil-5-nitro-1H-indazol

Se añadió NaH (1.47 g, 36.8 mmol) a THF (40 ml) a 0°C. Por separado, se disolvió 5-nitroindazol (5.0 g, 30.6 mmol) en THF (30 ml), y la solución mixta se añadió lentamente a la solución preparada. Se añadió yodometano (2.1 ml, 33.7 mmol) a la solución de reacción a la misma temperatura, seguido de agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida y se adicionó con agua y acetato de etilo. La mezcla de reacción se adicionó con agua destilada para inactivar, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua destilada. La

capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El compuesto concentrado (1-metilo agregado ($R_f = 0.3$), 2-metilo agregado ($R_f = 0.1$)) se purificó usando cromatografía en sílica gel (acetato de etilo:hexano = 1:1 (v/v)) para obtener el compuesto del título ($R_f = 0,3$, 2.29 g, 42%).

5 Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.74 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 4.15 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z):178 [M+H] $^+$

<Etapa 2> Preparación de 1-metil-1H-indazol-5-amina

10 Se añadieron hierro (3.62 g, 64.7 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (0.1 ml) a etanol/agua (20 ml/20 ml) y se sometió a reflujo durante 1 hora. La solución de reacción mixta se adicionó con 1-metil-5-nitro-1H-indazol (2.29 g, 12.9 mmol) obtenido en la <Etapa 1> anterior, y se sometió a reflujo durante 3 horas o más. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite bajo presión reducida y se lavó con cloroformo/2-propanol = 4/1 (v/v). El filtrado
15 obtenido se destiló bajo presión reducida y se disolvió en cloroformo/2-propanol = 4/1 (v/v). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (1.35 g, 71%).

20 Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.65 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.89 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z):148 [M+H] $^+$

25 <Etapa 3> Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 1-metil-1H-indazol-5-amina obtenida en la <Etapa 2> anterior en lugar de la 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para
30 obtener el compuesto del título (15 mg, 6.3%).

Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.54 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.98 (m, 4H), 7.74 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)

35 MS(ESI^+ , m/z): 481 [M+H] $^+$

Ejemplo 110: Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-((2-metil-2H-indazol-5-il)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

<Etapa 1> Preparación de 2-metil-5-nitro-2H-indazol

40 Se repitieron los procedimientos de la <Etapa 1> del Ejemplo 109 para obtener el compuesto del título ($R_f = 0,1$, 1.51 g, 28%).

45 Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.73 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 4.29 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z):178 [M+H] $^+$

<Etapa 2> Preparación de 2-metil-2H-indazol-5-amina

50 Se repitieron los procedimientos de la <Etapa 2> del Ejemplo 109 para obtener el compuesto del título (0.6 g, 48%).

Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.82 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.01 (s, 3H)

55 MS(ESI^+ , m/z):148 [M+H] $^+$

<Etapa 3> Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-((2-metil-2H-indazol-5-il)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

60 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 2-metil-2H-indazol-5-amina obtenida en la <Etapa 2> anterior en lugar de la 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (24.2 mg, 10%).

65 Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.54 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.98 (m, 3H), 7.74 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 481 [M+H]⁺

Ejemplo 111: Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

5 Los procedimientos de la <Etapa 1> del Ejemplo 15 y <Etapas 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 5-amino-2-metilpiridina en lugar de anilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 15 para obtener el título compuesto (5 mg, 3%).

10 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.61 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.02 (m, 3H), 7.68 (d, 1H), 7.27 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 442 [M+H]⁺

15 Ejemplo 112: Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-((1-metil-1H-indol-6-il)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

<Etapa 1> Preparación de 1-metil-1H-indol-6-ilamina

20 Se repitieron los procedimientos de la <Etapa 1> del Ejemplo 97, excepto por el uso de 1H-indol-6-ilamina en lugar de 6-nitro-1H-indazol en la <Etapa 1> del Ejemplo 97 para obtener el compuesto del título (151 mg, 33 %).

<Etapa 2> Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-((1-metil-1H-indol-6-il)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

25 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 1-metil-1H-indol-6-ilamina obtenida en la <Etapa 1> anterior en lugar de la 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (65 mg, 31%).

30 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.53 (s, 1H), 9.21 (br, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95-7.92 (m, 3H), 7.58 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 480 [M+H]⁺

35 Ejemplo 113: Preparación de 6-((5-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-6-metilisoquinolin-1-il)amino)-1H-indazol-1-carboxilato de tert-butilo

<Etapa 1> Preparación de (1H-indazol-6-il)-(6-metil-5-nitro-isoquinolin-1-il)-amina

40 Se repitieron los procedimientos de la <Etapa 1> del Ejemplo 1, excepto por el uso de 1H-indazol-6-amina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (639 mg, 68%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.01 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 2.52 (s, 3H)

45 MS(ESI⁺, m/z): 319 [M+H]⁺

<Etapa 2> Preparación de tert-butil éster del ácido 6-(6-metil-5-nitro-isoquinolin-1-ilamino)-indazol-1-carboxílico

50 (1H-indazol-6-il)-(6-metil-5-nitro-isoquinolin-1-il)-amina (300 mg, 0.942 mmol) obtenida en la <Etapa 1> anterior, trietilamina (0.131 mL, 0.942 mmol) y DMAP (58 mg, 0.471 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ (10 ml) y se adicionaron lentamente con dicarbonato de di-tert-butilo (0.216 ml, 0.942 mmol) a 0 °C. La solución de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (395 mg, 99%).

55 MS(ESI⁺, m/z): 419 [M+H]⁺

60 <Etapa 3> Preparación de 6-((5-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-6-metilisoquinolin-1-il)amino)-1H-indazol-1-carboxilato de tert-butilo

Los procedimientos de las <Etapas 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de tert-butil éster del ácido 6-(6-metil-5-nitro-isoquinolin-1-ilamino)-indazol-1-carboxílico obtenido en la <Etapa 2> anterior en lugar de N-(4-clorofenil)-6-metil-5-nitroisoquinolin-1-amina en la <Etapa 2> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (130 mg, 30%).

65

MS(ESI⁺, m/z): 566 [M+H]⁺

Ejemplo 114: Preparación de clorhidrato de N-(1-((1H-indazol-6-il)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

6 -((5-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-6-metilisoquinolin-1-il) amino)-1H-indazol-1-carboxilato de tert-butilo (50 mg, 0.088 mmol) obtenido en el Ejemplo 113 se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y se adicionó con HCl 4 M (solución de dioxano, 0.5 ml). La solución de reacción se agitó durante 5 horas, y luego el filtrado se filtró para obtener el compuesto del título (40 mg, 90%).

MS(ESI⁺, m/z): 467 [M+H]⁺

Ejemplo 115: Preparación de 4-amino-N-(1-((5-cloro-2-fluorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

15 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 5-cloro-2-fluoroanilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (380 mg, 6%).

20 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.55 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 7.92 (m, 3H), 7.77 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.20 (m, 2H), 2.41 (m, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 479 [M+H]⁺

25 Ejemplo 116: Preparación de 4-amino-N-(1-((3-cloro-2-fluorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno [3,2-d] pirimidin-7-carboxamida

30 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 3-cloro-2-fluoroanilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (10 mg, 6.3%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.56 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.24 (m, 2H), 2.42 (s, 3H)

35 MS(ESI⁺, m/z): 479 [M+H]⁺

Ejemplo 117: Preparación de 4-amino-N-(1-((3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

40 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (20 mg, 16%).

45 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.53 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.98-7.85 (m, 4H), 7.59 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 3.31 (m, 4H), 2.96 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 543 [M+H]⁺

50 Ejemplo 118: Preparación de 4-amino-N-(1-((3-cloro-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

55 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 3-cloro-1-metil-1H-indazol-6-amina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (143 mg, 16%).

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.57 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)

60 MS(ESI⁺, m/z): 515 [M+H]⁺

Ejemplo 119: Preparación de 4-amino-N-(6-metil-1-((4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 4-(2-propin-1-iloxi)anilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (22 mg, 9.3%).

5 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.53 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.94 (m, 3H), 7.76 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.77 (d, 2H), 3.55 (t, 1H), 2.40 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 481 [M+H]⁺

10 Ejemplo 120: Preparación de 4-amino-N-(1-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 2-metoxi-4-morfolinoanilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (29 mg, 6.5%).

15 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.50 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.67 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 3.78 (m, 7H), 3.12 (m, 4H), 2.40 (s, 3H)

20 MS(ESI⁺, m/z): 542 [M+H]⁺

Ejemplo 121: Preparación de 4-amino-N-(1-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno [3,2-d] pirimidin-7-carboxamida

25 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 6-aminobenzotiazol en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (37 mg, 15.7%).

30 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.57 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 2.43 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 484 [M+H]⁺

35 Ejemplo 122: Preparación de clorhidrato de N-(1-((1H-indazol-5-il)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 113 y el Ejemplo 114 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 1H-indazol-5-amina en lugar de 1H-indazol-6-amina en la <Etapa 1> del Ejemplo 113 para obtener el compuesto del título (5 mg, 5%).

40 MS(ESI⁺, m/z): 466 [M+H]⁺

Ejemplo 123: Preparación de 4-amino-N-(1-((3-cloro-2,4-difluorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida

45 Los procedimientos de las <Etapas 1, 2 y 3> del Ejemplo 1 se repitieron en secuencia, excepto por el uso de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en lugar de 4-cloroanilina en la <Etapa 1> del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (95 mg, 6%).

50 Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.51 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 2.43 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 515 [M+H]⁺

55 Los compuestos obtenidos en los Ejemplos 1 a 123 están representados por la siguiente fórmula estructural, como se muestra en la Tabla 1 a continuación.

[Tabla 1]

Ej.	Nombre	Fórmula
1	4-amino-N-(1-((4-clorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	

(continuación)

Ej.	Nombre	Fórmula
2	4-amino-N-(6-metil-1-((3-(trifluorometil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
3	N-(1-((4-clorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
4	4-(ciclopropilamino)-N-(6-metil-1-((3-(trifluorometil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
5	4-amino-N-(6-metil-1-((3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
6	4-(ciclopropilamino)-N-(6-metil-1-((3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
7	4-amino-N-(1-((4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
8	4-(ciclopropilamino)-N-(1-((4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
9	N-(1-((4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-(metilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
10	4-amino-N-(1-((4-((4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
11	4-amino-N-(1-((4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
12	4-amino-N-(6-metil-1-(fenilamino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
13	4-amino-N-(1-((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	

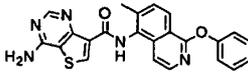
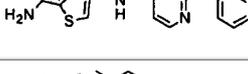
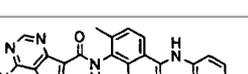
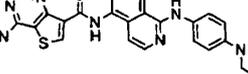
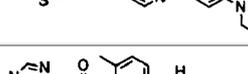
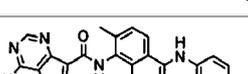
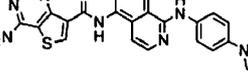
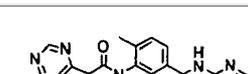
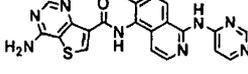
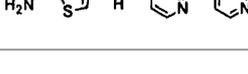
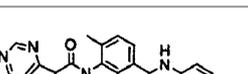
(continuación)

Ej.	Nombre	Fórmula
14	4-amino-N-(1-((2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
15	4-amino-N-(6-metil-1-((4-(trifluorometil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
16	4-amino-N-(1-((4-metoxifenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
17	4-amino-N-(6-metil-1-(p-toluilamino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
18	4-amino-N-(1-((4-isopropilfenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
19	4-amino-N-(1-((5-(t-butil)isoxazol-3-il)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
20	4-amino-N-(1-((4-fluorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
21	4-amino-N-(6-metil-1-(tiazol-2-ilamino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
22	4-amino-N-(1-((4-cianofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
23	4-amino-N-(6-metil-1-(quinolin-5-ilamino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
24	4-amino-N-(1-((4-etoxifenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
25	4-amino-N-(6-metil-1-((4-fenoxifenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
26	4-amino-N-(1-((4-hidroxifenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	

(continuación)

Ej.	Nombre	Fórmula
27	4-amino-N-(1-((4-isopropoxifenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
28	4-amino-N-(1-((4-(dimetilamino)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
30	4-amino-N-(1-((3,4-dimetoxifenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
31	4-amino-N-(1-((3-fluoro-4-metoxifenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
32	4-amino-N-(6-metil-1-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
36	4-amino-N-(4-((4-clorofenil)amino)-7-metilquinazolin-8-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
37	4-(ciclopropilamino)-N-(1-((4-metoxifenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
38	4-amino-N-(1-((3-clorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
39	4-amino-N-(1-((3-bromofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
40	4-amino-N-(1-((2,4-diclorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
41	4-amino-N-(1-((3,4-diclorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
42	4-amino-N-(1-((3,5-diclorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
43	4-amino-N-(6-metil-1-((3,4,5-triclorofenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
44	4-amino-N-(1-((4-cloro-3-metoxifenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
45	4-amino-N-(1-bencilamino-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	

(continuación)

Ej.	Nombre	Fórmula
46	4-amino-N-(6-metil-1-fenoxiisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
47	4-amino-N-(6-metil-1-((4-morfolinofenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
48	N-(1-((4-(1H-pirrol-1-il)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
49	4-amino-N-(6-metil-1-(pirimidin-4-ilamino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
50	4-amino-N-(1-((4-(difluorometoxi)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
51	4-amino-N-(6-metil-1-((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
52	4-amino-N-(1-((4-clorofenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
53	4-amino-N-(5-((4-clorofenil)amino)naftalen-1-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
54	4-amino-N-(1-((4-etinilfenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
57	4-amino-N-(1-((4-(fluorometoxi)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
58	N-(1-(4-clorofenilamino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
59	4-amino-N-(1-((4-cloro-3-((dimetilamino)metil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
60	4-amino-N-(1-((4-cloro-3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	

(continuación)

Ej.	Nombre	Fórmula
61	4-amino-N-(1-((4-cloro-3-((dietilamino)metil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
63	4-amino-N-(1-((4-cloro-3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
64	4-amino-N-(1-((4-cloro-3-(morfolinometil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
65	4-amino-N-(1-((4-cloro-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
66	4-amino-N-(1-((4-cloro-3-((diisopropilamino)metil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
67	4-amino-N-(6-metil-1-((3-(metilsulfonamido)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
68	4-(5-((5-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-6-metilisoquinolin-1-il)amino)-2-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo	
69	4-amino-N-(1-((4-cloro-3-(piperazin-1-ilmetil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
70	4-amino-N-(1-((3-cloro-4-metoxifenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
73	4-amino-N-(1-((4-cloro-2-fluorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
74	4-amino-N-(1-((4-bromo-2-fluorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
75	4-amino-N-(1-((4-metoxibencil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
76	4-amino-N-(1-((4-clorobencil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	

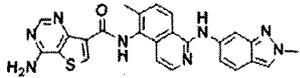
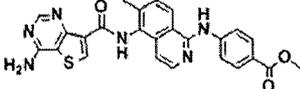
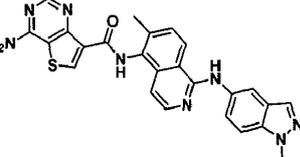
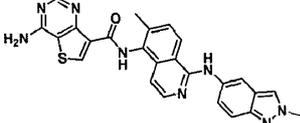
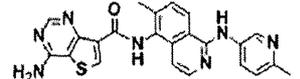
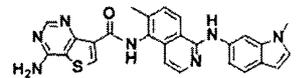
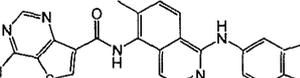
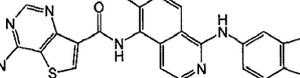
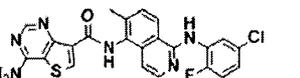
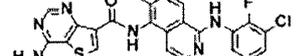
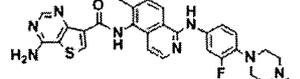
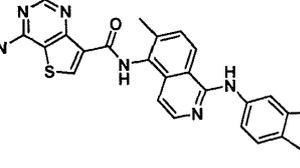
(continuación)

Ej.	Nombre	Fórmula
77	4-amino-N-(1-(2-(4-clorofenil)hidrazinil)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
78	4-amino-N-(1-((3-((dimetilamino)metil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
79	4-amino-N-(6-metil-1-((4-oxo-4H-cromen-6-il)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
80	N-(1-((3-acetilfenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
82	4-amino-N-(6-metil-1-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
83	N-(1-((4-acetilfenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
84	4-amino-N-(6-metil-1-((4-(metilsulfonamido)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
85	4-amino-N-(6-metil-1-((3-(metilsulfonil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
86	4-amino-N-(1-((4-cloro-3-(metoximetil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
87	4-amino-N-(1-((4-metoxi-3-(metilsulfonamido)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
88	4-amino-N-(1-((4-cloro-3-(metilsulfonamido)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
89	4-amino-N-(1-((6-cloropiridin-3-il)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
90	4-amino-N-(1-((2-cloropiridin-4-il)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
91	4-amino-N-(6-metil-1-((4-(metilsulfonamidometil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	

(continuación)

Ej.	Nombre	Fórmula
92	4-amino-N-(6-metil-1-((3-(metilsulfonamidometil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tiemo[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
93	4-amino-N-(1-((4-cloro-3-fluorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tiemo[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
94	4-amino-N-(1-((3-bromo-4-clorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tiemo[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
96	N-(1-((3-acetamidofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
97	4-amino-N-(6-metil-1-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)isoquinolin-5-il)tiemo[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
98	4-amino-N-(6-metil-1-((4-(metilsulfinil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tiemo[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
99	4-amino-N-(6-metil-1-((2-metil-1,3-dioxoisindolin-5-il)amino)isoquinolin-5-il)tiemo[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
100	4-amino-N-(1-((6-metoxipiridin-3-il)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tiemo[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
101	4-amino-N-(6-metil-1-((3-(2,2,2-trifluoroacetil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tiemo[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
102	4-amino-N-(6-metil-1-((4-propionilfenil)amino)isoquinolin-5-il)tiemo[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
103	4-amino-N-(1-((4-hexanoilfenil)amino)-6-metilisoquinolin-il)tiemo[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
104	N-(1-((1-acetil-1H-indazol-6-il)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
105	4-amino-N-(1-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tiemo[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	

(continuación)

Ej.	Nombre	Fórmula
107	4-amino-N-(6-metil-1-((2-metil-2H-indazol-6-il)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
108	4-((5-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-6-metilisoquinolin-1-il)amino)benzoato de metilo	
109	4-amino-N-(6-metil-1-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
110	4-amino-N-(6-metil-1-((2-metil-2H-indazol-5-il)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
111	4-amino-N-(6-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
112	4-amino-N-(6-metil-1-((1-metil-1H-indol-6-il)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
113	6-((5-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-6-metilisoquinolin-1-il)amino)-1H-indazol-1-carboxilato de tert-butilo	
114	clorhidrato de N-(1-((1H-indazol-6-il)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
115	4-amino-N-(1-((5-cloro-2-fluorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
116	4-amino-N-(1-((3-cloro-2-fluorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
117	4-amino-N-(1-((3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
118	4-amino-N-(1-((3-cloro-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	

(continuación)

Ej.	Nombre	Fórmula
119	4-amino-N-(6-metil-1-((4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
120	4-amino-N-(1-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)-6-metilisquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
121	4-amino-N-(1-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-6-metilisquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
122	N-(1-((1H-indazol-5-il)amino)-6-metilisquinolin-5-il)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	
123	4-amino-N-(1-((3-cloro-2,4-difluorofenil)amino)-6-metilisquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida	

Los compuestos preparados en los Ejemplos se probaron para ensayos biológicos como sigue.

5 Ejemplo experimental 1: evaluación de la actividad de la RAF quinasa

Los compuestos preparados en los Ejemplos se probaron para determinar la actividad inhibitoria contra tres subtipos de RAF, es decir, RAF1 Y340D Y341D (C-RAF), tipo normal B-RAF y B-RAF^{V600E} utilizando el servicio de perfil de quinasa (Invitrogen, EE. UU.) De acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los niveles de inhibición enzimática de los compuestos se calcularon como porcentaje de inhibición a diversas concentraciones. Con base en el porcentaje de inhibición, las curvas de respuesta a la dosis se trazaron utilizando el software GraphPad Prism. Los valores de IC₅₀ de compuestos representativos contra C-RAF se LISTAN en la Tabla 2, y se usó Vemurafenib (PLX-4032, Roche) como control.

15 [Tabla 2]

Ejemplo	B-RAF (IC ₅₀ , nM)	B-RAF ^{V600E} (IC ₅₀ , nM)	C-RAF (IC ₅₀ , nM)
Control	344	160	128
1	121	22	23
16	15	32	5
38	66	9	5
50	128	26	32
59	42	7	6
83	12	5	7
105	179	31	15
116	56	7	5

Ejemplo experimental 2: Evaluación de la actividad de las FMS, DDR¹ y DDR² quinastas

20 Como tal, los compuestos preparados en los Ejemplos se probaron para determinar la actividad inhibitoria contra FMS, DDR¹ y DDR² quinastas usando el Servicio de Cribado y Perfilado de Quinastas (Invitrogen, EE. UU.). Los valores de IC₅₀ de los compuestos representativos se LISTAN en la Tabla 3, y se usó Vemurafenib (PLX-4032) como control.

[Tabla 3]

Ejemplo	FMS (IC ₅₀ , nM)	DDR ¹ (IC ₅₀ , nM)	DDR ² (IC ₅₀ , nM)
Control	>1,000	>1,000	>1,000
1	1	2	5
38	57	40	93
83	4	5	10
105	50	71	181
116	10	23	44

5 Ejemplo experimental 3: Evaluación de la inhibición del crecimiento celular de la célula mutante N-RAS HepG2 (célula de carcinoma de hepatoma)

Los compuestos de la invención que tienen una actividad inhibitoria para la proteína quinasa, derivados de tieno[3,2-d]-pirimidina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se probaron para actividades inhibitorias sobre la proliferación de células aberrantes de la siguiente manera.

10 Las líneas celulares de células HepG₂ (HCC) de células mutantes N-RAS (ATCC # HB-8065™), se obtuvieron de ATCC (American Type Culture Collection: Rockville, MD). Las líneas celulares HepG₂ se incubaron en un medio MEM suplementado con 10% de FBS y 1% de penicilina/estreptomicina (Gibco BRL) a 37 °C, 5% de CO₂ y 95% de aire. Las líneas celulares se transfirieron a placas de 96 pozos a una densidad de 5,000 células/pozo y se cultivaron durante 18 horas o más. Las líneas celulares se trataron con 10 µl~0.1 nM de compuestos de prueba y se cultivaron durante 72 horas.

15 Para evaluar la viabilidad celular, las líneas celulares HepG₂ se fijaron con TCA al 10% (ácido tricloroacético), se tiñeron con SRB (sulfhodamina B) y se midió una absorbancia a 540 nm. Luego, a partir de esto, se calculó GI₅₀, es decir, la concentración de fármaco para causar una reducción del 50% en la proliferación de células cancerosas. Las tasas de crecimiento de las células cancerosas se calcularon mediante la ecuación 1 o 2.

[Ecuación 1]

$$[(Ti - Tz) / (C - Tz)] \times 100 \text{ (para } Ti \geq Tz)$$

[Ecuación 2]

$$[(Ti - Tz) / Tz] \times 100 \text{ (para } Ti < Tz)$$

25 En las Ecuaciones 1 y 2, 'Tz' se refiere a una densidad de células no tratadas, lo que es una absorbancia en 0% de grupos de crecimiento celular. 'C' se refiere a una densidad de células cultivadas agregando solo medio, y 'Ti' se refiere a una densidad de células tratadas con compuestos de prueba.

30 El valor de GI₅₀ es la concentración del compuesto de prueba cuando el valor de la Ecuación 1 es 50, lo que indica la concentración de compuesto de prueba necesaria para reducir el crecimiento de las células cancerosas al 50%. En cada medición, los compuestos de prueba se compararon con un control. Se usó vemurafenib (PLX-4032) como control, y los valores de IC₅₀ de cada compuesto se midieron y se muestran en la Tabla 4.

[Tabla 4]

Ejemplo	HepG ₂ (IC ₅₀ , nM)
Control	>1,000
1	27
16	24
38	41

(continuación)

Ejemplo	HepG ₂ (IC ₅₀ , nM)
50	44
59	47
83	30
105	90
116	38

5 Ejemplo experimental 4: Evaluación de la inhibición sobre el crecimiento celular de la célula mutante N-RAS SK-Mel-2 (melanoma)

Los compuestos de la invención que tienen una actividad inhibidora para la proteína quinasa, derivados de tieno[3,2-d]-pirimidina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se probaron para determinar sus actividades inhibidoras sobre la proliferación de células aberrantes de la siguiente manera.

10 Se obtuvieron células mutantes N-RAS, líneas celulares SK-Mel-2 (ATCC # HTB-68™) de ATCC (American Type Culture Collection: Rockville, MD). Las líneas celulares SK-Mel-2 se incubaron en un medio MEM suplementado con 10% de FBS y 1% de penicilina/estreptomicina (Gibco BRL) a 37 °C, 5% de CO₂ y 95% de aire. Las líneas celulares se transfirieron a placas de 96 pozo a una densidad de 5,000 células/ pozo y se cultivaron durante 18 horas o más. 15 Las células se trataron con 10 µl~0.1 nM de compuestos de prueba y se cultivaron durante 72 horas.

Para evaluar la viabilidad celular, las líneas celulares SK-Mel-2 se fijaron con 10% de TCA (ácido tricloroacético), se tiñeron con SRB (sulfohodamina B) y se midió una absorbancia a 540 nm. Luego, a partir de esto, se calculó GI₅₀, es decir, la concentración de fármaco para causar una reducción del 50% en la proliferación de células cancerosas. Las 20 tasas de crecimiento de las células cancerosas se calcularon mediante la ecuación 1 o 2.

[Ecuación 1]

$$[(Ti - Tz) / (C - Tz)] \times 100 \text{ (para } Ti \geq Tz)$$

[Ecuación 2]

$$[(Ti - Tz) / Tz] \times 100 \text{ (para } Ti < Tz)$$

25 En las ecuaciones 1 y 2, 'Tz' se refiere a una densidad de células no tratadas, que es una absorbancia en 0% de grupos de crecimiento celular. 'C' se refiere a una densidad de células cultivadas agregando solo medio, y 'Ti' se refiere a una densidad de células tratadas con compuestos de prueba.

30 El valor de GI₅₀ es la concentración de un compuesto de prueba cuando el valor de la ecuación 1 es 50, lo que indica la concentración de compuesto de prueba necesaria para reducir el crecimiento de células cancerosas al 50%. En cada medición, los compuestos de prueba se compararon con un control. Se usó vemurafenib (PLX-4032) como control, y los valores de IC₅₀ de cada compuesto se midieron y se muestran en la Tabla 5.

[Tabla 5]

Ejemplo	SK-Mel-2 (IC ₅₀ , nM)
Control	>1,000
1	56
16	52
38	97
50	163
59	236

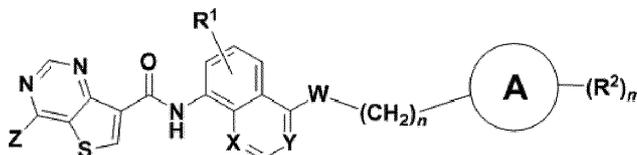
(continuación)

Ejemplo	SK-Mel-2 (IC ₅₀ , nM)
83	60
105	210
116	76

5 Como se evidenció anteriormente, los compuestos de la invención, el derivado de tieno[3,2-d]-pirimidina que tiene actividad inhibitoria para las proteínas quinasas, pueden inhibir eficazmente diversas proteínas quinasas que incluyen RAF, FMS, DDR1 y DDR2, y por lo tanto pueden usarse, individualmente o en combinación, para la prevención y el tratamiento de enfermedades asociadas con el crecimiento celular aberrante que son causadas por la mutación o la sobreexpresión de la proteína RAS o la sobreactivación de su proteína quinasa.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de tieno[3,2-d]pirimidina de fórmula (I):



(I)

5

en la que,

A es arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

10

W es O, S, S(O), S(O)₂, NH, -NHNH- o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

X y Y son cada uno independientemente CH o N;

15

Z es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o NR³R⁴, en donde dicho R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_q-B, B que representan NR⁵R⁶, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃, en donde dicho alquilo o alcoxi no está sustituido o está sustituido con uno o más átomos de halógeno;

20

R² es hidrógeno, halógeno, -CF₃, -NO₂, -OH, -CN, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, -NR⁷R⁸, -NHSO₂R⁹, -SO₂R¹⁰, -C(O)R¹¹, -NHC(O)R¹², -NHC(O)OR¹³, -S(O)R¹⁴, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heteroarilo de 3 a 6 miembros, en donde dicho R² está conectado a A por -(CH₂)_p- o sustituido con alquilo C₁₋₄, alquino C₂₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄ o uno o más átomos de halógeno;

25

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, -NH₂, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, estando dichos alquilo, alcoxi, cicloalquilo o heterocicloalquilo no sustituidos o sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

30

q es un entero que varía de 0 a 3;

p es un entero que varía de 0 a 3;

35

m es un entero que varía de 0 a 5;

n es un entero que varía de 0 a 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40

2. El derivado de tieno[3,2-d]pirimidina de la reivindicación 1, en el que W es NH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

3. El derivado de tieno[3,2-d]pirimidina de la reivindicación 1, en el que Z es NR³R⁴ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El derivado de tieno[3,2-d]pirimidina de la reivindicación 1, en el que X es CH y Y es N o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50

5. Un derivado de tieno[3,2-d]pirimidina, el cual se selecciona del grupo que consiste en:

1) 4-amino-N-(1-((4-clorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;

2) 4-amino-N-(6-metil-1-((3-(trifluorometil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;

55

3) N-(1-((4-clorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-(ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;

4) 4-(ciclopropilamino)-N-(6-metil-1-((3-(trifluorometil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;

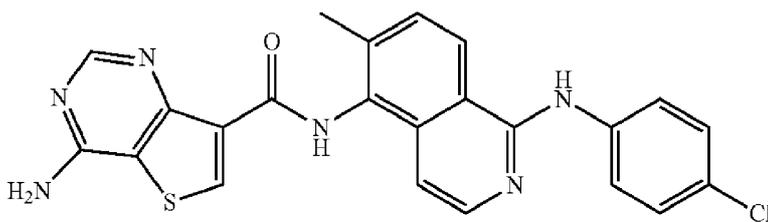
- 5) 4-amino-N-(6-metil-1-((3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 5 6) 4-(ciclopropilamino)-N-(6-metil-1-((3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 7) 4-amino-N-(1-((4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 10 8) 4-(ciclopropilamino)-N-(1-((4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 9) N-(1-((4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-(metilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 15 10) 4-amino-N-(1-((4-((4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 11) 4-amino-N-(1-((4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 20 12) 4-amino-N-(6-metil-1-((3-(trifluorometil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 13) 4-amino-N-(1-((4-(cloro-3-(trifluorometil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 25 14) 4-amino-N-(1-((2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 15) 4-amino-N-(6-metil-1-((4-(trifluorometil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 30 16) 4-amino-N-(1-((4-metoxifenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 17) 4-amino-N-(6-metil-1-(p-toluilamino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 18) 4-amino-N-(1-((4-isopropilfenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 35 19) 4-amino-N-(1-((5-(t-butil)isoxazol-3-il)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 20) 4-amino-N-(1-((4-fluorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 40 21) 4-amino-N-(6-metil-1-(tiazol-2-ilamino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 22) 4-amino-N-(1-((4-cianofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 23) 4-amino-N-(6-metil-1-(quinolin-5-ilamino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 45 24) 4-amino-N-(1-((4-etoxifenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 25) 4-amino-N-(6-metil-1-((4-fenoxifenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 50 26) 4-amino-N-(1-((4-hidroxifenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 27) 4-amino-N-(1-((4-isopropoxifenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 28) 4-amino-N-(1-((4-(dimetilamino)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 55 30) 4-amino-N-(1-((3,4-dimetoxifenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 31) 4-amino-N-(1-((3-fluoro-4-metoxifenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 32) 4-amino-N-(6-metil-1-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 60 36) 4-amino-N-(4-((4-clorofenil)amino)-7-metilquinazolin-8-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 37) 4-(ciclopropilamino)-N-(1-((4-metoxifenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 65 38) 4-amino-N-(1-((3-clorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;

- 39) 4-amino-N-(1-((3-bromofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 40) 4-amino-N-(1-((2,4-diclorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 5 41) 4-amino-N-(1-((3,4-diclorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 42) 4-amino-N-(1-((3,5-diclorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 43) 4-amino-N-(6-metil-1-((3,4,5-triclorofenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 10 44) 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-metoxifenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 45) 4-amino-N-(1-bencilamino-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 15 46) 4-amino-N-(6-metil-1-fenoxiisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 47) 4-amino-N-(6-metil-1-((4-morfolinofenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 48) N-(1-((4-(1H-pirrol-1-il)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 20 49) 4-amino-N-(6-metil-1-(pirimidin-4-ilamino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 50) 4-amino-N-(1-((4-(difluorometoxi)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 25 51) 4-amino-N-(6-metil-1-((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 52) 4-amino-N-(1-((4-clorofenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 53) 4-amino-N-(5-((4-clorofenil)amino)naftalen-1-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 30 54) 4-amino-N-(1-((4-etinilfenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 57) 4-amino-N-(1-((4-(fluorometoxi)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 35 58) N-(1-(4-clorofenilamino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 59) 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-((dimetilamino)metil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 40 60) 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 61) 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-((dietilamino)metil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 45 63) 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 64) 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-(morfolinometil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 50 65) 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 66) 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-((diisopropilamino)metil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 55 67) 4-amino-N-(6-metil-1-((3-(metilsulfonamido)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 68) 4-(5-((5-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-6-metilisoquinolin-1-il)amino)-2-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 60 69) 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-(piperazin-1-ilmetil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 65 70) 4-amino-N-(1-((3-cloro-4-metoxifenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;

- 73) 4-amino-N-(1-((4-cloro-2-fluorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 74) 4-amino-N-(1-((4-bromo-2-fluorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 5 75) 4-amino-N-(1-((4-metoxibencil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 76) 4-amino-N-(1-((4-clorobencil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 77) 4-amino-N-(1-(2-(4-clorofenil)hidrazinil)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 10 78) 4-amino-N-(1-((3-((dimetilamino)metil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 79) 4-amino-N-(6-metil-1-((4-oxo-4H-cromen-6-il)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 15 80) N-(1-((3-acetilfenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 82) 4-amino-N-(6-metil-1-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 83) N-(1-((4-acetilfenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 20 84) 4-amino-N-(6-metil-1-((4-(metilsulfonamido)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 85) 4-amino-N-(6-metil-1-((3-(metilsulfonil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 25 86) 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-(metoximetil)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 87) 4-amino-N-(1-((4-metoxi-3-(metilsulfonamido)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 30 88) 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-(metilsulfonamido)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 89) 4-amino-N-(1-((6-cloropiridin-3-il)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 35 90) 4-amino-N-(1-((2-cloropiridin-4-il)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 91) 4-amino-N-(6-metil-4-(metilsulfonamidometil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 92) 4-amino-N-(6-metil-1-((3-(metilsulfonamidometil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 40 93) 4-amino-N-(1-((4-cloro-3-fluorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 94) 4-amino-N-(1-((3-bromo-4-clorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 45 96) N-(1-((3-acetamidofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 97) 4-amino-N-(6-metil-1-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 98) 4-amino-N-(6-metil-1-((4-(metilsulfonil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 50 99) 4-amino-N-(6-metil-1-((2-metil-1,3-dioxoisindolin-5-il)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 100) 4-amino-N-(1-((6-metoxipiridin-3-il)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 55 101) 4-amino-N-(6-metil-1-((3-(2,2,2-trifluoroacetil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 102) 4-amino-N-(6-metil-1-((4-propionilfenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 103) 4-amino-N-(1-((4-hexanoilfenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 60 104) N-(1-((1-acetil-1H-indazol-6-il)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 105) 4-amino-N-(1-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 65 107) 4-amino-N-(6-metil-1-((2-metil-2H-indazol-6-il)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;

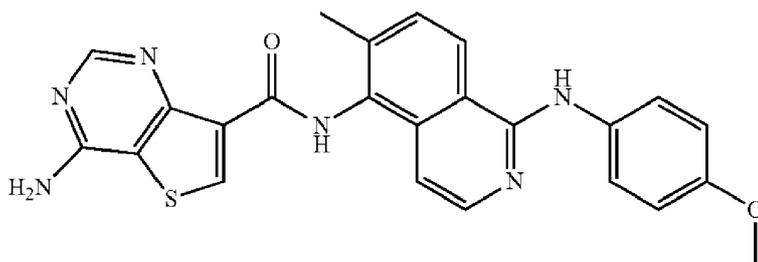
- 108) 4-((5-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-6-metilisoquinolin-1-il)amino)benzoato de metilo;
- 109) 4-amino-N-(6-metil-1-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 5 110) 4-amino-N-(6-metil-1-((2-metil-2H-indazol-5-il)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 111) 4-amino-N-(6-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 112) 4-amino-N-(6-metil-1-((1-metil-1H-indol-6-il)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 10 113) 6-((5-(4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamido)-6-metilisoquinolin-1-il)amino)-1H-indazol-1-carboxilato de tert-butilo;
- 114) clorhidrato de N-(1-((1H-indazol-6-il)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 15 115) 4-amino-N-(1-((5-cloro-2-fluorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 116) 4-amino-N-(1-((3-cloro-2-fluorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 20 117) 4-amino-N-(1-((3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 118) 4-amino-N-(1-((3-cloro-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 25 119) 4-amino-N-(6-metil-1-((4-(prop-2-in-1-ilo)fenil)amino)isoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 120) 4-amino-N-(1-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 121) 4-amino-N-(1-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 30 122) N-(1-((1H-indazol-5-il)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)-4-aminotieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida; y
- 123) 4-amino-N-(1-((3-cloro-2,4-difluorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida;
- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El derivado de tieno[3,2-d]pirimidina de la reivindicación 5 de la siguiente estructura:



40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

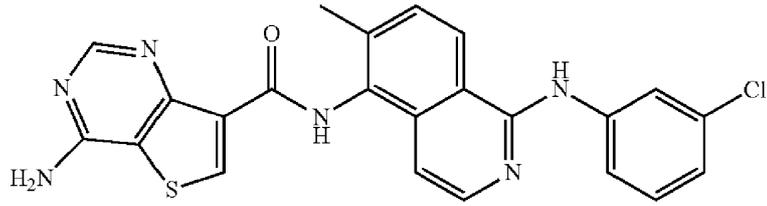
7. El derivado de tieno[3,2-d]pirimidina de la reivindicación 5 de la siguiente estructura:



45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

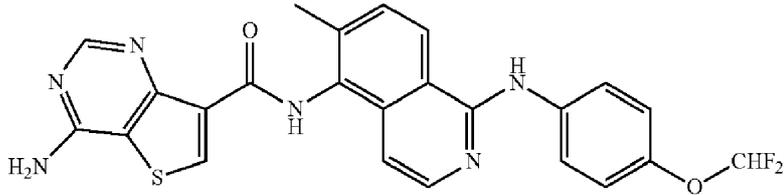
8. El derivado de tieno[3,2-d]pirimidina de la reivindicación 5 de la siguiente estructura:

50



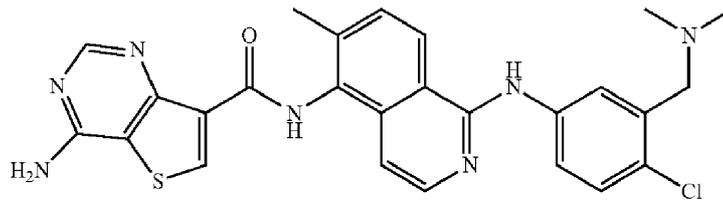
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 9. El derivado de tieno[3,2-d]pirimidina de la reivindicación 5 de la siguiente estructura:



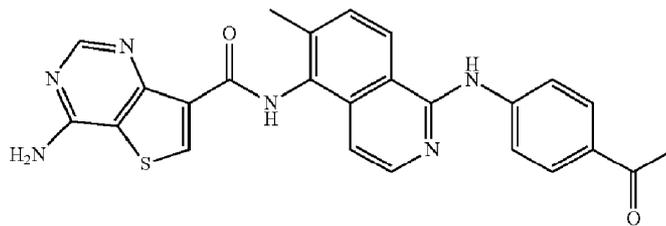
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 10. El derivado de tieno[3,2-d]pirimidina de la reivindicación 5 de la siguiente estructura:



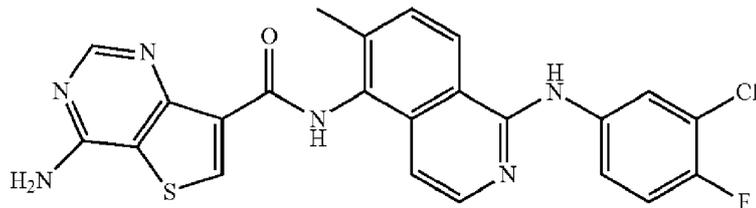
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El derivado de tieno[3,2-d]pirimidina de la reivindicación 5 de la siguiente estructura:



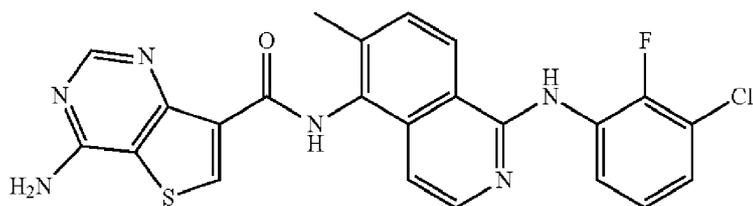
20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El derivado de tieno[3,2-d]pirimidina de la reivindicación 5 de la siguiente estructura:



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 13. El derivado de tieno[3,2-d]pirimidina de la reivindicación 5 de la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 14. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 como ingrediente activo.
15. Un compuesto o composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad causada por la activación anormal de una proteína quinasa.
- 10 16. El compuesto o composición para uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que dicha proteína quinasa se selecciona del grupo que consiste en: A ALK, AMPK, Aurora A, Aurora B, Aurora C, Axl, Blk, Bmx, BTK, CaMK, CDK2/cyclinE, CDK5/p25, CHK1, CK2, c-RAF, DDR1, DDR2, DMPK, EGFR1, Her2, Her4, EphA1, EphB1, FAK, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt-1, Flt-3, Flt-4, Fms (CSF-1), 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 alpha, PDGFR beta, PDK1, Pim-1, PKA, PKBalpha, PKCalpha, PI3k, Ret, ROCK-I, Rsk1, SAPK2a, SGK, Src, Syk, Tie-2, Tec, Trk y ZAP-70.
- 15 17. El compuesto o composición para uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que dicha enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer colorrectal, cáncer de intestino delgado, cáncer de páncreas, cáncer de cerebro, cáncer de hueso, melanoma, cáncer de seno, adenosis esclerosante, cáncer uterino, cáncer cervical, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de tiroides, cáncer de paratiroides, cáncer renal, sarcoma, cáncer de próstata, cáncer de uretra, cáncer de vejiga, cáncer de sangre, linfoma, fibroadenoma, inflamación, diabetes, obesidad, psoriasis, artritis reumatoide, hemangioma, enfermedad renal aguda o crónica, restenosis coronaria, enfermedades autoinmunes, asma, enfermedades neurodegenerativas, infección aguda o enfermedades oculares causadas por angiogénesis.
- 20 18. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en la que la composición farmacéutica comprende además un fármaco seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de transducción de señal celular, inhibidores de mitosis, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la reacción biológica, agentes antihormonales, antiandrógenos, inhibidores de la diferenciación/proliferación/supervivencia celular, inhibidores de la apoptosis, inhibidores de la inflamación e inhibidores de la glucoproteína P.
- 30 19. Una formulación farmacéutica que comprende la composición farmacéutica de la reivindicación 14.
- 35 20. La formulación farmacéutica de la reivindicación 19, en la que dicha formulación es una formulación oral.
- 40 21. La formulación farmacéutica de la reivindicación 19, en donde dicha formulación está en forma de una tableta, una píldora, polvo, una cápsula, jarabe, una emulsión o una microemulsión.
- 45 22. La formulación farmacéutica de la reivindicación 19, la cual se usa en combinación o desarrollada en una formulación combinada con un fármaco seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de transducción de señales celulares, inhibidores de mitosis, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la reacción biológica, agentes antihormonales, antiandrógenos, inhibidores de la diferenciación/proliferación/supervivencia celular, inhibidores de la apoptosis, inhibidores de la inflamación e inhibidores de la glucoproteína P.