

ÖZET

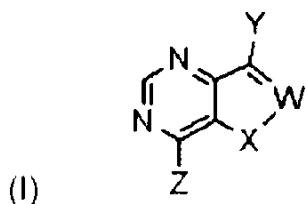
PROTEİN KİNAZA YÖNELİK İNHİBİTÖR AKTİVİTEYE SAHİP TİYENOPİRİMİDİN 5 TÜREVLERİ

Mevcut buluş, jenerik formülün (I) bir tiyenopirimidin türevi, bunlar¹⁰ farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bunlar¹⁰ bir hidrat² ve protein kinazlara yönelik gelişmiş bir inhibitör aktiviteye sahip olan bir solvat² ve bir aktif içerik maddesi ile aynı¹⁰ içeren bir anormal hücre büyümeye bozukluğunun önlenmesine veya tedavisine yönelik bir farmasötik bileşim ile ilgilidir.

İSTEMLER

1. Formül (I)'in bir bisiklik heteroarik türevinden oluşan gruptan seçilen bir bileşik, bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bunun bir hidrat ve bunun bir solvat olup:

5



burada,

- 10 W, CH'dır;
X, S'dır;
Y; $-(CH_2)_2R^3$, $-CHCR^2R^3$, $-CCR^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)OH$, veya
 $C(O)NR^2R^3$ 'tür;;
 R^2 , H'dır;
15 R^3 , aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilmektedir
fenil, 2-florofenil, 2-hidroksifenil, 4-aminofenil, 4-metoksifenil, 4-nitrofenil, 2-(siklopropilkarbamoil)fenil, 3-(siklopropilkarbamoil)fenil, 4-(siklopropilkarbamoil)fenil, 2,6-dimetilfenil, 2-kloro-6-metilfenil, 3,5-dimetoksifenil, 3-siyan-5-metoksifenil, 3-karbamoil-5-metoksifenil, 4-kloro-3-florofenil, 2,3-diklorofenil, 4-kloro-3-(triflorometil)fenil, 2-kloro-4-metilfenil, 5-floro-2-metilfenil, 5-floro-2-hidroksifenil, 2-metil-5-nitrofenil, 2-metil-5-karboetoksifenil, 2-metil-5-(siklopropilkarbamoil)fenil, 2-metil-5-(siklopropilkarbonilamino)fenil, 4-amino-3-florofenil, 4-amino-2-metilfenil, 5-amino-2-metilfenil, 4-amino-2-florofenil, 2-kloro-3,5-dimetoksifenil, 3,4,5-trimetoksifenil, 4-bromo-3,5-dimetoksifenil, 5-kloro-2,4-dimetoksifenil, 2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil, 2,6-dikloro-3,5-dimetilfenil, 2,6-diflоро-3,5-dimetoksifenil, 2,6-dikloro-3-hidroksi-5-metoksifenil, 2,6-dikloro-3,5-dihidroksifenil, 2,6-dikloro-3-(dimetilamino)etoksi)-5-metoksifenil, 4-bromo-3,5-dimetoksifenil, 2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksifenil, 4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil, 4-aminonaftalin-1-il, 2-kloropiridin-4-il, 2,3-diaminopiridin-4-il, 6-asetiltiyofen-2-il, 3-(siklopropilkarbamoil)kumarin-6-il, 1H-pirazol-4-il, 6-metoksibenzofuran-4-il, 6-metoksikinolin-8-il, 6-metilpiridin-3-il, 3-fenoksifenil, ve benzo[d][1,3]dioksol-5-il;

Z, H, halojen, C₁₋₆ alkil, -OR⁵, -SR⁵, -S(O)R⁵, -S(O)₂R⁵, -NR⁴C(O)NR⁴R⁵, -NR⁴C(S)NR⁴R⁵, veya -NR⁴S(O)₂R⁵, amino, dietilamino, 2-hidroksietilamino, siklopropilamino, 2-(dimetilamino)etilamino, 2-morfolinoetilamino, fenantilamino, 2-hidroksietilamino, (hidroksikarbonil)metilamino, (etoksikarbonil)metilamino, 2-(fenilamino)etilamino, 3-(dietilamino)propilamino, 3-(4-ethylpiperazin-1-il)propilamino, 3-(1H-imidazol-1-il)propilamino, 4-(dietilamino)bütülamino, 4-(4-ethylpiperazin-1-il)bütülamino, 4-(1H-imidazol-1-il)bütülamino, 5-(dietilamino)pentilamino, 5-(4-ethylpiperazin-1-il)pentilamino, 5-(1H-imidazol-1-il)pentilamino, piperidin-4-ilamino, 2,3,4-triflorofenilamino, 3-kloro-4-florofenilamino, 3,4,5-trimetoksifenilamino, 4-(dimetilamino)fenilamino, 4-morfolinofenilamino, 4-(4-hidroksipiperidin-1-il)fenilamino, 4-(4-(pirolidin-1-il)piperidin-1-il)fenilamino, 3-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino, 4-(piperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-propionilpiperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-(izopropilkarbamoil)piperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-(etoksi-karbamoil)piperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-ethylpiperazin-1-il)-2-metoksifenilamino, 4-(4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)-2-metoksifenilamino, 4-(4-ethylpiperazin-1-il)-2-izopropoksifenilamino, 4-(4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)-2-izopropoksifenilamino, 4-(4-metilpiperazin-1-ilamino)fenilamino, 4-(1H-imidazol-1-il)fenilamino, 4-(piperidin-4-ilamino)fenilamino, 4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)fenilamino, 4-metoksifenilamino, 4-(hidroksikarbonil)fenilamino, 4-(2-hidroksietil)fenilamino, 4-((4-ethylpiperazin-1-il)metil)fenilamino, 4-(2-(4-ethylpiperazin-1-il)-2-oksoetil)fenilamino, 4-(2-(4-ethylpiperazin-1-il)etil)fenilamino, 4-((4-ethylpiperazin-1-il)metil)-3-(triflorometil)fenilamino, 4-(1-benzilpiperidin-4-ilkarbamoil)fenilamino, 4-(4-ethylpiperazin-1-karbonil)fenilamino, 4-(2-(dietilamino)etoksi)fenilamino, piridin-2-ilamino, piridin-4-ilamino, 4-metilpiridin-2-ilamino, 5-metilpiridin-2-ilamino, 6-metilpiridin-3-ilamino, 5-kloropiridin-2-ilamino, 5-(4-ethylpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino, 5-(2-(dimetilamino)asetamido)piridin-2-ilamino, 5-(3-(dietilamino)propoksi)piridin-2-ilamino, 4-((2-hidroksietil)(metil)amino)metil)piridin-2-ilamino, 4-((dietilamino)metil)piridin-2-ilamino, 4-((2-(dietilamino)etilamino)metil)piridin-2-ilamino, 4-((4-ethylpiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 4-(morfolinometil)piridin-2-ilamino, 5-((dietilamino)metil)piridin-2-ilamino, 6-((dietilamino)metil)piridin-2-ilamino, 4-(piperidin-1-ilmetil)piridin-2-ilamino, 5-((3-(dietilamino)propilamino)metil)piridin-2-ilamino, 5-((3-(4-ethylpiperazin-1-il)propilamino)metil)piridin-2-ilamino, 5-((4-metilpiperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((3-(triflorometil)piperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((4-

5 morfolinopiperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((4-ethylpiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((4-asetilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-(morfolinometil)piridin-2-ilamino, 5-((3,5-dimetilmorfolino)metil)piridin-2-ilamino, 5-((1H-imidazol-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-(2-morfolino-2-oksoetil)piridin-2-ilamino, 5-((3-oksopiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((2-(dietilamino)etoksi)metil)piridin-2-ilamino, 5-((2-(piperidin-1-il)etoksi)metil)piridin-2-ilamino, 5-((3-(dietilamino)propoksi)metil)piridin-2-ilamino, 5-((2-metoksietoksi)metil)piridin-2-ilamino, 4-(dietilamino)piridin-2-ilamino, 4-((2-(dietilamino)etoksi)metil)piridin-2-ilamino, 4-(3-(dietilamino)propoksi)piridin-2-ilamino, 4-(tiyazolidin-3-ilmetil)piridin-2-ilamino, 4-(2-(dietilamino)-2-oksoetil)piridin-2-ilamino, 10 5-karbamoilpiridin-2-ilamino, 5-(3-(dietilamino)propilkarbamoil)piridin-2-ilamino, 5-(3-(4-ethylpiperazin-1-il)propilkarbamoil)piridin-2-ilamino, 5-(morfolin-4-karbonil)piridin-2-ilamino, 5-(4-metilpiperazin-1-ilkarbamoil)piridin-2-ilamino, 6-(4-ethylpiperazin-1-il)pirimidin-4-ilamino, 6-(2-morfolinoetilamino)pirimidin-4-ilamino, 6-(3-15 (dietilamino)propilamino)pirimidin-4-ilamino, 6-(3-(4-ethylpiperazin-1-il)propilamino)pirimidin-4-ilamino, 6-(2-(dimetilamino)etoksi)pirimidin-4-ilamino, 4-metil-6-(2-morfolinoetilamino)pirimidin-2-ilamino, 6-(4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino, 5-nitrotiyazol-2-ilamino, 2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-il, 2-amino-5-(4-ethylpiperazin-1-il)-6-floro-1H-benzo[d]imidazol-1-il, 1-(4-metoksibenzil)-20 1H-benzo[d]imidazol-2-ilamino, 6-metilbenzo[d]tiyazol-2-ilamino, 1H-indazol-6-ilamino, 5-metil-1H-pirazol-3-ilamino, 3-etoksikarbonil-1H-indazolil-6-amino, asetamido, siklopropankarboksamido, benzamido, 4-(4-ethylpiperazin-1-il)benzamido, 1-(4-metoksibenzil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ilamino, metil-sülfonamido, 3-(3-(triflorometil)fenil)üreido, ve 3-(etoksikarbonil)tiyoüreidotur;

25 R⁴, H veya C₁₋₆ alkildir;

R⁵; H, C₁₋₆ alkil, C₃₋₇ sikloalkil, C₃₋₁₄ aril, C₂₋₁₃ heteroaril, veya C₂₋₇ heterosikloalkildir, burada R⁵; halojen, -CF₃, -NO₂, -CN, C₁₋₆ alkil, C₃₋₇ sikloalkil, C₂₋₆ alkenil, C₂₋₆ alkinil, C₃₋₁₄ aril, C₂₋₁₃ heteroaril, C₂₋₇ heterosikloalkil, -(CH₂)_mNR⁸R⁹, -(CH₂)_mOR⁹, -(CH₂)_mC(O)OR⁹, -(CH₂)_mC(O)NR⁸R⁹, -(CH₂)_mNR⁸C(O)R⁹, -(CH₂)_mSR⁹, -(CH₂)_mS(O)R⁹, ve -(CH₂)_mS(O)₂R⁹'dan oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla ikame ile istege bağlı olarak ikame edilmektedir;

30 m, 0 ila 3 arasında bir tamsayıdır

R⁸ ve R⁹'un her biri bağlı olarak H, -CF₃, -NO₂, -CN, C₁₋₆ alkil, C₃₋₇ sikloalkil, C₂₋₆ alkenil, C₂₋₆ alkinil, C₃₋₁₄ aril, C₂₋₁₃ heteroaril, veya C₂₋₇ heterosikloalkildir, burada R⁸ ve R⁹'un her biri bağlı olarak halojen, -CF₃, -NO₂, -CN, C₁₋₆ alkil, C₃₋₇ sikloalkil, C₂₋₆

alkenil, C₂₋₆ alkinil, - NR¹⁰R¹⁰, -OR¹⁰, C₃₋₁₄ aril, C₂₋₁₃ heteroaryl, ve C₂₋₇ heterosikloalkilden oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla ikame ile istege bağlı olarak ikame edilmektedir; ve
R¹⁰, H veya C₁₋₆ alkildir.

5

2. İstem 1'e göre bileşik olup, bileşik aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilmektedir:

- 1) etil 3-((4-(2-hidroksietilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etinil)-4-metil benzoat;
- 1a) 4-(metiltiyo)-7-((trimetilsilik)etinil)tiyeno[3,2-d]pirimidin;
- 1b) 7-etinil-4-(metiltiyo)tiyeno[3,2-d]pirimidin;
- 1c) etil 4-metil-3-((4-(metiltiyo)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etinil)benzoat;
- 1d) etil 4-metil-3-((4-(metilsülfünil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etinil)benzoat;
- 2) etil 3-((4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etinil)-4-metil benzoat;
- 3) etil 4-metil-3-((4-(3,4,5-trimetoksifenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etinil)benzoat;
- 4) etil 3-((4-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etinil)-4-metil benzoat;
- 5) etil 4-metil-3-((4-(4-morfolinofenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etinil)benzoat;
- 6) N-siklopropil-7-((3,5-dimetoksifenil)etinil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 7) 7-((4-bromo-3,5-dimetoksifenil)etinil)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 8) 7-((4-bromo-2-kloro-3,5-dimetoksifenil)etinil)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 9) 7-((4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)etinil)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 10) 7-((2-kloro-3,5-dimetoksifenil)etinil)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 11) 7-(4-bromo-3,5-dimetoksistiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 11a) 7-viniliyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 12) (E)-7-stiriliyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 13) (E)-7-(4-metoksistiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 14) (E)-2-(2-(4-aminotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)fenol;
- 15) (E)-7-(4-aminostiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 16) (E)-etil 3-(2-(4-aminotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metil benzoat;
- 17) (E)-2-(2-(4-aminotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-siklopropilbenzamit;
- 18) (E)-3-(2-(4-aminotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-siklopropilbenzamit;
- 19) (E)-4-(2-(4-aminotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-siklopropilbenzamit;

- 20) (E)-3-(2-(4-aminotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-siklopropil-4-metilbenzamit;
- 21) (E)-7-(4-nitrostiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 22) (E)-2-(2-(4-aminotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-florofenol;
- 23) (E)-7-(4-amino-2-florostiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 5 24) (E)-7-(2-(4-aminonaftalin-1-il)vinil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 25) (E)-7-(2-(2-kloropiridin-4-il)vinil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 26) (E)-5-(2-(4-aminotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)piridin-2,3-diamin;
- 27) (E)-1-(5-(2-(4-aminotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)tiyofen-2-il)etanon;
- 28) (E)-6-(2-(4-aminotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-siklopropil-2-okso-2H-
10 kromen-3-karboksamit;
- 29) (E)-7-(4-amino-3-florostiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 30) (E)-7-(2-metil-5-nitrostiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 31) (E)-N-siklopropil-7-stiriltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 32) (E)-N-siklopropil-7-(4-metoksistiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 15 33) (E)-2-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)fenol;
- 34) (E)-7-(4-aminostiril)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 35) (E)-etil 3-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metil benzoat;
- 36) (E)-N-siklopropil-2-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-
il)vinil)benzamit;
- 20 37) (E)-N-siklopropil-3-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-
il)vinil)benzamit;
- 38) (E)-N-siklopropil-4-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-
il)vinil)benzamit;
- 39) (E)-N-siklopropil-3-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-
25 metilbenzamit;
- 40) (E)-N-siklopropil-7-(4-nitrostiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 41) (E)-2-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-florofenol;
- 42) (E)-7-(4-amino-2-florostiril)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 43) (E)-7-(2-(4-aminonaftalin-1-il)vinil)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 30 44) (E)-7-(2-(2-kloropiridin-4-il)vinil)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 45) (E)-7-(2-(1H-pirazol-4-il)vinil)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 46) (E)-5-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)piridin-2,3-diamin;
- 47) (E)-1-(5-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)tiyofen-2-
il)etanon;

- 48) (E)-N-siklopropil-6-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-2-
okso-2H-kromen-3-karboksamit;
- 49) (E)-7-(4-amino-3-florostiril)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 50) (E)-N-siklopropil-7-(2-metil-5-nitrostiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 51) (E)-N-(3-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-
metilfenil)siklopropankarboksamit;
- 52) (E)-N-siklopropil-3-(2-(4-(3,4,5-trimetoksifenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-
il)vinil)benzamit;
- 53) (E)-N-siklopropil-4-metil-3-(2-(4-(3,4,5-trimetoksifenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-
il)vinil)benzamit;
- 54) (E)-7-(2-(4-aminonaftalin-1-il)vinil)-N-(3,4,5-trimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 55) (E)-N-(4-metil-3-(2-(4-(3,4,5-trimetoksifenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-
il)vinil)fenil)siklopropankarboksamit;
- 56) (E)-N-siklopropil-4-metil-3-(2-(4-(4-morfolinofenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-
il)vinil)benzamit;
- 57) (E)-N-(4-metil-3-(2-(4-(4-morfolinofenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-
il)vinil)fenil)siklopropankarboksamit;
- 58) (E)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-7-stirliiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 59) (E)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-7-(4-metoksistiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-
amin;
- 60) (E)-2-(2-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-
il)vinil)fenol;
- 61) (E)-7-(4-aminostiril)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 62) (E)-etil 3-(2-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-
il)vinil)-4-metil benzoat;
- 63) (E)-N-siklopropil-2-(2-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamit;
- 64) (E)-N-siklopropil-3-(2-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamit;
- 65) (E)-N-siklopropil-4-(2-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamit;
- 66) (E)-N-siklopropil-3-(2-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilbenzamit;
- 67) (E)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-7-(4-nitrostiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;

- 68) (E)-2-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-florofenol;
- 69) (E)-7-(4-amino-2-florostiril)-N-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 5 70) (E)-7-(2-(4-aminonaftalin-1-il)vinil)-N-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 71) (E)-7-(2-(2-kloropiridin-4-il)vinil)-N-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 10 72) (E)-N-(3-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilfenil)siklopropankarboksamit;
- 73) (E)-N-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenil)-7-(2-metil-5-nitrostiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 15 74) 7-(3,5-dimetoksistiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 75) 7-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksistiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 76) 7-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksistiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 17 77) 7-fenetiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 78) 6-(2-(4-aminotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-N-siklopropil-2-okso-2H-kromen-3-karboksamit;
- 20 79) 7-(4-amino-2-metilfenetil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 80) N-siklopropil-7-(4-metoksifenetil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 81) 2-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)fenol;
- 82) etil 3-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-4-metil benzoat;
- 83) N-siklopropil-2-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzamit;
- 84) N-siklopropil-3-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzamit;
- 25 85) N-siklopropil-3-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-4-metilbenzamit;
- 86) 7-(4-aminofenetil)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 87) 7-(2-(2-kloropiridin-4-il)etil)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 88) 7-(2-(1H-pirazol-4-il)etil)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 30 89) 7-(5-amino-2-metilfenetil)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 90) N-siklopropil-3-(2-(4-(3,4,5-trimetoksifenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzamit;
- 91) N-siklopropil-4-metil-3-(2-(4-(3,4,5-trimetoksifenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzamit;
- 35 92) N-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenil)-7-fenetiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;

- 93) N-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenil)-7-(4-metoksifenetil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 94) 2-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)ethylfenol;
- 95) etil 3-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)ethyl)-4-metil benzoat;
- 5 96) N-siklopropil-2-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)ethylbenzamit;
- 97) N-siklopropil-3-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)ethylbenzamit;
- 98) N-siklopropil-4-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)ethylbenzamit;
- 10 99) N-siklopropil-3-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)ethyl)-4-metil-benzamit;
- 100) 7-(4-aminofenetil)-N-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 101) 2-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)ethyl)-4-florofenol;
- 15 102) 7-(2-(4-aminonaftalin-1-il)ethyl)-N-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 103) N-(3-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)ethyl)-4-metilfenil)siklopropankarboksamit;
- 20 104) 7-(5-amino-2-metilfenetil)-N-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 105) 4-(metiltiyo)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksilik asit;
- 105a) 4-(metiltiyo)-7-viniliyeno[3,2-d]pirimidin;
- 105b) 4-(metiltiyo)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karbaldehit;
- 25 106) 4-amino-N-(3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 106a) N-(3,5-dimetoksifenil)-4-(metiltiyo)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 106b) N-(3,5-dimetoksifenil)-4-(metilsülfenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 107) 4-klorotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksilik asit;
- 107c) 7-(bromometil)-4-klorotiyeno[3,2-d]pirimidin;
- 30 107d) (4-klorotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)metil asetat;
- 107e) (4-klorotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)metanol;
- 107f) 4-klorotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karbaldehit;
- 108) 4-(siklopropilamino)-N-(2,6-diflоро-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 35 108a) 4-kloro-N-(2,6-diflоро-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;

- 108b) 4-amino-N-(2,6-diflоро-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
109) 4-kloro-N-(2-kloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
110) N-(2-kloro-3,5-dimetoksifenil)-4-metoksitiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
111) 4-amino-N-(2-kloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
5 112) 4-kloro-N-(6-metoksibenzofuran-4-il)-3-metil-3,4-dihidrotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
113) 4-amino-N-(6-metoksibenzofuran-4-il)-3-metil-3,4-dihidrotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
114) N-(6-metoksibenzofuran-4-il)-3-metil-4-(fenilamino)-3,4-dihidrotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
10 115) 4-kloro-N-(3-siyano-5-metoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
116) 4-amino-N-(3-karbamoil-5-metoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
117) 4-kloro-N-(6-metoksikinolin-8-il)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
118) 4-amino-N-(6-metoksikinolin-8-il)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
15 119) 4-kloro-N-(3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
120) N-(3,5-dimetoksifenil)-4-metoksitiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
121) 4-(2,4-dimetoksibenzilamino)-N-(3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
122) 4-amino-N-(3,4,5-trimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
20 123) 4-amino-N-(4-kloro-3-florofenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
124) 4-amino-N-(6-metilpiridin-3-il)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
125) 4-amino-N-(3-fenoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
126) 4-amino-N-(2,6-dimetilfenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
127) 4-amino-N-(2-kloro-6-metilfenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
25 128) 4-amino-N-(benzo[d][1,3]dioksol-5-il)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
129) 4-amino-N-(5-kloro-2,4-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
130) 4-amino-N-(2-florofenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
131) 4-amino-N-(2,3-diklorofenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
132) 4-amino-N-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
30 133) 4-amino-N-(2-kloro-4-metilfenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
134) 4-amino-N-(5-floro-2-metilfenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
135) 4-amino-N-(2-metil-5-nitrofenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
136) 4-amino-N-(5-amino-2-metilfenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
137) 4-kloro-N-(2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
35 138) 4-metoksi-N-(2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-

- karboksamit;
- 139) 4-amino-N-(2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 140) 4-(2-morfolinoetilamino)-N-(2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 141) 4-(fenilamino)-N-(2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 142) 4-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)-N-(2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 143) 4-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)-2-metoksifenilamino)-N-(2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 144) 4-(4-(4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)-2-metoksifenilamino)-N-(2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 145) 4-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)-2-izopropoksifenilamino)-N-(2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 146) 4-(4-(4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)-2-izopropoksifenilamino)-N-(2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 147) 4-(piridin-2-ilamino)-N-(2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 148) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-klorotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 148b) N-(4-bromo-3,5-dimetoksifenil)-4-klorotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 148c) N-(4-bromo-3,5-dimetoksifenil)-4-(metiltiyo)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 149) 4-amino-N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 150) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(2-(dimetilamino)etilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 151) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(3-(dietilamino)propilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 152) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)-2-metoksifenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 153) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)-2-metoksifenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;

- 154) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-etylpirerazin-1-il)-2-izopropoksifenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 155) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)-2-izopropoksifenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 5 156) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-etylpirerazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 157) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(dietilamino)bütيلamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 10 158) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-(dietilamino)pentilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 159) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(3-(4-etylpirerazin-1-il)propilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 160) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-etylpirerazin-1-il)bütيلamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 15 161) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-(4-etylpirerazin-1-il)pentilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 162) 4-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 163) 4-(4-(1H-imidazol-1-il)bütيلamino)-N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 20 164) 4-(5-(1H-imidazol-1-il)pentilamino)-N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 165) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 25 166) 4-kloro-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 167) 4-amino-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 168) 4-(siklopropilamino)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 30 169) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(2-(dimetilamino)ethylamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 170) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(3-(dietilamino)propilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 171) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(3-(4-etylpirerazin-1-il)propilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 35 172) 4-(4-(1H-imidazol-1-il)bütيلamino)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-

- d]pirimidin-7-karboksamit;
- 173) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 174) N-(3,5-dimetoksifenil)-N-(4-metoksibenzil)-4-(metiltiyo)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 175) 4-asetamido-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 176) 4-benzamido-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 177) 4-(siklopropankarboksamido)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 178) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-metilpiridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 179) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((4-ethylpiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 180) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 181) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-(4-ethylpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 182) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(6-(4-ethylpiperazin-1-il)pirimidon-4-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 183) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(6-(4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidon-4-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 184) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(6-metilpiridin-3-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 185) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(2-(dietilamino)etoksi)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 186) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(2-hidroksietil)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 187) 4-(4-(1-benzilpiperidin-4-ilkarbamoil)fenilamino)-N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 188) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-ethylpiperazin-1-karbonil)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 189) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-((4-ethylpiperazin-1-il)metil)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;

- 190) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(2-(4-etilpiperazin-1-il)-2-
oksoetil)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 191) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(2-(4-etilpiperazin-1-
il)etil)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 5 192) 4-(7-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenilkarbamoil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-
ilamino)benzoik asit;
- 193) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-
(triflorometil)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 10 194) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(3-(4-etilpiperazin-1-
il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 195) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-(pirolidin-1-il)piperidin-1-
il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 15 196) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(2-
(dietilamino)etoksi)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 197) 4-(4-(1-benzilpiperidin-4-ilkarbamoil)fenilamino)-N-(2,6-dikloro-3,5-
dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 198) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-
karbonil)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 20 199) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(2-(4-etilpiperazin-1-il)-2-
oksoetil)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 200) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-
(triflorometil)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 201) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(3-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-
d]pirimidin-7-karboksamit;
- 25 202) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-(pirolidin-1-il)piperidin-1-
il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 203) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-
il)benzamido)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 204) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-
il)benzamido)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 30 205) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(metilsülfonamido)tiyeno[3,2-
d]pirimidin-7-karboksamit;
- 206) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(metilsülfonamido)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-
karboksamit;
- 35 207) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-hidroksipiperidin-1-

- il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 208) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(6-(2-morfolinoetilamino)pirimidin-4-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 209) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(6-(2-(dimetilamino)etoksi)pirimidin-4-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 5 210) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(6-(3-(dietilamino)propilamino)pirimidin-4-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 211) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)propilamino)pirimidin-4-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 10 212) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-metil-6-(2-morfolinoetilamino)pirimidin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 213) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-nitrotiyazol-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 15 214) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-metil-6-(2-morfolinoetilamino)pirimidin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 215) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(3-(3-(triflorometil)fenil)üreido)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 216) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(3-(etoksikarbonil)tiyoüreido)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 20 217) 4-amino-N-(2,6-dikloro-3-hidroksi-5-metoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 218) 4-amino-N-(2,6-dikloro-3,5-dihidroksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 219) 4-amino-N-(2,6-dikloro-3-(2-(dimetilamino)etoksi)-5-metoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 25 220) 4-(2-amino-5-(4-etilpiperazin-1-il)-6-floro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 221) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(6-metilbenzo[d]tiyazol-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 222) 4-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 30 223) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(1-(4-metoksibenzil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 224) 4-(2-amino-5-(4-etilpiperazin-1-il)-6-floro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 35 225) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(6-metilbenzo[d]tiyazol-2-

- ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 226) 4-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 227) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(1-(4-metoksibenzil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 228) 4-(1H-indazol-6-ilamino)-N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 229) 4-(1H-indazol-6-ilamino)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 230) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 231) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 232) etil 6-(7-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenilkarbamoil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-1H-indazol-3-karboksilat;
- 236) 4-amino-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetilfenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 237) 4-amino-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksibenzil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 238) 7-((4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenoksi)metil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 239) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(dimetilamino)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 240) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-metoksifenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 241) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 242) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 243) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-propiyonil)piperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 244) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-(izopropilkarbamoil)piperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 245) etil 4-(4-(7-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenilkarbamoil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenil)piperazin-1-karboksilat;
- 246) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-morfolinofenilamino)tiyeno[3,2-

- d]pirimidin-7-karboksamit;
- 247) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-(morfolinometil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 248) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-metilpiperazin-1-ilamino)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 5 249) 4-(4-(1H-imidazol-1-il)fenilamino)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 250) 4-(5-kloropiridin-2-ilamino)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 10 251) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(piperidin-4-ilamino)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 252) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 15 253) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 254) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((dietilamino)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 255) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-(morfolin-4-karbonil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 20 256) 4-(5-((1H-imidazol-1-il)metil)piridin-2-ilamino)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 257) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-(2-morfolino-2-oksoetil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 258) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((4-metilpiperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 25 259) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((3-(triflorometil)piperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 260) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((3,5-dimetilmorfolino)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 30 261) 4-(5-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 262) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((4-morfolinopiperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 263) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((3-oksopiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 35

- 264) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-(3-(dietilamino)propilkarbamoil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 265) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((3-(dietilamino)propilamino)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 5 266) (R)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((3-hidroksipirolidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 267) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-(3-(4-etilpiperazin-1-il)propilkarbamoil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 10 268) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-(4-metilpiperazin-1-il)karbamoil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 269) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((3-(4-etilpiperazin-1-il)propilamino)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 15 270) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-metilpiridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 271) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((2-(dietilamino)etoksi)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 272) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-((dietilamino)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 20 273) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(6-((dietilamino)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 274) 4-(5-karbamoilpiridin-2-ilamino)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 275) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((2-metoksietoksi)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 25 276) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((3-(dietilamino)propoksi)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 277) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((2-(piperidin-1-il)etoksi)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 278) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(piridin-4-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 30 279) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 280) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(morpholinometil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 35 281) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-(3-(dietilamino)propoksi)piridin-2-

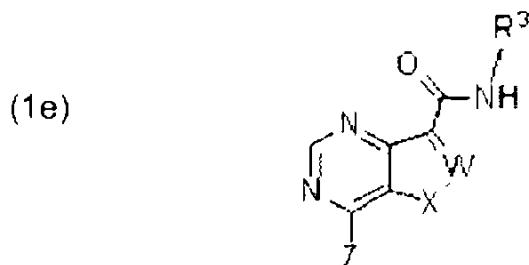
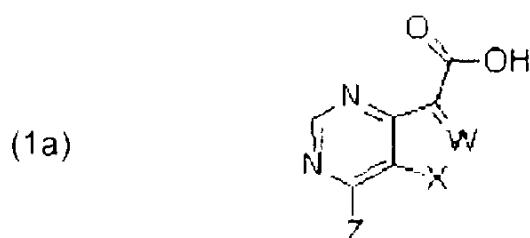
- ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 282) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(dietilamino)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 285) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(3-(dietilamino)propoksi)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 286) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(2,3,4-triflorofenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 287) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(3-kloro-4-florofenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 288) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(piperidin-1-ilmetil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 289) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(2,3,4-triflorofenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 290) 4-(3-kloro-4-florofenilamino)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 291) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(tiyazolidin-3-ilmetil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 292) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(2-(dietilamino)-2-oksoetil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 293) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-((2-(dietilamino)etilamino)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 294) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(((2-hidroksietil)(metil)amino)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 295) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-((2-(dietilamino)etoksi)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 296) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(dietilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 297) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(piperidin-4-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 298) 4-(4-((dietilamino)metil)piridin-2-ilamino)-N-(3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 299) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-(2-(dimetilamino)asetamido)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 300) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(fenetilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;

- 301) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(2-hidroksietilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 302) etil 2-(7-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenilkarbamoil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)asetat;
- 5 303) 2-(7-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenilkarbamoil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)asetik asit; ve
- 304) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(2-(fenilamino)ethylamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit,

10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bunun bir hidrat \square veya bunun bir solvat \square

- 3.** Formül (1e)'nin bir bileşığının hazırlanması \square yönelik bir yöntem olup, formül (1a)'nın bir bileşığının, formül (2a)'nın bir bileşiği ile bir reaksiyona tabi tutulması \square çermektedir:

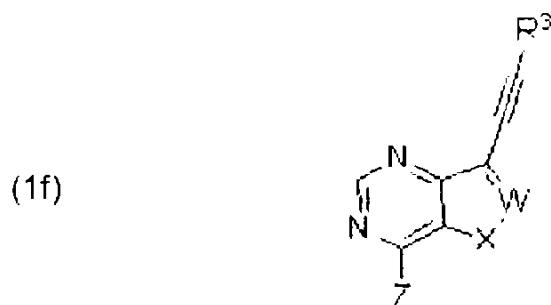
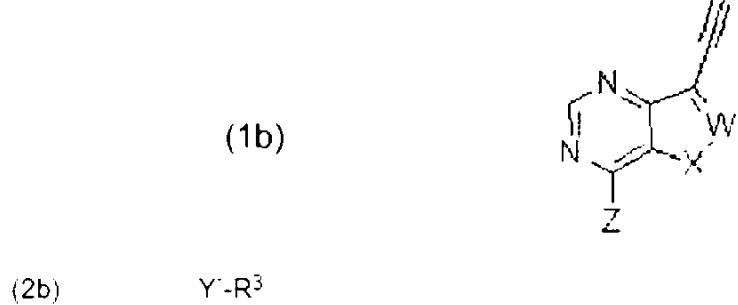
15



burada W, X, Z ve R^3 , İstem 1'e göre aynı anlamlara sahiptir.

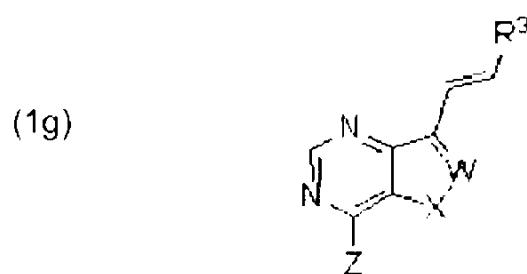
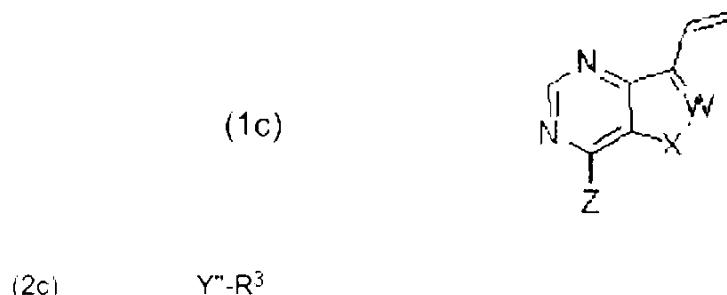
20

- 4.** Formül (1f)'nin bir bileşığının hazırlanması \square yönelik bir yöntem olup, formül (1b)'nın bir bileşığının, formül (2b)'nın bir bileşiği ile bir reaksiyona tabi tutulması \square çermektedir:



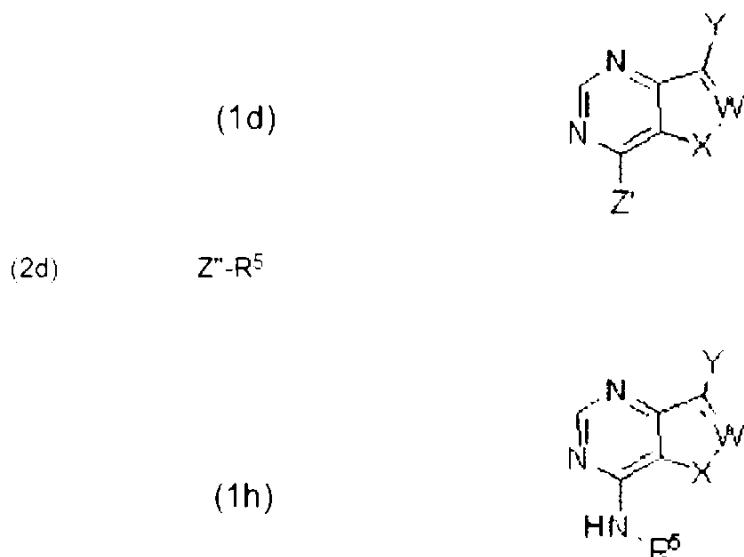
burada W, X, Z ve R^3 , İstem 1'e göre aynı anlamlara sahiptir; ve Y' , halojendir.

- 5 5. Formül (1g)'nin bir bileşığının hazırlanmasıyla yönelik bir yöntem olup, formül (1c)'nin bir bileşığının, formül (2c)'nin bir bileşiği ile bir reaksiyona tabi tutulması gerekmektedir:



burada W, X, Z ve R^3 , İstem 1'e göre aynı anlamlara sahiptir; ve Y'' , halojendir.

6. Formül (1h)'nin bir bileşığının hazırlanmasında yönelik bir yöntem olup, formül (1d)'nin bir bileşığının, formül (2d)'nin bir bileşiği ile bir reaksiyona tabi tutulması gerekmektedir:



5

burada W, X, Z ve R^5 , İstem 1'e göre aynı anlamlara sahiptir; ve Z' , halojen olduğunda, Z'' , NH_2 olmaktadır ve Z' , NH_2 olduğunda, Z'' , halojendir.

7. Bir protein kinazın bir aşırı ekspresyonu ile indüklenen bir anormal hücre büyümesi bozukluğunun önlenmesinde veya tedavisinde kullanıma yönelik, İstem 1 veya İstem 10 2'ye göre bir bileşik.

8. Protein kinazlar: ALK, AMPK, Aurora A, Aurora B, Aurora C, Axl, Blk, Bmx, BTK, CaMK, CDK2/siklinE, CDK5/p25, CHK1, CK2, c-RAF, DMPK, EGFR1, Her2, Her4, EphA1, EphB1, 15 FAK, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt-1, Flt-3, Flt-4, Fms, Fyn, GSK3beta, HIPK1, IKKbeta, IGFR-1R, IR, Itk, JAK2, JAK3, KDR, Kit, Lck, Lyn, MAPK1, MAPKAP-K2, MEK1, Met, MKK6, MLCK, NEK2, p70S6K, PAK2, PDGFR alfa, PDGFR beta, PDK1, Pim-1, PKA, PKBalpha, PKCalpha, Plk1, Ret, ROCK-I, Rsk1, SAPK2a, SGK, Src, Syk, Tie-2, Tec, Trk veya ZAP-70 olduğu, İstem 7'ye göre kullanıma yönelik bileşik.

20

9. Anormal hücre büyümesi bozukluğunun; mide kanseri, akciğer kanseri, karaciğer kanseri, kalp bağışak kanseri, ince bağışak kanseri, pankreas kanseri, beyin kanseri, kemik kanseri, melanom, meme kanseri, sklerozan adenoz, uterin karsinom, rahim ağzı kanseri, baş ve boyun kanseri, özofagus kanseri, tiroid kanseri, paratiroid kanseri,

böbrek kanseri, sarkom, prostatik karsinom, üretral kanser, mesane kanseri, lösemi, multipl miyelom, kan kanseri, lenfoma, fibroadenoma, inflamasyon, diyabet, obezite, sedef hastalığı, romatoid artrit, anjiyom, akut veya kronik nefrotüberküloz, koroner arter restenozu, otoimmün hastalıklar, astma, nörodejeneratif hastalıklar, kronik enfeksiyon, 5 veya kan damarları ayrılmış olarak indüklenen oküler hastalıklar olduğu, İstem 7'ye göre kullanıma yönelik bileşik.

- 10 **10.** İstem 7'ye göre kullanıma yönelik bileşik olup, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen bir ilaç ile kombinasyon halinde uygulanmaktadır veya kompleks formda formüle edilmektedir: hücre sinyal iletim inhibitörleri, mitoz inhibitörleri, alkilleyici ajanlar, antimetabolitler, antibiyotikler, büyümeye faktörü inhibitörleri, hücre siklusu inhibitörleri, topoizomeraz inhibitörleri, biyolojik reaksiyon değiştiriciler, antihormonal ajanlar, antiandrojen, hücre farklılaşım/proliferasyon/sağkalma inhibitörleri, apoptoz inhibitörleri, inflamasyon inhibitörleri, ve P-glikoprotein inhibitörleri.
- 15 **11.** Bir aktif içerik maddesi ve bir farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı adjuvan veya eksipiyan olarak İstem 1 veya İstem 2'ye göre bir bileşiği içeren bir farmasötik bileşim.

TARİFNAME

PROTEİN KİNAZA YÖNELİK İNHİBİTÖR AKTİVİTEYE SAHİP TİYENOPİRİMİDİN TÜREVLERİ

5

TEKNİK ALAN

Mevcut buluş, protein kinazlara yönelik bir inhibitör aktivitesine sahip bir yeni bisiklik heteroaryl türev ve bir anormal hücre büyümeye bozukluğunun önlenmesinde veya tedavisinde 10 kullanımlı için aynı zamanda bir farmasötik bileşim ile ilgilidir.

ÖNCEKİ TEKNİK

Hücre profilersyonunu, büyümeyi, metastazı ve apoptozunu kontrol etmek için her 15 birisine işlevsel olarak bağlanan hücrelerde birçok sinyal iletim sistemi mevcuttur (Kaelin, Nature Reviews Cancer, 2005, 5:689). Genetik ve çevresel faktörler sebebiyle hücre içi denetleme sisteminin bozulması tümör hücre oluşumuna neden olan sinyal iletim sisteminin anormal amplifikasyonuna veya bozulmasına yol açmaktadır (Hanahan ve Weinberg, Cell, 2000, 100:57).

20

Protein tirozin kinazları bu tarz hücresel refülsyonda önemli roller oynamaktadır (Melnikova ve Golden, Nature Reviews Drug Discovery, 2004, 3:993), ve anormal ekspresyonlar veya mutasyonlar kanser hücrelerde gözlemlenmiştir.

25 Protein tirozin kinazları fosfat grupları ATP'den, protein sübstratları yerleştirilen tirosinlere taşınmasını katalize eden bir enzimdir. Birçok büyümeye faktörü reseptör proteini, hücresel sinyalleri taşımak üzere tirozin kinazları olarak işlev göstermektedir. Büyümeye faktörleri ve reseptörleri arasındaki etkileşim normal olarak hücresel büyümeyi kontrol etmektedir, fakat herhangi bir reseptör mutasyonunun veya aşırı ekspresyonunun yol açtığı anormal sinyal 30 iletimi, tümör hücrelerini ve kanserleri indüklemektedir.

Protein tirozin kinazları büyümeye faktörü tiplerine bağlı olarak birçok familyaya sınırlanmışlardır ve özellikle epitelyal hücre büyümeye faktörü (EGF) ile ilişkili EGF reseptörü (EGFR) tirozin kinazları yoğun bir şekilde incelenmiştir (Hynes ve Lane, Nature Reviews Cancer, 2005, 5:341). Bir EGFR tirozin kinazı bir reseptör ve bir tirozin kinazından

oluşmaktadır ve hücre dairesel sinyalleri, hü cresel membran vasatörlerle hücre çekirdeğine iletmektedir. Çeşitli EGFR tirozin kinazları EGFR'ye ((Erb-B1), Erb-B2, Erb-B3 ve Erb-B4) olan yapısal farklarına bağlı olarak sınıflandırılmaktadır ve yukarıdaki her bir eleman, bir homodimer- veya heterodimer-sinyal iletim kompleksini oluşturabilmektedir. Ayrıca, birden 5 daha fazla heterodimerin aşırı ekspresyonu genel olarak malignan hücrelerde gözlemlenmektedir. Ek olarak, EGFR ve Erb-B2'nin, heterodimer-sinyal iletme kompleksinin formasyonuna önemli ölçüde katkıda bulunduğu bilinmektedir.

EGFR tirozin kinazları inhibisyonuna yönelik küçük moleküller olarak çeşitli ilaçlar 10 geliştirilmiştir, örneğin Gefitinib, Erlotinib, Lapatinib, ve diğerleri. Gefitinib veya Erlotinib, EGFR'yi seçici olarak ve tersine bir şekilde inhibe etmektedir ve Lapatinib, EGFR ve Erb-B2'yi eş zamanlı olarak inhibe etmektedir, bu şekilde hastanın yaşam süresini önemli ölçüde uzatmak ve terapötik avantajlar sağlamak üzere tümör büyümeyi抑制합니다 tutmaktadır.

15 Yaklaşık 800 amino asitten oluşan fibroblast büyümeye faktörü reseptörü (FGFR) tirozin kinazları üç immünoglobulin (Ig)-benzeri alanlara, bir başka ifadeyle D1, D2 ve D3'e sahip olan V Sınıfı reseptörü tirozin kinazlarından birisidir. FGFR tirozin kinazları FGFR1, FGFR2, FGFR3 ve FGFR4'e sınıflandırılmaktadır ve özellikle 48 familyaya sınıflandırılmaktadır. Bir çözümün FGFR tirozin kinazı (FGFR5), 4 familyaya sahiptir. Bir FGFR ligandı olan bir fibroblast 20 büyümeye faktörü (FGF), bir heparin bağlayıcı büyümeye faktörüdür ve bunların 23 tipi bildirilmiştir. Genel olarak, bir FGF, çeşitli FGFR tirozin kinazları aktive etmeye meyllidir, fakat FGF-7, sadece FGFR2B'yi aktive etmek üzere indüklemektedir.

İmmünglobulin benzeri alanlar II ve III ile FGF'nin bağlanması vasatörlerle oluşturulan 25 FGFR'nin bir kovalent olmayan homodimer veya heterodimer kompleksi, bir FGFR kinaz alanına bir aktivasyon döngüsünde otofosforilasyonu indüklemektedir. FGFR1'in otofosforilasyon bölgesi, fosfolipaz C'nin (PLC) bir Src homoloji 2 (SH2) alanına bağlanmaktadır ve bunlarla etkileşimi, PLC fosforilasyonunu ve aktivasyonunu indüklemektedir (Hubbard, Progress in Biophysics & Molecular Biology, 1999, 71:343), bu da 30 MAPK veya PI3K/AKT hü cresel yolu vasatörlerle bir sinyal iletimini başarıyla bir şekilde başlatmaktadır.

FGF/FGFR ile indüklenen sinyal传递, hücre farklılaşmaya profilersyonu, apoptozu ve vaskülerizasyonu ile ilişkilendirilmektedir, özellikle fetal jenerasyon ve yara tedavisinde önemli 35 bir rol oynadığı bilinmiştir. Fakat, FGF/FGFR aşırı ekspresyonunun ve aktif halde mutasyonun

yol açtı̄ normal sinyal iletimi genel olarak, örneğin mesane kanseri, meme kanseri, prostatik karsinom, mide kanseri, akciğer kanseri, kan kanseri ve benzerleri gibi tümör hücresi oluşumuna neden olmaktadır.

- 5 Örneğin, bir aktif halde FGFR3 mutasyonu ve kromozom 9'un heterozigotluk (LOH) kaybı̄en çok yüzeysel ürotelyal hücreli karsinom (UCC) ile ilişkilidir. Ayrca, S249C nokta mutasyonu gibi aktif halde FGFR3 mutasyonunun güçlü bir şekilde infiltratif olmayan mesane kanseri oluşumu ile ilişkilidir (Sibley ve ark., Oncogene, 2001, 20:4416).
- 10 Bir FGFR3-S249C mutantı̄n yol açtı̄ mesane kanseri, FGFR3 shRNA veya RNAi kullanı̄arak hücre proliferasyonunun inhibe edilmesi ile tedavi edilebilmektedir. FGFR3-S249C mutantı̄ bir molekül ile bir disülfür bağı̄ bluşturmaktadır̄ bu şekilde bir FGFR hücre dı̄ş alanı̄n bir heterodimer formasyonu başlatı̄maktadır̄ bu da FGFR'nin, aktif halde koşulunu sürdürmesini sağlamaktadır̄ (Tomlinson ve ark., Oncogene, 2007, 26:5889). Ayrca, günümüzde H-Ras 15 mutasyonunun, ürotelyal hücre karsinomundan muzdarip hastaların yaklaşık %30'unda bulunduğu bildirilmiştir (Dinney ve ark., Cancer Cell, 2004, 6:111).

FGFR3'ünün, çok sayıda multipl miyelom (MM) gibi hematolojik malignitelerini oluşturduğu bilinmektedir ve multipl miyeloma, MM hastaların yaklaşık %15'inde FGFR3'ü içeren t 20 (4;14)(p16.3;q32.3) kromozomunun fonksiyon bozukluğu yol açmaktadır (Chesi ve ark., Nat. Genet., 1997, 16:260). Dahası̄ bir değiştirilmiş FGFR3'ün yol açtı̄ K650E nokta mutasyonunun, tanatoforik displazi tip II'yi oluşturuğu bildirilmiştir (Tavormina ve ark., Hum. Mol. Genet., 1995, 4:2175). Bir benzimidazol kinolinon türevi olan CHIR-258 (TKI258), 25 çeşitli tirozin kinazları̄ inhibe etmektedir, özellikle FGFR3'ü inhibe etmektedir ve mevcut olarak klinik aşamadadır̄

Bir FGFR3 kinazı̄ alanı̄ aktivasyon döngüsünde G374R, akondroplazikten muzdarip hastaların yaklaşık %98'inde bulunmaktadır (Richette ve ark., Joint Bone Spine, 2008, 75:125). Kondrositlerdeki G374R mutasyonu tarafından induklenen aktif halde FGFR3, bir 30 prematüre senkronize kapatmaya neden olmaktadır̄ ve osteoblast farklılaşımına olanak sağlamaktadır̄. Ayrca, aktif halde FGFR3'ün sinyal iletimi, kemik morfogenetik protein 7'yi (BMP7) artı̄nak üzere veya MAPK'ye bağı̄l̄ bir şekilde Noggin (BMP antagonist) mRNA'nın bir ekspresyonunu inhibe etmek üzere induklémektedir (Matsushita ve ark., Human Molecular Genetics, 2009, 18:227).

FGFR3b ve FGFR3c mutantlar□ serviks karsinomlarından muzdarip hastalar□ %93'ünde bulunmuştur ve aktif halde FGFR3 mutantlar□(örn. S249C, G372C ve K652E), servik karsinomlarından %25'inde bulunmuştur (Cappellen ve ark., Nat. Genet., 199, 23:18).

- 5 Bu esnada, FGFR3 mutantlar□ seboreik keratozdan muzdarip hastalar□ yaklaşık %40'ında bulunmuştur. Bunlar□ arasında, çoğu nokta mutasyonu R248C olmuştur ve A393E mutasyonu da nispeten düşük bir frekansta gözlemlenmiştir (Hafner ve ark., J. Invest. Dermatol., 2006, 126:2404).
- 10 Vasküler endotelyal büyümeye faktörü reseptörü-2 (VEGFR-2), bir kinaz ek alan□ içeren reseptör/fetal karaciğer kinaz□(KDR/Flk-1) olarak bilinmiştir, reseptör tirozin kinazları□ bir alt sınıfında S□III'e aittir ve anjiyogenez ile yakından ilişkilidir. Anjiyogenez, kanseri, romatik hastalıklar□ diyabetik retinopati ve neo-vasküler glakomu üretebilmektedir. VEGFR-2, VEGFR-2'deki inhibisyonun, anjiyogenez inhibisyonuna neden olabilmesi gerçeğine bağlı□ 15 olarak antikanser tedavilerine yönelik bir önemli moleküller hedef olarak düşünülmektedir. Bu bağlantılı, çeşitli VEGFR-2 düşük moleküller inhibitörler keşfedilmiştir ve çoğu mevcut olarak klinik aşamadad□(Schenone ve ark., Curr. Med. Chem., 2007, 14:2495). Örneğin, Sorafenib ve Sunitinib, VEGFR-2 dahil çeşitli tirozin kinazları□ karşı□icari olarak pazarlanabilmektedir.
- 20 Anjiyogenez ile ilişkili bir diğer reseptör tirozin kinaz□ olan Tie-2, vasküler endotel hücrelerde kapsamlı□ bir şekilde eksprese edilmektedir ve ayrıca hematopoietik hücrelerde bulunmaktadır. Tie-2'nin bir ligand□ olarak bilinen anjiyopietin, Ang 1 ve Ang 2'ye ayrıntılıktad□ Ang 1, hücre dış□alanlar□a bağlanarak Tie-2'nin otofosforilasyonuna neden olmaktadır ve Ang 2, bir lenfatik vasküler sisteminde önemli bir rol oynamaktad□(Davis ve ark., Cell, 1996, 87:1161). 25 Bir fare kullanılarak yapılan bir deneyde, tümör hücresinin anjiyogenezi ve büyümesinin, Tie-2 inhibe edilerek bloke hale geldiği onaylanmıştır(Lin ve ark., Proc. Natl. Acad. Sci., ABD 1998, 95:8829).

Transfeksiyon (RET) esnas□da, sinir ve boşalt□ sistemlerinin protoonkojenlerinde eksprese 30 edilen reseptör tirozin kinazları□ arasındandan birisi yeniden düzenlenmektedir. RET'nin bir N-terminal hücre dış□alan□ kaderin benzeri tekrarlardan (CLR), bir kalsiyum bağlayıcı□ bölgeden, dokuz N-glikosilasyon bölgesinden ve bir sistein açısı□dan zengin bölgeden oluşmaktadır(Airaksinen ve ark., Nat. Rev. Neurosci., 2002, 3:383). RET'nin N-terminal hücre dış□alan□ bir otofosforilasyon kabiliyetine sahip olan en az 12 tirosini içermektedir. Örneğin, RET9'un hücre dış□alan□da 16 tirosin mevcuttur. Bir GFL/GFR kompleksi, RET'nin hücre dış□alan□da

bağlanarak kinaz alan otofosforilasyonuna ve aktivasyonuna yol açmaktadır (Aiaksinen ve ark., Nat. Rev. Neurosci., 2002, 3:383). RET'nin, parasempatik ve enterik sinir sistemlerinin gelişiminde ve artımda önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (Pachnis ve ark., Development, 1993, 119:1005).

5

Bir öncelikli doğumsal megakolon olan Hirschsprung hastalığı germ hattı mutasyonu ile 10 indüklenen bir RET fonksiyon bozukluğu ile meydana gelmektedir (Manie ve ark., Trends Genet. 2001, 17:580). Multipl endokrin neoplaz (MEN) tipleri 2A ve 2B gibi kanser ve ailesel medüler tiroid karsinomu (FMTC), RET mutasyonu vasatıyla bir hiper işlev ile meydana gelmektedir. Ayrıca, RET, tiroid kanserine bir moleküler hedef olarak düşünülmektedir Cote ve Gagel, N. Engl. J. Med., 2003, 349:1566).

WO2006/124874, WO97/13771, US2004/038992, WO00/56738 ve EP2004656, protein kinaz inhibitörleri olarak kullanılmış olan tieno[3,2d] pirimidin türevlerini açıklamaktadır

15

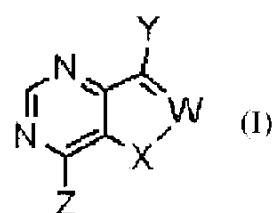
BULUŞUN KISA AÇIKLAMASI

Dolayısıyla, mevcut buluşun bir amacı protein kinazları yönelik gelişmiş bir inhibitör aktivitesine sahip olan bir yeni bisiklik heteroaril türevini sağlamakdır

20

Mevcut buluşun bir diğer amacı bir aktif içerik maddesi olarak söz konusu bisiklik heteroaril türevi içeren bir anormal hücre büyümeye bozukluğunun önlenmesine veya tedavisine yönelik bir farmasötik bileşim sağlamakdır

25 Mevcut buluşun bir yönüne göre, formül (I)'in bir bisiklik heteroaril türevinden, bunun bir farmasötik olarak kabul edilebilir tuzundan, bunun bir hidratandan ve bunun bir solvatandan oluşan gruptan seçilen bir bileşik sağlanmaktadır :



30 burada,

W, CH'dir;
X, S'dir;
Y; $-(CH_2)_2R^3$, $-CHCR^2R^3$, $-CCR^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)OH$, veya $-C(O)NR^2R^3$ tür;
 R^2 , H'dır;

5 R^3 şunlardan oluşan gruptan seçilmektedir
fenil, 2-florofenil, 2-hidroksifenil, 4-aminofenil, 4-metoksifenil, 4-nitrofenil, 2-(siklopropilkarbamoil)fénil, 3-(siklopropilkarbamoil)fénil, 4-(siklopropilkarbamoil)fénil, 2,6-dimetilfenil, 2-kloro-6-metilfenil, 3,5-dimetoksifenil, 3-siano-5-metoksifenil, 3-karbamoil-5-metoksifenil, 4-kloro-3-flor-ofenil, 2,3-diklorofenil, 4-kloro-3-(triflorometil)fénil, 2-kloro-4-metilfenil, 5-floro-2-metilfenil, 5-floro-2-hidroksifenil, 2-metil-5-nitrofenil, 2-metil-5-karboetoksifenil, 2-metil-5-(siklopropilkarbamoil)fénil, 2-metil-5-(siklopropilkarbonilamino)fénil, 4-amino-3-florofenil, 4-amino-2-metilfenil, 5-amino-2-metilfenil, 4-amino-2-florofenil, 2-kloro-3,5-dimetoksifenil, 3,4,5-trimetoksifenil, 4-bromo-3,5-dimetoksifenil, 5-kloro-2,4-dimetoksifenil, 2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil, 2,6-dikloro-15 3,5-dimetil-fenil, 2,6-diflоро-3,5-dimetoksifenil, 2,6-dikloro-3-hidroksi-5-metoksifenil, 2,6-dikloro-3,5-dihidroksi-fenil, 2,6-dikloro-3-(2-(dimetilamino)etoksi)-5-metoksifenil, 4-bromo-3,5-dimetoksifenil, 2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksifenil, 4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil, 4-aminonaftalin-1-il, 2-kloropiridin-4-il, 2,3-diaminopiridin-4-il, 6-acetiltiyofen-2-il, 3-(siklopropilkarbamoil)kumarin-6-il, 1H-pirazol-4-il, 6-metoksi-20 benzofuran-4-il, 6-metoksikinolin-8-il, 6-metilpiridin-3-il, 3-fenoksifenil, ve benzo[d][1,3]dioksol-5-il;

Z; H, halojen, C₁₋₆ alkil, -OR⁵, -SR⁵, -S(O)R⁵, -S(O)₂R⁵, -NR⁴C(O)NR⁴R⁵, -NR⁴C(S)NR⁴R⁵, veya -NR⁴S(O)₂R⁵, amino, dietilamino, 2-hidroksietilaminodur, Z; H, halojen, C₁₋₆ alkil, -OR⁵, -SR⁵, -S(O)R⁵, -S(O)₂R⁵, -NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(S)NR⁴R⁵, veya 25 -NR⁴S(O)₂R⁵, amino, dietilamino, 2-hidroksietilamino, siklopropilamino, 2-(dimetilamino)etilamino, 2-morfolinoetilamino, fenetilamino, 2-hidroksietilamino, (hidroksikarbonil)metilamino, (etoksikarbonil)metilamino, 2-(fenilamino)etilamino, 3-(dietilamino)pro-pilamino, 3-(4-ethylpiperazin-1-il)propilamino, 3-(1H-imidazol-1-il)propilamino, 4-(dietilamino)bütilamino, 4-(4-ethylpiperazin-1-il)bütilamino, 4-(1H-imidazol-1-il)bütilamino, 5-(dietilamino)pentilamino, 5-(4-ethylpiperazin-1-il)pentilamino, 5-(1H-imidazol-1-il)pentilamino, piperidin-4-ilamino, 2,3,4-triflorofenilamino, 3-kloro-4-florofenilamino, 3,4,5-trimetoksifenilamino, 4-(dimetilamino)fenilamino, 4-morfolinofenilamino, 4-(4-hidroksipiperidin-1-il)fenilamino, 4-(4-(pirolidin-1-il)piperidin-1-il)fenilamino, 3-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino, 4-(piperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-

30 35

propiyonilpiperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-(izopropilkarbamoil)piperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-(etoksikarbamoil)piperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-etylpirazin-1-il)-2-metoksifenilamino,
4-(4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)-2-metoksifenilamino, 4-(4-etylpirazin-1-il)-2-izopropoksifenilamino, 4-(4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)-2-izopropoksifenilamino, 4-(4-
5 metilpirazin-1-ilamino)fenilamino, 4-(1H-imida-zol-1-il)fenilamino, 4-(piperidin-4-
ilamino)fenilamino, 4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-(piridin-2-
il)piperazin-1-il)fenilamino, 4-metoksifenilamino, 4-(hidroksikarbonil)fenilamino, 4-(2-
hidroksietil)fenilamino, 4-((4-etylpirazin-1-il)metil)fenilamino, 4-(2-(4-etylpirazin-1-il)-
2-oksoe-til)fenilamino, 4-(2-(4-etylpirazin-1-il)etyl)fenilamino, 4-((4-etylpirazin-1-
10 il)metil)-3-(triflorome-til)fenilamino, 4-(1-benzilpiperidin-4-ilkarbamoil)fenilamino, 4-(4-
etylpirazin-1-karbonil)fenilamino, 4-(2-(dietilamino)etoksi)fenilamino, piridin-2-ilamino,
piridin-4-ilamino, 4-metilpiridin-2-ilamino, 5-metil-piridin-2-ilamino, 6-metilpiridin-3-
ilamino, 5-kloropiridin-2-ilamino, 5-(4-etylpirazin-1-il)piridin-2-ilamino, 5-(2-
15 (dimetilamino)asetamido)piridin-2-ilamino, 5-(3-(dietilamino)propoksi)piridin-2-ilamino, 4-
(((2-hidroksie-til)(metil)amino)metil)piridin-2-ilamino, 4-((dietilamino)metil)piridin-2-
ilamino, 4-((2-(dietilamino)etil-amino)metil)piridin-2-ilamino, 4-((4-etylpirazin-1-
il)metil)piridin-2-ilamino, 4-(morfolinometil)piridin-2-ilamino, 5-((dietilamino)metil)piridin-
2-ilamino, 6-((dietilamino)metil)piridin-2-ilamino, 4-(piperidin-1-il-metil)piridin-2-ilamino,
5-((3-(dietilamino)propilamino)metil)piridin-2-ilamino, 5-((3-(4-etylpirazin-1-
20 il)propilamino)metil)piridin-2-ilamino, 5-((3-hidroksipirolidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-
((4-metilpiperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((3-(triflorometil)piperidin-1-
il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((4-morfolino-piperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((4-
etylpirazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)metil)piridin-
2-ilamino, 5-((4-acetilpirazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-(morfolinome-til)piridin-2-
25 ilamino, 5-((3,5-dimetilmorfolino)metil)piridin-2-ilamino, 5-((1H-imidazol-1-il)metil)piridin-
2-ilamino, 5-(2-morfolino-2-oksoetil)piridin-2-ilamino, 5-((3-oksopiperazin-1-
il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((2-(di-ethylamino)etoksi)metil)piridin-2-ilamino, 5-((2-
(piperidin-1-il)etoksi)metil)piridin-2-ilamino, 5-((3-(dietil-amino)propoksi)metil)piridin-2-
ilamino, 5-((2-metoksietoksi)metil)piridin-2-ilamino, 4-(dietilamino)piridin-2-ilamino, 4-
30 ((2-(dietilamino)etoksi)metil)piridin-2-ilamino, 4-(3-(dietilamino)propoksi)piridin-2-
ilamino, 4-(tiyazolidin-3-ilmetil)piridin-2-ilamino, 4-(2-(dietilamino)-2-oksoetil)piridin-2-
ilamino, 5-karbamoilpiridin-2-ilamino, 5-(3-(dietilamino)propilkarbamoil)piridin-2-ilamino,
5-(3-(4-etylpirazin-1-il)propilkarbamoil)piridin-2-ilamino, 5-(morfolin-4-karbonil)piridin-
2-ilamino, 5-(4-metilpirazin-1-ilkarbamoil)piridin-2-ilamino, 6-(4-etylpirazin-1-
35 il)pirimidin-4-ilamino, 6-(2-morfolinoetilamino)pirimidin-4-ilamino, 6-(3-(dietilami-

- no)propilamino)pirimidin-4-ilamino, 6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)propilamino)pirimidin-4-ilamino, 6-(2-(dimetil-amino)etoksi)pirimidin-4-ilamino, 4-metil-6-(2-morfolinoetilamino)pirimidin-2-ilamino, 6-(4-(2-hidroksie-til)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino, 5-nitrotiyazol-2-ilamino, 2-amino- 1H-benzo[d]imidazol-1-il, 2-amino-5-(4-etilpiperazin-1-il)-6-floro-1H-benzo[d]imidazol-1-il, 1-(4-metoksibenzil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ilamino, 6-metilbenzo [d]tiyazo1-2-ilamino, 1H-indazol-6-ilamino, 5-metil-1H-pirazol-3-ilamino, 3-etoksikarbonil-1H-indazolil-6-amino, asetamido, siklopropankarboksamido, benzamido, 4-(4-etilpiperazin-1-il)benzami-do, 1-(4-metoksibenzil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ilamino, metilsülfonamido, 3 -(3 -(triflorometil)fenil)üreido, ve 3 -(etoksikarbonil)tiyoüreido;
- 10 R⁴; H veya C₁₋₆ alkildir;
- R⁵; H, C₁₋₆ alkil, C₃₋₇ sikloalkil, C₃₋₁₄ aril, C₂₋₁₃ heteroaril, veya C₂₋₇ heterosikloalkildir, burada R⁵; opsiyonel olarak (CH₂)_mC(O)OR⁹, -(CH₂)_mC(O)NR⁸R⁹, -(CH₂)_mNR⁸C(O)R⁹, -(CH₂)_mSR⁹, -(CH₂)_mS(O)R⁹, ve -(CH₂)_mS(O)₂R⁹ grubundan seçilen bir veya daha fazla ikame ile ikame edilmektedir;
- 15 m, 0 ila 3 arasında bir tam sayıdır
- R⁸ ve R⁹'un her biri bağ~~ı~~s~~ı~~ olarak H, -CF₃, -NO₂, -CN, C₁₋₆ alkil, C₃₋₇ sikloalkil, C₂₋₆ alkenil, C₂₋₆ alkinil, C₃₋₁₄ aril, C₂₋₁₃ heteroaril, veya C₂₋₇ heterosikloalkildir, burada R⁸ ve R⁹'un her biri bağ~~ı~~s~~ı~~ bir şekilde opsiyonel olarak halojen, -CF₃, -NO₂, -CN, C₁₋₆ alkil, C₃₋₇ sikloalkil, C₂₋₆ alkenil, C₂₋₆ alkinil, -NR¹⁰R¹⁰, -OR¹⁰, C₃₋₁₄ aril, C₂₋₁₃ heteroaril, ve C₂₋₇ heterosikloalkilden oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla ikame ile ikame edilmektedir; ve
- 20 R¹⁰; H veya C₁₋₆ alkildir.

- 25 Mevcut buluşun bir diğer yönüne göre, bir aktif içerik maddesi olarak söz konusu bileşiği içeren bir protein kinaz~~ı~~ aş~~ı~~ekspresyonu ile indüklenen bir anormal hücre büyümeye bozukluğunun önlenmesine veya tedavisine yönelik bir farmasötik bileşim sağlanmaktadır

BULUŞUN AYRINTILI AÇIKLAMASI

- 30 Mevcut buluştı, W, CH'dır; ve X, S'dır. Aynı zamanda, Y; -(CH₂)₂R³, -CHCR²R³, -CCR³, -C(O)OR³, -C(O)OH, veya -C(O)NR²R³'tür; ve Z, tercihen -NR⁴C(O)NR⁴R⁵'tir, burada R² ila R⁵, formül (I)'de belirlenen ile aynı anlamlara sahiptir.
- 35 Daha tercihen, Y; -(CH₂)₂R³, -CHCR²R³, -CCR³, -C(O)OR³, veya -C(O)NR²R³'tür; R²; H'dır; ve

R³, fenil, 2-florofenil, 2-hidroksifenil, 4-aminofenil, 4-metoksifenil, 4-nitrofenil, 2-(siklopropilkarbamoil)fenil, 3-(siklopropilkarbamoil)fenil, 4-(siklopropilkarbamoil)fenil, 2,6-dimetilfenil, 2-kloro-6-metilfenil, 3,5-dimetoksifenil, 3-siano-5-metoksifenil, 3-karbamoil-5-metoksifenil, 4-kloro-3-florofenil, 2,3-diklorofenil, 4-kloro-3-(triflorometil)fenil, 2-kloro-4-metilfenil, 5-floro-2-metil-fenil, 5-floro-2-hidroksifenil, 2-metil-5-nitrofenil, 2-metil-5-karboetoksifenil, 2-metil-5-(siklopropilkarbamoil)fenil, 2-metil-5-(siklopropilkarbonilamino)fenil, 4-amino-3-florofenil, 4-amino-2-metilfenil, 5-amino-2-metilfenil, 4-amino-2-florofenil, 2-kloro-3,5-dimetoksifenil, 3,4,5-trimetoksifenil, 4-bromo-3,5-dimetoksifenil, 5-kloro-2,4-dimetoksifenil, 2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil, 2,6-dikloro-3,5-dimetilfenil, 2,6-diflоро-3,5-dimetoksifenil, 2,6-dikloro-3-hidroksi-5-metoksifenil, 2,6-dikloro-3,5-dihidroksifenil, 2,6-dikloro-3-(2-(dimetilamino)etoksi)-5-metoksifenil, 4-bromo-3,5-dimetoksifenil, 2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksifenil, 4-dikloro-3,5-dihidroksifenil, 2,6-dikloro-3-(2-(dimetilamino)etoksi)-5-metoksifenil, 4-bromo-3,5-dimetoksifenil, 2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksifenil, 4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil, 4-aminonaftalen-1-il, 2-kloropiridin-4-il, 2,3-diaminopiridin-4-il, 6-asetiltiyofen-2-il, 3-(siklopropilkarbamoil)kumarin-6-il, 1H-pirazol-4-il, 6-metoksibenzofuran-4-il, 6-metoksikinolin-8-il, 6-metilpiridin-3-il, 3-fenoksifenil, ve benzo[d][1,3]dioksol-5-ilden oluşan gruptan seçilmektedir.

Aynı zamanda, daha tercihen, Z; amino, dietilamino, 2-hidroksietilamino, siklopropilamino, 2-(dimetilamino)etilamino, 2-morfolinoetilamino, fentilamino, 2-hidroksietilamino, (hidrosikarbonil)metilamino, (etoksikarbonil)metilamino, 2-(fenilamino)etilamino, 3-(dietilamino)propilamino, 3-(4-etilpiperazin-1-il)propilamino, 3-(1H-imidazol-1-il)propilamino, 4-(dietilamino)bütamilino, 4-(4-etilpiperazin-1-il)bütamilino, 4-(1H-imidazol-1-il)bütamilino, 5-(dietilamino)fentilamino, 5-(4-etilpiperazin-1-il)fentilamino, 5-(1H-imidazol-1-il)fentilamino, piperidin-4-ilamino, 2,4-dimetoksibenzilamino, fenil, 2,3,4-triflorofenilamino, 3-kloro-4-florofenilamino, 3,4,5-trimetoksifenilamino, 4-(dimetilamino)fenilamino, 4-morfolinofenilamino, 4-(4-hidroksipiperidin-1-il)fenilamino, 4-(4-(pirolidin-1-il)piperidin-1-il)fenilamino, 3-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino, 4-(piperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-(2-hidroksiyetil)piperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-propiyonilpiperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-(izopropilkarbamoil)piperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-(etoksikarbamoil)piperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-ethylpiperazin-1-il)-2-metoksifenilamino, 4-(4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)-2-metoksifenilamino, 4-(4-ethylpiperazin-1-il)-2-izopropoksifenilamino, 4-(4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)-2-izopropoksifenilamino, 4-(4-metilpiperazin-1-ilamino)fenilamino, 4-(1H-imidazol-1-il)fenilamino, 4-(piperidin-4-ilamino)fenilamino, 4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenilamino, 4-(4-(piridin-2-

il)piperazin-1-il)fenilamino, 4-metoksifenilamino, 4-(hidroksikarbonil)fenilamino, 4-(2-hidroksietil)fenilamino, 4-((4-ethylpiperazin-1-il)metil)fenilamino, 4-(2-(4-ethylpiperazin-1-il)-2-oksoetil)fenilamino, 4-(2-(4-ethylpiperazin-1-il)etil)fenilamino, 4-((4-ethylpiperazin-1-il)metil)-3-(triflorometil)fenilamino, 4-(1-benzilpiperidin-4-ilkarbamoyl)fenilamino, 4-(4-ethylpiperazin-1-karbonil)fenilamino, 4-(2-(dietfilamino)etoksi)fenilamino, piridin-2-ilamino, piridin-4-ilamino, 4-metilpiridin-2-ilamino, 5-metilpiridin-2-ilamino, 6-metilpiridin-3-ilamino, 5-kloropiridin-2-ilamino, 5-(4-ethylpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino, 5-(2-(dimetylaminono)asetamido)piridin-2-ilamino, 5-(3-(dietfilamino)propoksi)piridin-2-ilamino, 4-(((2-hidroksietil)(metil)amino)metil)piridin-2-ilamino, 4-((dietfilamino)metil)piridin-2-ilamino, 4-((2-(dietfilamino)etilamino)metil)piridin-2-ilamino, 4-((4-ethylpiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 4-(morpholinometil)piridin-2-ilamino, 5-((dietfilamino)metil)piridin-2-ilamino, 6-((dietfilamino)metil)piridin-2-ilamino, 4-(piperidin-1-ilmetil)piridin-2-ilamino, 5-((3-(dietfilamino)propilamino)metil)piridin-2-ilamino, 5-((3-(4-ethylpiperazin-1-il)propilamino)metil)piridin-2-ilamino, 5-((3-hidroksipirolidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((4-15 metilpiperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((3-(triflorometil)piperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((4-morpholinopiperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((4-ethylpiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((4-acetyl)piperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-(morpholinometil)piridin-2-ilamino, 5-((3,5-dimethylmorpholino)metil)piridin-2-ilamino, 5-((1H-imidazo1-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-(2-20 morfolino-2-oksoetil)piridin-2-ilamino, 5-((3-oksopiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino, 5-((2-(dietfilamino)etoksi)metil)piridin-2-ilamino, 5-((2-(piperidin-1-il)etoksi)metil)piridin-2-ilamino, 5-((3-(dietfilamino)propoksi)metil)piridin-2-ilamino, 5-((2-metoksietoksi)metil)piridin-2-ilamino, 4-(dietfilamino)piridin-2-ilamino, 4-((2-(dietfilamino)etoksi)metil)piridin-2-ilamino, 4-25 (3-(diethylamino)propoksi)piridin-2-ilamino, 4-(tiyazolidin-3-ilmetil)piridin-2-ilamino, 4-(2-(dietfilamino)-2-oksoetil)piridin-2-ilamino, 5-karbamoylpiridin-2-ilamino, 5-(3-(dietfilamino)propilkarbamoyl)piridin-2-ilamino, 5-((3-(4-ethylpiperazin-1-il)propilkarbamoyl)piridin-2-ilamino, 5-(morpholin-4-karbonil)piridin-2-ilamino, 5-(4-metilpiperazin-1-il-karbamoyl)piridin-2-ilamino, 6-(4-ethylpiperazin-1-il)pirimidin-4-ilamino, 6-(2-morpholinoethylamino)pirimidin-4-ilamino, 6-(3-(dietfilamino)propilamino)pirimidin-4-ilamino, 30 6-(3-(4-ethylpiperazin-1-il)propilamino)pirimidin-4-ilamino, 6-(2-(dimetylamino)etoksi)pirimidin-4-ilamino, 4-metil-6-(2-morpholinoethylamino)pirimidin-2-ilamino, 6-(4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino, 5-nitrotiyazol-2-ilamino, 2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-il, 2-amino-5-(4-ethylpiperazin-1-il)-6-floro-1H-benzo[d]imidazol-1-il, 1-(4-metoksibenzil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ilamino, 6-metilbenzo[d]tiyazol-2-ilamino, 1H-indazol-6-ilamino, 5-metil-35 1H-pirazol-3-ilamino, 3-etoksikarbonil-1H-indazolil-6-amino, asetamido,

siklopropankarboksamido, benzamido, 4-(4-etilpiperazin-1-il)benzamido, 1-(4-metoksibenzil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ilamino, metilsülfonamido, 3-(3-(triflorometil)fenil)üreido, ve 3 - (etoksikarbonil)tiyoüreidodan oluşan gruptan seçilmektedir.

- 5 Buluşa ait bisiklik heteroaryl türevinin en çok tercih edilen örnekleri aşağıdaki şekildedir. Bunun bir farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, bir hidrat ve bir solvat zamanında mevcut buluşun kapsamına dahil edilmektedir:
- 1) etil 3-((4-(2-hidroksietilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etinil)-4-metil benzoat;
 - 10 1a) 4-(metiltiyo)-7-((trimetilsilik)etinil)tiyeno[3,2-d]pirimidin;
 - 1b) 7-etinil-4-(metiltiyo)tiyeno[3,2-d]pirimidin;
 - 1c) etil 4-metil-3-((4-(metiltiyo)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etinil)benzoat;
 - 1d) etil 4-metil-3-((4-(metilsülfenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etinil)benzoat;
 - 2) etil 3-((4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etinil)-4-metil benzoat;
 - 15 3) etil 4-metil-3-((4-(3,4,5-trimetoksifenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etinil)benzoat;
 - 4) etil 3-((4-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etinil)-4-metil benzoat;
 - 5) etil 4-metil-3-((4-(4-morfolinofenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etinil)benzoat;
 - 6) N-siklopropil-7-((3,5-dimetoksifenil)etinil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
 - 20 7) 7-((4-bromo-3,5-dimetoksifenil)etinil)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
 - 8) 7-((4-bromo-2-kloro-3,5-dimetoksifenil)etinil)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
 - 9) 7-((4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)etinil)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
 - 25 10) 7-((2-kloro-3,5-dimetoksifenil)etinil)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
 - 11) 7-((4-bromo-3,5-dimetoksistiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
 - 11a) 7-viniltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
 - 12) (E)-7-stiriltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
 - 13) (E)-7-(4-metoksistiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
 - 30 14) (E)-2-(2-(4-aminotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)fenol;
 - 15) (E)-7-(4-aminostiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
 - 16) (E)-ethyl 3-(2-(4-aminotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metil benzoat;
 - 17) (E)-2-(2-(4-aminotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-siklopropilbenzamit;
 - 18) (E)-3-(2-(4-aminotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-siklopropilbenzamit;
 - 35 19) (E)-4-(2-(4-aminotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-siklopropilbenzamit;

- 20) (E)-3-(2-(4-aminotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-siklopropil-4-metilbenzamit;
- 21) (E)-7-(4-nitrostiri1)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 22) (E)-2-(2-(4-aminotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-florofenol;
- 23) (E)-7-(4-amino-2-florostiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 5 24) (E)-7-(2-(4-aminonaftalin-1-il)vinil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 25) (E)-7-(2-(2-kloropiridin-4-il)vinil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 26) (E)-5-(2-(4-aminotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)piridin-2,3-diamin;
- 27) (E)-1-(5-(2-(4-aminotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)tiyofen-2-il)etanon;
- 28) (E)-6-(2-(4-aminotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-siklopropil-2-okso-2H-kromen-3-
10 karboksamit;
- 29) (E)-7-(4-amino-3-florostiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 30) (E)-7-(2-metil-5-nitrostiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 31) (E)-N-siklopropil-7-stiriltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 32) (E)-N-siklopropil-7-(4-metoksistiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 15 33) (E)-2-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)fenol;
- 34) (E)-7-(4-aminostiril)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 35) (E)-etil 3-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metil benzoat;
- 36) (E)-N-siklopropil-2-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamit;
- 37) (E)-N-siklopropil-3-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamit;
- 20 38) (E)-N-siklopropil-4-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamit;
- 39) (E)-N-siklopropil-3-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-
metilbenzamit;
- 40) (E)-N-siklopropil-7-(4-nitrostiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 41) (E)-2-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-florofenol;
- 25 42) (E)-7-(4-amino-2-florostiril)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 43) (E)-7-(2-(4-aminonaftalin-1-il)vinil)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 44) (E)-7-(2-(2-kloropiridin-4-il)vinil)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 45) (E)-7-(2-(1H-pirazol-4-il)vinil)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 46) (E)-5-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)piridin-2,3-diamin;
- 30 47) (E)-1-(5-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)tiyofen-2-il)etanon;
- 48) (E)-N-siklopropil-6-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-2-okso-
2H-kromen-3-karboksamit;
- 49) (E)-7-(4-amino-3-florostiril)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 50) (E)-N-siklopropil-7-(2-metil-5-nitrostiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 35 51) (E)-N-(3-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-

- metilfenil)siklopropankarboksamit;
- 52) (E)-N-siklopropil-3-(2-(4-(3,4,5-trimetoksifenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamit;
- 53) (E)-N-siklopropil-4-metil-3-(2-(4-(3,4,5-trimetoksifenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamit;
- 54) (E)-7-(2-(4-aminonaftalin-1-il)vinil)-N-(3,4,5-trimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 55)(E)-N-(4-metil-3-(2-(4-(3,4,5-trimetoksifenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)fenil)siklopropan-karboksamit;
- 10 56)(E)-N-siklopropil-4-metil-3-(2-(4-(4-morfolinofenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamit;
- 57)(E)-N-(4-metil-3-(2-(4-(4-morfolinofenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)fenil)siklopropan-karboksamit;
- 15 58) (E)-N-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenil)-7-stiriltiyeno [3 ,2-d]pirimidin-4-amin;
- 59) (E)-N-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenil)-7-(4-metoksistiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 60) (E)-2-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)fenol;
- 61) (E)-7-(4-aminostiril)-N-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 62) (E)-ethyl 3-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metil benzoat;
- 20 63) (E)-N-siklopropil-2-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamit;
- 64) (E)-N-siklopropil-3-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamit;
- 65) (E)-N-siklopropil-4-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamit;
- 25 67) (E)-N-siklopropil-3-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metil-benzamit;
- 68) (E)-N-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenil)-7-(4-nitrostiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 69) (E)-2-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-florofenol;
- 30 70) (E)-7-(4-amino-2-florostiril)-N-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 71) (E)-7-(2-(4-aminonaftalin-1-il)vinil)-N-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 35 72) (E)-7-(2-(2-kloropiridin-4-il)vinil)-N-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenil)tiyeno[3,2-

- d]pirimidin-4-amin;
- 73) (E)-N-(3-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilfenil)siklopropankarboksamit;
- 74) (E)-N-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenil)-7-(2-metil-5-nitrostiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 5 75) 7-(3,5-dimetoksistiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 76) 7-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksistiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 77) 7-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksistiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 78) 7-fenetiltiyeno [3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 10 79) 6-(2-(4-aminotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-N-siklopropil-2-okso-2H-kromen-3-karboksamit;
- 80) 7-(4-amino-2-metilfenetil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 81) N-siklopropil-7-(4-metoksifenetil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 82) 2-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)fenol;
- 15 83) etil 3-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-4-metil benzoat;
- 84) N-siklopropil-2-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzamit;
- 85) N-siklopropil-3-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzamit;
- 86) N-siklopropil-3-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-4-metilbenzamit;
- 20 87) 7-(4-aminofenetil)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 88) 7-(2-(2-kloropiridin-4-il)etil)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 89) 7-(2-(1H-pirazol-4-il)etil)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 90) 7-(5-amino-2-metilfenetil)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 91) N-siklopropil-3-(2-(4-(3,4,5-trimetoksifenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzamit;
- 25 92) N-siklopropil-4-metil-3-(2-(4-(3,4,5-trimetoksifenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzamit;
- 93) N-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenil)-7-fenetiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 94) N-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenil)-7-(4-metoksifenetil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 30 95) 2-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)fenol;
- 96) etil 3-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-4-metil benzoat;
- 97) N-siklopropil-2-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzamit;
- 35 98) N-siklopropil-3-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-

- il)etil)benzamit;
- 99) N-siklopropil-4-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)benzamit;
- 99) N-siklopropil-3-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-4-metilbenzamit;
- 100) 7-(4-aminofenetil)-N-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 101) 2-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-4-florofenol;
- 102) 7-(2-(4-aminonaftalin-1-il)etil)-N-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 104) N-(3-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-4-metilfenil)siklopropankarboksamit;
- 105) 7-(5-amino-2-metilfenetil)-N-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 106) 4-(metiltiyo)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksilik asit;
- 105a) 4-(metiltiyo)-7-viniliyyeno[3,2-d]pirimidin;
- 105b) 4-(metiltiyo)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karbaldehit;
- 106) 4-amino-N-(3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 106a) N-(3,5-dimetoksifenil)-4-(metiltiyo)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 20 106b) N-(3,5-dimetoksifenil)-4-(metilsülfenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 107) 4-klorotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksilik asit;
- 107c) 7-(bromometil)-4-klorotiyeno[3,2-d]pirimidin;
- 107d) (4-klorotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)metil asetat;
- 107e) (4-klorotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)metanol;
- 25 107f) 4-klorotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karbaldehit;
- 108) 4-(siklopropilamino)-N-(2,6-diflоро-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 108a) 4-kloro-N-(2,6-diflоро-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 30 108b) 4-amino-N-(2,6-diflоро-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 110) 4-kloro-N-(2-kloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 111) N-(2-kloro-3,5-dimetoksifenil)-4-metoksitiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 112) 4-amino-N-(2-kloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 113) 4-kloro-N-(6-metoksibenzofuran-4-il)-3-metil-3,4-dihidrotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 35

- 114) 4-amino-N-(6-metoksibenzofuran-4-il)-3-metil-3,4-dihidrotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 115) N-(6-metoksibenzofuran-4-il)-3-metil-4-(fenilamino)-3,4-dihidrotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 5 116) 4-kloro-N-(3-siano-5-metoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 117) 4-amino-N-(3-karbamoil-5-metoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 118) 4-kloro-N-(6-metoksikinolin-8-il)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 119) 4-amino-N-(6-metoksikinolin-8-il)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 120) 4-kloro-N-(3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 10 121) N-(3,5-dimetoksifenil)-4-metoksitiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 122) 4-(2,4-dimetoksibenzilamino)-N-(3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 123) 4-amino-N-(3,4,5-trimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 124) 4-amino-N-(4-kloro-3-florofenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 15 125) 4-amino-N-(6-metilpiridin-3-il)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 126) 4-amino-N-(3-fenoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 127) 4-amino-N-(2,6-dimetilfenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 128) 4-amino-N-(2-kloro-6-metilfenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 129) 4-amino-N-(benzo[d][1,3]dioksol-5-il)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 20 130) 4-amino-N-(5-kloro-2,4-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 131) 4-amino-N-(2-florofenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 132) 4-amino-N-(2,3-diklorofenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 133) 4-amino-N-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 134) 4-amino-N-(2-kloro-4-metilfenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 25 135) 4-amino-N-(5-floro-2-metilfenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 136) 4-amino-N-(2-metil-5-nitrofenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 137) 4-amino-N-(5-amino-2-metilfenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 138) 4-kloro-N-(2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 139) 4-metoksi-N-(2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 30 140) 4-amino-N-(2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 141) 4-(2-morfolinoetilamino)-N-(2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 142) 4-(fenilamino)-N-(2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 35 142) 4-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)-N-(2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-

- d]pirimidin-7-karboksamit;
- 143)4-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)-2-metoksifenilamino)-N-(2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 144)4-(4-(4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)-2-metoksifenilamino)-N-(2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 5 145)4-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)-2-izopropoksifenilamino)-N-(2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 146) 4-(4-(4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)-2-izopropoksifenilamino)-N-(2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 10 147) 4-(piridin-2-ilamino)-N-(2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 148) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-klorotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 148b)N-(4-bromo-3,5-dimetoksifenil)-4-klorotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 15 148c) N-(4-bromo-3,5-dimetoksifenil)-4-(metiltiyo)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 149)4-amino-N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 150) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(2-dimetilamino)etilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 20 151) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(3-dietilamino)propilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 152)N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)-2-metoksifenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 25 153) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)-2-metoksifenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 154)N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)-2-izopropoksifenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 30 155) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)-2-izopropoksifenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 156)N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 157) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(dietilamino)butilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 35 158)N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-(dietilamino)pentilamino)tiyeno[3,2-

- d]pirimidin-7-karboksamit;
- 159) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(3-(4-etilpiperazin-1-il)propilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 160) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)butilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 5 161) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-(4-etilpiperazin-1-il)pentilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 162) 4-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 10 163) 4-(4-(1H-imidazol-1-il)butilamino)-N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 164) 4-(5-(1H-imidazol-1-il)pentilamino)-N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 165) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 15 166) 4-kloro-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 167) 4-amino-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 168) 4-(siklopropilamino)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 20 169) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(2-(dimetilamino)etilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 170) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(3-(dietilamino)propilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 171) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(3-(4-etilpiperazin-1-il)propilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 25 172) 4-(4-(1H-imidazol-1-il)butilamino)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 173) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 30 174) N-(3,5-dimetoksifenil)-N-(4-metoksibenzil)-4-(metiltiyo)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 175) 4-asetamido-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 176) 4-benzamido-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 35

- 177) 4-(siklopropankarboksamido)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 178) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-metilpiridine-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 5 179) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((4-ethylpiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 180) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 10 181) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-(4-ethylpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 182) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(6-(4-ethylpiperazin-1-il)pirimidin-4-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 183) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(6-(4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 15 184) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(6-metilpiridin-3-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 185) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(2-(dietilamino)etoksi)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 186) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(2-hidroksietil)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 20 187) 4-(4-(1-benzilpiperidin-4-ilkarbamoil)fenilamino)-N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 188) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-ethylpiperazin-1-karbonil)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 25 189) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-((4-ethylpiperazin-1-il)metil)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 190) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(2-(4-ethylpiperazin-1-il)-2-oksoetil)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 191) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(2-(4-ethylpiperazin-1-il)ethyl)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 30 192) 4-(7-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenilkarbamoil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)benzoik asit;
- 193) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-((4-ethylpiperazin-1-il)metil)-3-(triflorometil)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 35 194) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(3-(4-ethylpiperazin-1-

- il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 195)N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-(pirolidin-1-il)piperidin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 196) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(2-(dietilamino)etoksi)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 5 197)4-(4-(1-benzilpiperidin-4-ilkarbamoil)fenilamino)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 198)N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-ethylpiperazin-1-karbonil)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 10 199)N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(2-(4-ethylpiperazin-1-il)-2-oksoetil)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 200) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-((4-ethylpiperazin-1-il)metil)-3-(triflorometil)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 15 201) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(3-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 202) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-(pirolidin-1-il)piperidin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 203)N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)benzamido)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 20 204) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)benzamido)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 205) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(metilsülfonamido)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 206)N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(metilsülfonamido)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 25 207)N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-hidroksipiperidin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 208)N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(6-(2-morfolinoetilamino)pirimidin-4-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 30 209)N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(6-(2-(dimetilamino)etoksi)pirimidin-4-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 210)N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(6-(3-(dietilamino)propilamino)pirimidin-4-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 35 211) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(6-(3-(4-ethylpiperazin-1-il)propilamino)pirimidin-4-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;

- 212)N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-metil-6-(2-morfolinoetilamino)pirimidin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 213)N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-nitrotiyazol-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 5 214)N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-metil-6-(2-morfolinoetilamino)pirimidin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 215)N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(3-(3-(triflorometil)fenil)üreido)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 10 216)N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(3-(etoksikarbonil)tiyoüreido)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 217) 4-amino-N-(2,6-dikloro-3-hidroksi-5-metoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 15 218) 4-amino-N-(2,6-dikloro-3,5-dihidroksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 219) 4-amino-N-(2,6-dikloro-3-(2-(dimetilamino)etoksi)-5-metoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 220)4-(2-amino-5-(4-etilpiperazin-1-il)-6-floro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 221)N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(6-metilbenzo[d]tiyazol-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 20 222)4-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 223)N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(1-(4-metoksibenzil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 224) 4-(2-amino-5-(4-etilpiperazin-1-il)-6-floro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 25 225) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(6-metilbenzo[d]tiyazol-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 226) 4-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 30 227) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(1-(4-metoksibenzil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 228) 4-(1H-indazol-6-ilamino)-N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 229) 4-(1H-indazol-6-ilamino)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 35

- 230) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 231) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 5 232) etil 6-(7-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenilkarbamoil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-1H-indazol-3-karboksilat;
- 236) 4-amino-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetilfenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 237) 4-amino-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksibenzil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 238) 7-((4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenoksi)metil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin;
- 10 239)N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(dimetilamino)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 240) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-metoksifenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 241)N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 15 242) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 243) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-propiyonilpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 20 244)N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-(izopropilkarbamoil)piperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 245) etil 4-(4-(7-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenilkarbamoil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenil)piperazin-1-karboksilat;
- 246) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-morfolinofenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 25 247) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-(morfolinometil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 248) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-metilpiperazin-1-ilamino)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 30 249)4-(4-(1H-imidazol-1-il)fenilamino)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 250) 4-(5-kloropiridin-2-ilamino)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 251) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(piperidin-4-ilamino)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 35

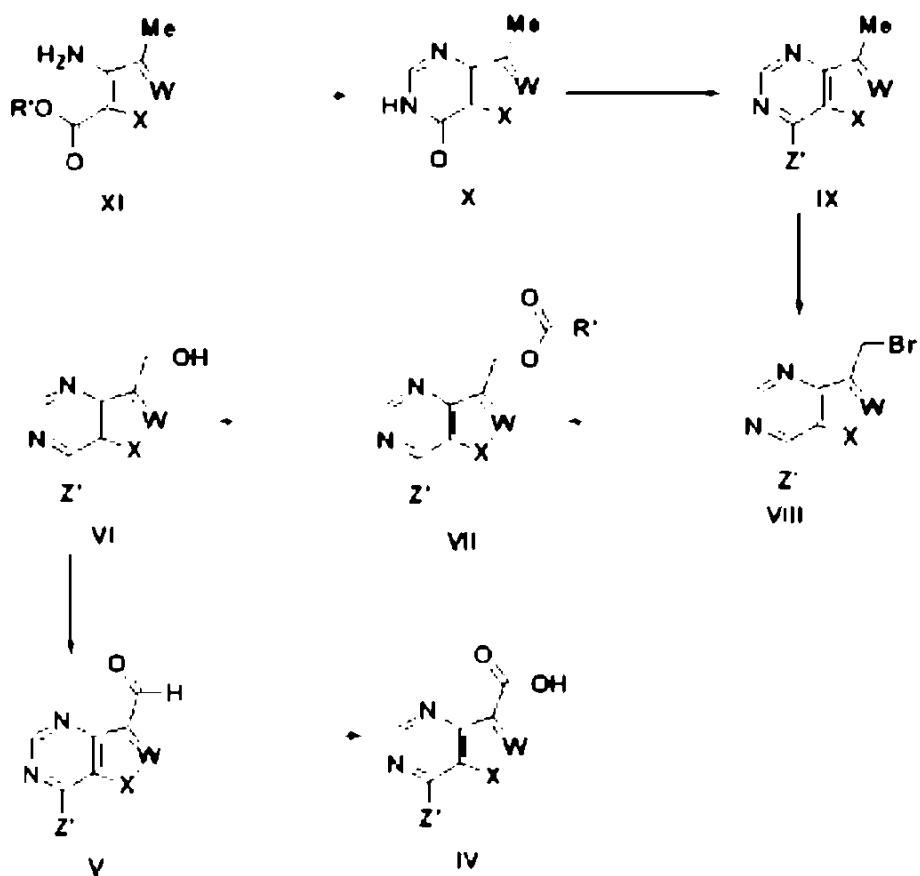
- 252)N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 253)N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 5 254)N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((dietilamino)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 255)N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-(morfolin-4-karbonil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 256) 4-(5-((1H-imidazol-1-il)metil)piridin-2-ilamino)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 10 257) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-(2-morfolino-2-oksoetil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 258)N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((4-metilpiperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 15 259) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((3-(triflorometil)piperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 260)N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((3,5-dimetilmorfolino)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 261) 4-(5-((4-asetilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 20 262) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((4-morfolinopiperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 263)N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((3-oksopiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 25 264)N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-(3-(dietilamino)propilkarbamoil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 265) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((3-(dietilamino)propilamino)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 266) (R)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((3-hidroksipirolidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 30 267)N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-(3-(4-etilpiperazin-1-il)propilkarbamoil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 268)N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-(4-metilpiperazin-1-il)propilkarbamoil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 35 269)N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((3-(4-etilpiperazin-1-

- il)propilamino)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 270)N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-metilpiridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 271)N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((2-(dietilamino)etoksi)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 272) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-((dietilamino)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 273) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(6-((dietilamino)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 274) 4-(5-karbamoilpiridin-2-ilamino)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 275) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((2-metoksietoksi)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 276)N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((3-(dietilamino)propoksi)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 277)N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((2-(piperidin-1-il)etoksi)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 278) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(piridin-4-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 279)N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 280) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(morpholinometil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 281) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-(3-(dietilamino)propoksi)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 282)N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(dietilamino)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 285) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(3-(dietilamino)propoksi)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 286) N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(2,3,4-triflorofenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 287)N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(3-kloro-4-florofenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 288)N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(piperidin-1-ilmetil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;

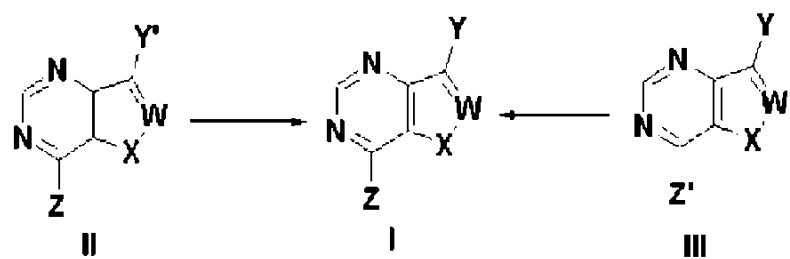
- 289) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(2,3,4-triflorofenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 290) 4-(3-kloro-4-florofenilamino)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 5 291) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(tiyazolidin-3-ilmetil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 292) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(2-(dietilamino)-2-oksoetil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 10 293) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-((2-(dietilamino)etilamino)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 294) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(((2-hidroksietil)(metil)amino)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 295) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-((2-(dietilamino)etoksi)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 15 296) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(dietilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 297) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(piperidin-4-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 20 298) 4-(4-(dietilamino)metil)piridin-2-ilamino)-N-(3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 299) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-(2-(dimetilamino)asetamido)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 300) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(fenetilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 25 301) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(2-hidroksietilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit;
- 302) etil 2-(7-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenilkarbamoil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)asetat;
- 303) 2-(7-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenilkarbamoil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)asetik asit; ve
- 304) N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(2-(fenilamino)etilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit.

Mevcut bulusun formül (I)'in bileşiği, örneğin Reaksiyon şemasıda (I) veya (II) gösterilen prosedür ile hazırlanabilmektedir:

[Reaksiyon şemas I]



[Reaksiyon Şemas II]



5

burada,

R', hidrojen veya C₁₋₆ alkildir;

Y', -CHCR²R³, -CCR³, -C(O)OH veya -C(O)OR³'tür;

10 Z', halojen, -OR⁵, -SR⁵, -S(O)R⁵ veya -S(O)₂R⁵'dir; ve

R², R³, R⁴, R⁵, W, X, Y ve Z, yukarıda belirtilen anlamlara sahiptir. formül (X)'in bir bileşğini oluşturmak üzere bir yüksek sıcaklıkta (örn. 200°C) formamid ile yoğunlaşma reaksiyonu, bundan sonra formül (IX)'in bir bileşğini oluşturmak üzere tionilklorür ve fosforlu oksiklorür gibi bir inorganik halojen bileşiği ile bir reaksiyon.

Daha sonrasında, formül (IX)'ın bir bileşiği, bir brom grubuna sahip olan bir formül (VIII) bileşliğini oluşturmak üzere bir brominasyon reaktifi ile bir reaksiyona tabi tutulmaktadır. Brominasyon reaktifi tercihen N-bromosüksinimid (NBS) veya brom (Br_2) olabilmektedir.

- 5 Formülün bir bileşiği (VII), formül (VIII)'ın bileşğini, bir katalizör mevcudiyetinde bir organik asit metal bileşiği ile bir reaksiyona tabi tutarak hazırlanabilmektedir. Organik asit metal bileşliğinin temsili örnekleri, sodyum asetat ve potasyum asetat ve bunlar bir karışım ve katalizörün, potasyum iyodürün, tetra-n-butilamonyum iyodürü (TBAI) ve bunlar bir karışım olarak elde edilebilmektedir.

10

Formülün bir bileşiği (VI), bir asil grubu buradan çökmek üzere formülün (VII) bileşğini, bir sulu baza (örn. sodyum hidroksit) ekleyerek hazırlanabilmektedir. Bu şekilde elde edilen formül (VI)'nın bileşiği, formül (V)'nin bir bileşğini oluşturan, formül (IV)'nin bir bileşğini hazırlamak üzere bir diğer oksidan ile bir reaksiyona aralıksız olarak tabi tutulan bir aldehid grubu ile bir alkol grubunu ikame etmek üzere bir oksidan ile bir reaksiyona tabi tutulmaktadır. Formül (V)'nin bileşliğinin formasyonu için kullanılan oksidan tercihen manganez oksittir ve formül (IV)'nin bileşliğinin formasyonu için kullanılan oksidan tercihen sodyum klorürdür.

15

Reaksiyon Şemasında (II), mevcut bulusun formül (I)'ın bir bileşiği, formül (II)'nin bir bileşiği, bir yoğunlaşma maddesi ile bir yoğunlaşma reaksiyonuna veya bir katalizör olarak bir

metalik bileşik kullanarak bir birleştirici reaksiyona (örn. Suzuki birleştirme reaksiyonu) tabi tutularak; veya formül (III)'ün bileşiği, bir metalik katalizör ile veya metalik katalizör olmadan

bir solventten bir amin grubunu içeren bileşik ile bir nükleofilik aril ikame reaksiyonuna tabi

25 tutularak hazırlanmaktadır. Yoğunlaşma maddesi tercihen 1-etyl-3-(3-dimetilaminopropil)-

karbodiimid (EDC) veya 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil evropiyum hekzaflorofosfat metanamonyum (HATU) olabilmektedir ve N-hidroksibenzotriazol (HOEt), N-

N-dimetilaminopiridin (DMAP) ve benzerleri ile bir organik solventte (örn. tetrahidrofuran, dioksan veya N, N-dimetilformamid) kullanılmaktadır. Birleştirici reaksiyon ve ikame

30 reaksiyonunda bir katalizör olarak kullanılan metalik bileşik tercihen Pd/C , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$,

Pd(OAc)_2 , $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{dppt})_2\text{Cl}_2$ veya $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ olabilmektedir. Metalik bileşik, Ksantfos (CAS No.: 161265-03-8), Davephos (CAS No.: 213697-53-1), Johnphos (CAS No.: 224311-51-7), Ks-fos (CAS No.: 564483-18-7), tert-bütil Ks-fos (CAS No.: 564483-19-8) ve bunlar bir

karışımı gibi bir ligandla kombinasyon halinde veya bir alkali metalin veya bir alcalin toprak

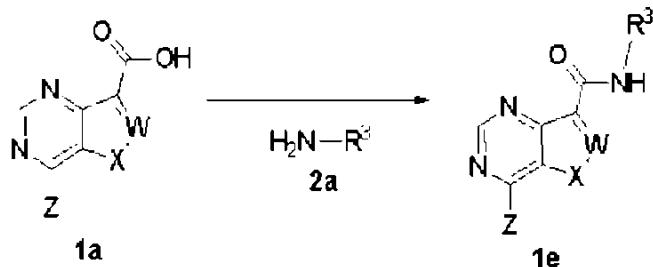
35 metalin (örn. K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_3PO_4 , NaOt-Bü , KOt-Bü) karbonat, sülfat, fosfat ve

alkoksidi ve bunlarla bir karışım gibi bir baz ile kombinasyon halinde kullanılabilmektedir. Bu reaksiyonda kullanılış için uygun, tetrahidrofuran, dioksan, N, N-dimetilformamid, N, N-dimetilsülfoksit, 2-bütanol veya organik solvent ve suyun bir karışım içeren bir organik solvent olabilmektedir. Reaksiyon sıcaklığında sıcaklığı ve 200°C , tercihen 80°C 5 ve 150°C aralığında olabilmektedir.

Mevcut bulusun bir yapılandırmada, formül (1a)'nın bir bileşiği, Reaksiyon Şeması (III) gösterildiği üzere, formül (1e)'nin bir bileşğini hazırlamak üzere formül (2a)'nın bir bileşiği ile bir reaksiyona tabi tutulmaktadır.

10

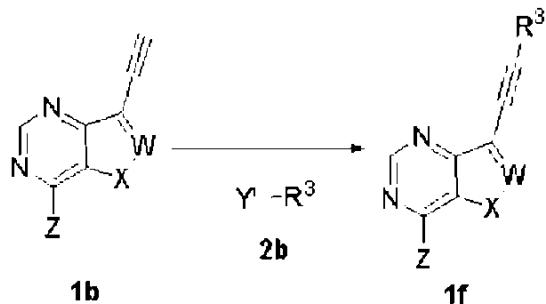
[Reaksiyon Şeması (III)]



burada **W**, **X**, **Z** ve **R**³, yukarıda tarif edildiği gibi aynı anlamlara sahiptir.

15 Mevcut bulusun bir diğer yapılandırmada, formül (1b)'nın bir bileşiği, Reaksiyon Şeması (IV) gösterildiği üzere, formül (1f)'nın bir bileşğini hazırlamak üzere formül (2b)'nın bir bileşiği ile bir reaksiyona tabi tutulmaktadır.

[Reaksiyon şeması (IV)]



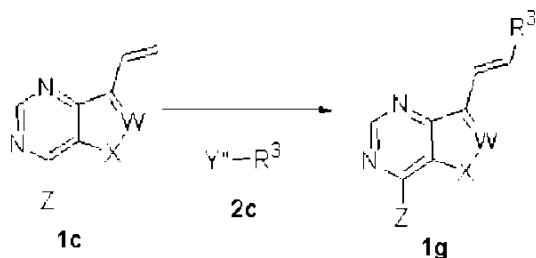
20

burada **W**, **X**, **Z** ve **R**³, yukarıda tarif edildiği gibi aynı anlamlara sahiptir; ve **Y'**, halojendir.

Mevcut bulusun bir diğer yapılandırmada, formül (1c)'nın bir bileşiği, Reaksiyon Şeması (V) gösterildiği üzere, formül (1g)'nın bir bileşğini hazırlamak üzere formül (2c)' bir bileşiği

ile bir reaksiyona tabi tutulmaktadır.

[Reaksiyon şeması(V)]

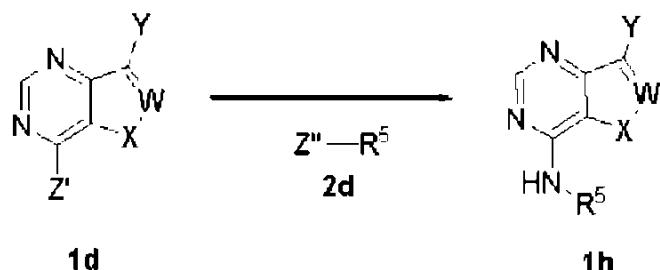


5

burada W, X, Z ve R³, yukarıda tarif edildiği gibi aynı anlamlara sahiptir; ve Y'', halojendir.

Mevcut bulusun bir diğer yapılandırmada, formül (1d)'nin bir bileşiği, Reaksiyon Şemasıda (VI) gösterildiği üzere, formül (1h)'nin bir bileşliğini hazırlamak üzere formül 10 (2d)'nin bir bileşiği ile bir reaksiyona tabi tutulmaktadır.

[Reaksiyon şeması(VI)]



15 burada W, X, Z ve R⁵, yukarıda tarif edildiği gibi aynı anlamlara sahiptir; ve Z', halojen olduğunda, Z'', NH₂ olmaktadır ve Z', NH₂ olduğunda, Z'', halojendir.

Formüllerin ((1a) ila (1d)) bileşikleri, mevcut bulusun bisiklik heteroaril türevinin preparasyonunda bir önemli ara olarak katkıda bulunmaktadır.

20

Bir yapılandırmada, bulusun bileşikleri, bir proteinin aşırı ekspresyonu ile induklenen bir anomal hücre büyümeye bozukluğunun önlenmesinde veya tedavisinde kullanıma yönelikdir.

Ek olarak, mevcut bulus, bir aktif içerik maddesi olarak yenilikçi bileşiği içeren bir protein 25 kinazın aşırı ekspresyonu ile induklenen bir anomal hücre büyümeye bozukluğunun

önlenmesine veya tedavisine yönelik bir farmasötik bileşimi sağlamaktadır.

Dahaşamed mevcut buluş, bir protein kinazın aşırı ekspresyonu ile induklenen bir anormal hücre büyümeye bozukluğunun önlenmesine veya tedavisine yönelik, bunlara ihtiyaçlı olan bir

5 memeliye yenilikçi bileşliğin uygulanması içeren bir yöntemi sağlamaktadır.

Protein kinaz, ALK, AMPK, Aurora A, Aurora B, Aurora C, Axl, Blk, Bmx, BTK, CaMK, CDK2/siklinE, CDK5/p25, CHK1, CK2, c-RAF, DMPK, EGFR1, Her2, Her4, EphA1, EphB1, FAK, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt-1, Flt-3, Flt-4, Fms, Fyn, GSK3beta, HIPK1, IKKbeta,

10 IGFR-1R, IR, Itk, JAK2, JAK3, KDR, Kit, Lck, Lyn, MAPK1, MAPKAP-K2, MEK1, Met, MKK6, MLCK, NEK2, p70S6K, PAK2, PDGFR alfa, PDGFR beta, PDK1, Pim-1, PKA, PKBalfa, PKCalfa, PIk1, Ret, ROCK-I, Rsk1, SAPK2a, SGK, Src, Syk, Tie-2, Tec, Trk veya ZAP-70 olabilmektedir. Mevcut bulusun farmasötik bileşimi, yukarıda bahsi geçen protein kinazlara karşı gelişmiş bir inhibitör aktivitesi sergilemektedir.

15

Anormal hücre büyümeye bozukluğu, mide kanseri, akciğer kanseri, karaciğer kanseri, kalp bağırsak kanseri, ince bağırsak kanseri, pankreas kanseri, beyin kanseri, kemik kanseri, melanom, meme kanseri, sklerozan adenoz, uterin karsinom, rahim ağzı kanseri, baş ve boyun kanseri, özofagus kanseri, tiroid kanseri, paratiroid kanseri, böbrek kanseri, sarkom, 20 prostatik karsinom, üretral kanser, mesane kanseri, lösemi, multipl miyelom, kan kanseri, lenfoma, fibroadenoma, iltihaplanma, diyabet, obezite, sedef hastalığı, romatoid artrit, anjiyom, akut veya kronik nefrotüloz, koroner arter restenozu, otoimmün hastalıklar, astım, nörodejeneratif hastalıklar, kronik enfeksiyon veya kan damarı ayrılmış ile induklenen oküler hastalıklar olabilmektedir.

25

Yenilikçi bileşik, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen bir diğer ilaç ile kombinasyon halinde uygulanabilmektedir veya kompleks formda formüle edilebilmektedir: hücre sinyal iletim inhibitörleri, mitoz inhibitörleri, alkilleyici maddeler, antimetabolitler, antibiyotikler, büyümeye faktörü inhibitörleri, hücre siklusu inhibitörleri, topoizomeraz inhibitörleri, biyolojik reaksiyon 30 değiştiriciler, antihormonal ajanlar, antiandrojen, hücre farklılaşm/proliferasyon/sağkalma inhibitörleri, apoptoz inhibitörleri, inflamasyon inhibitörleri, ve P-glikoprotein inhibitörleri.

Bir insana (yaklaşık olarak 70 kg vücut ağırlığına sahiptir) uygulamak için yenilikçi farmasötik bileşimin önerilen günlük bir dozu, 0.01 mg/gün ve 1,000 mg/gün olabilmektedir. Yenilikçi 35 farmasötik bileşim, günlük tek bir dozda veya bölünmüş dozlar halinde uygulanabilmektedir.

Günlük dozun, tedavi edilecek deneğin koşulu, yaş, vücut ağırlığı ve cinsiyeti, uygulama yolu ve hastalık şiddeti dahil olmak üzere çeşitli ilgili faktörlerin İşg̃̄nda belirlenmesi gerektiği anlaşılımaktadır ve bu sebepten ötürü, yukarıda önerilen dozaj, mevcut buluşun kapsamı herhangi bir şekilde kısıtlayıcı olarak anlaşılınamazdır.

5

Ayrıca, yenilikçi farmasötik bileşim, formül (I)'ın bisiklik heteroaril türevini, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu, solvatı veya bir aktif içerik maddesi olarak hidratıçermektedir. Oral uygulama veya parenteral uygulamaya yönelik tabletlerin, kapsüllerin, yassıhaplar, sulu çözeltilerin veya süspansiyonları formunda herhangi bir geleneksel yönteme göre bir 10 farmasötik olarak kabul edilebilir taşyıcı, adjuvan veya eksipiyan ile formüle edilebilmektedir.

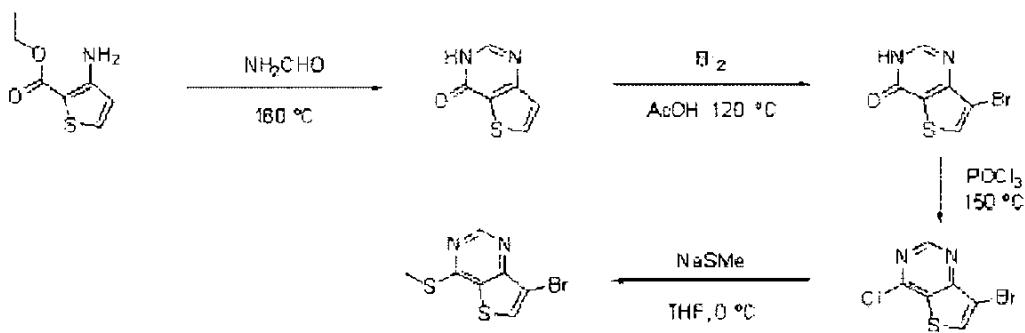
Mevcut buluşun farmasötik bileşiminde kullanılan eksipiyan, bir tatlandırmacı madde, bir bağlayıcı, bir çözücü, bir çözücü adjuvan, bir sıvılaştırıcı madde, bir emülgatör, bir izotonik madde, bir adsorpsiyon maddesi, bir çözücü madde, bir antioksidan, bir koruyucu, bir 15 kayganlaştırıcı, bir dolgu maddesi, bir temizleyici ve benzerini içermektedir. Eksipiyan temsili örnekleri, laktoz, dekstroz, sukroz, mannitol, sorbitol, selüloz, glisin, silika, talk, stearik asit, sterin, magnezyum stearat, magnezyum alüminyum silikat, nişasta, jelatin, kitre zamk aljinik asit, sodyum aljinat, metilselüloz, sodyum karboksimetil, agar, su, etanol, polietilen glikol, polivinilpirrolidon, sodyum klorür, potasyum klorür, portakal esansı, çilek esansı, 20 vanilya kavramı ve bunları bir karışım oluşturmaktedir.

Mevcut buluşun enjekte edilebilir bileşiminde kullanılan taşyıcı temsili örnekleri, distile su, bir tuzu su çözeltisi, bir glikoz çözeltisi, bir glikoz benzeri çözelti, alkol, glikol eter (örneğin polietilen glikol 400), yağ, yağ asidi, yağ asidi esteri, gliserit, bir yüzey aktif cismi, bir süspansiyon maddesi, bir emülgatör ve bunları bir karışım oluşturmaktedir.

Aşağıdaki örneklerin, kapsamı kısıtlamaksızın mevcut buluşu daha fazla göstermesi amaçlanmaktadır.

30 Preparasyon Örneğinin (1) bileşiği, Reaksiyon şemasında (1) gösterildiği gibi sentezlenmiştir:

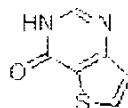
[Reaksiyon şeması]



Preparasyon Örneği 1

a. Tiyeno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-on

5

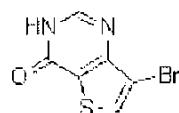


Metil-3-aminotiyofen-2-karboksilat (15g, 98.57mmol) formamit(50mL) içinde çözündürülür ve 180°C'de 5 saat boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımında sıcaklığında 2 saat boyunca 10 tekrar karıştırılır. Elde edilen nihai çözelti filtre edilir ve böylece nihai bileşik katı olarak elde edilir.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.48 (br, 1H), 8.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H).

15

b. 7-Bromotiyeno [3,2-d] pirimidin-4(3H)-on

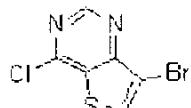


Tiyeno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-on(4.9g) asetik asit(20mL) içinde çözündürülür, ve 20 bromin(5mL) buna ilave edilir. Reaksiyon karışım kapalı bir reaktör içinde 120°C'de 10 saat boyunca, ve ardından oda sıcaklığında soğutulur. Elde edilen nihai çözelti azaltılmış basınç altında buharlaştırılarak sağlanır ve böylece asetik asit çıkarılır. Elde edilen nihai çözelti buzlu su içine dökülür, filtre edilir ve kurutulur ve böylece nihai bileşik katı olarak elde edilir. Elde edilen nihai bileşik bir sonraki reaksiyonda saflaştırılmaya gerek kalmadan kullanılır.

25

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.75 (brs, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24 (s, 1H).

c. 7-Bromo-4-klorotiyeno[3,2-d]pirimidin



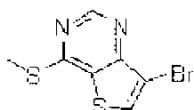
5

7-Bromotiyeno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-on(5.9g) POCl₃(20mL) içinde çözündürülür, 150°C'de 3 saat boyunca karıştırılır ve ardından oda sıcaklığında soğutulur. Elde edilen nihai çözelti azaltılış basıncı altında buharlaştırılarak sağlanır ve böylece POCl₃ çıkıştır. Elde edilen nihai çözelti buzlu su içine dökülür ve filtre edilir. Bu şekilde ayrılmış olan katı doymuş NaHCO₃ çözeltisi ile yıkandırılarak nitrojen gazlızzerinde kurutulur ve böylece nihai bileşik katı olarak elde edilir.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (s, 1H), 8.79 (s, 1H).

15

d. 7-Bromo-4-(metiltiyo)tiyeno [3,2-d] pirimidin



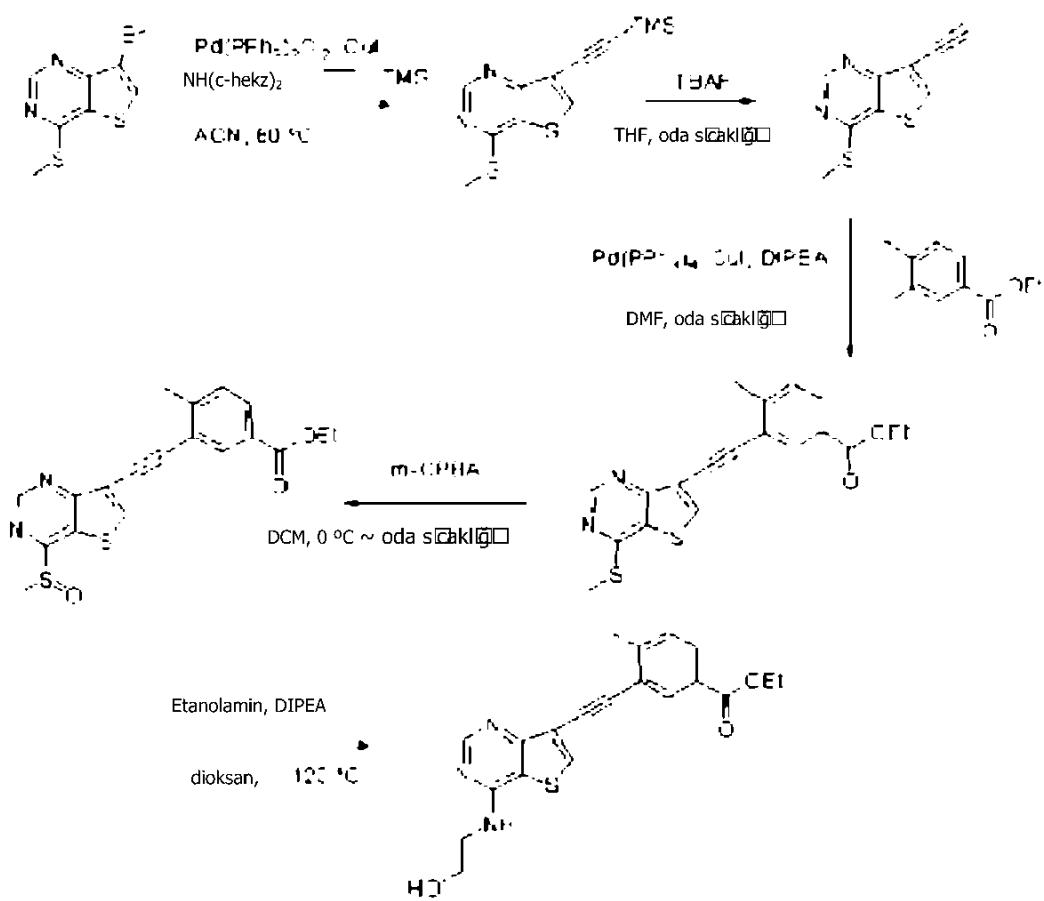
20 7-Bromo-4-klorotiyeno[3,2-d]pirimidin(2g, 8.07mmol) THF(27mL) içinde çözündürülür ve sodyum metanetiolat (650mg, 9.28mmol) buna 0°C'de ilave edilir, ve bu 15 saat boyunca karıştırılır. Elde edilen nihai çözeltiye, buzlu su ilave edilir, bu işlemin ardından filtreleme yapılır. Bu şekilde ayrılmış olan katı nitrojen gazlızzerinde kurutulur ve böylece nihai bileşik katı olarak elde edilir. Elde edilen nihai bileşik bir sonraki reaksiyonda saflaştırılmaya gerek 25 kalmadan kullanılır.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.09(s, 1H), 8.57(s, 1H), 2.76(s, 3H).

Örnek 1'in bileşiği, Reaksiyon Şemasıda (2) gösterildiği gibi sentezlenmiştir:

30

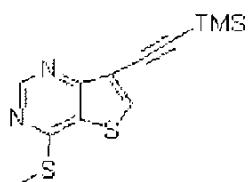
[Reaksiyon Şeması]



Örnek 1

5

a.4-(Metiltiyo)-7-((trimetilsilikil)etinil)tiyeno[3,2-d]pirimidin



- 10 Preparasyon Örneği 1'in adı d'sinde hazırlanan 7-Bromo-4-(metiltiyo)tiyeno[3,2-d]pirimidin(3g, 11.49mmol) asetonitril(30mL) içinde çözündürülür. Bis(trifenilfosfin)palladyum(II) diklorür(204mg, 0.29mmol), bakır(I) iyodür(76mg, 0.40mmol), disiklohekzilamin(2.5mL, 12.64 mmol) ve etiniltrimetilsilan(3.2mL, 22.98mmol) buraya ilave edilir. Reaksiyon karışımı 15 dakika boyunca bir nitrojen gazı akış altında tutulur, 14 saat 15 boyunca 80°C'de karıştırılıp oda sıcaklığında soğutulur, ve diatomit ped ile filtre edilir, ve bu

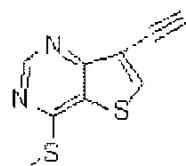
5 etil asetat (50mL) ile yıkandırılır. Filtrat tuzlu su çözeltisi ile yıkandırılır magnezyum sülfat üzerinde kurutulur, ve konsantre edilir. Elde edilen konsantre silika jel kromatografi vasıtasyyla saflaştırılır (etyl asetat/hekzan = 1/9 ~ 2/8) ve böylece nihai bileşik (2.1g, %65 verim) sarı katı olarak elde edilir.

10

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.05 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 0.30 (s, 9H), MS m/z: 279.34 [M+1].

b. 7-Etinil-4-(metiltiyo)tiyeno[3,2-d]pirimidin

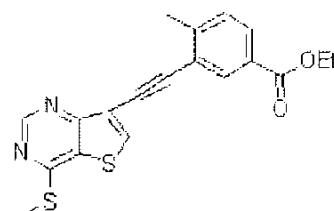
15



20 4-(Metiltiyo)-7-((trimetilsilik)etinil)tiyeno [3 ,2-d]pirimidin (500mg, 1.8mmol) THF(5 mL) içinde çözündürülür ve bir tetrabütilamonyum florür çözeltisi(3.6mL, 3.6mmol) buna ilave edilir. Reaksiyon karışımında sıcaklığından 30 dakika boyunca karıştırılır ve konsantre edilir. Elde edilen konsantre silika jel kromatografi vasıtasyyla saflaştırılır (etyl asetat/hekzan = 2/8 ~3/7) ve böylece nihai bileşik(340mg, %91 verim) sarı katı olarak elde edilir.

25 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.07 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 3.44(s, 1H), 2.88 (s, 3H), MS m/z: 207.23 [M+1].

c. Etil 4-metil-3-((4-(metiltiyo)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etinil)benzoat

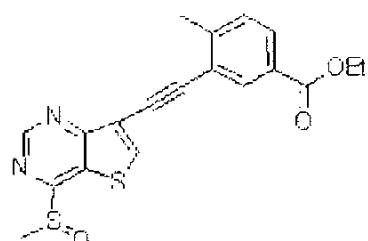


25 7-Etinil-4-(metiltiyo)tiyeno[3,2-d]pirimidin(850mg, 4.12mmol) N,N-dimetilformamit (9mL) içinde çözündürülür. Etil 3-iyodo-4-metilbenzoat(902mg, 4.12mmol), Pd(PPh₃)₄(242mg, 0.21mmol), bakır(I) iyodür (59mg, 0.31mmol) ve diizopropiletilamin (1.0mL, 6.18mmol) sırasıyla buna ilave edilir. Reaksiyon karışımında sıcaklığından 16 saat boyunca karıştırılır,

diatomit ped ile filtre edilir, ve konsantre edilir. Elde edilen konsantre silika jel kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (etil asetat/hekzan = 1/9 ~ 2/8) ve böylece nihai bileşik (1.1g, %72 verim) sarkan olarak elde edilir.

- 5 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.11(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.90(d, 1H), 7.52(d, 1H),
4.33(q, 2H), 2.78(s, 3H), 2.61(s, 3H), 1.34(t, 3H); MS m/z [M+1] 369.44.

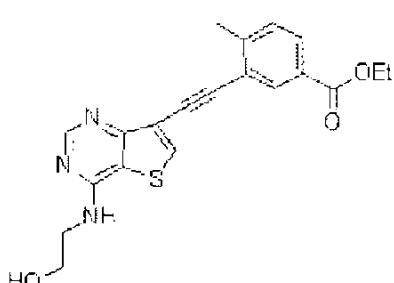
d. Etil 4-metil-3-((4-(metilsülfenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etinil)benzoat



10 Etil 4-metil-3-((4-(metiltiyo)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etinil)benzoat(440mg, 1.19mmol) diklorometan(6mL) içinde çözündürülür, ve mCPBA(616mg, 3.57mmol) buna 0°C'de ilave edilir. Reaksiyon karıştırılarak 0°C'de 30 dakika boyunca karıştırılır ve diklorometan(20mL) buna ilave edilir, ve bu, bir doymuş sodyum hidrojen karbonat çözeltisi ile üç kez yıkandır. Elde edilen nihai çözelti magnezyum sülfat üzerinde kurutulur, ve azaltılış basıncı altında konsantre edilir ve böylece nihai bileşik elde edilir.

15 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.58(s, 1H), 9.13(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.94(d, 1H), 7.70(d, 1H),
4.33(q, 2H), 3.54(s, 3H), 2.63(s, 3H)), 1.34(t, 3H); MS m/z [M+1] 385.50.

20 **e. Etil 3-((4-(2-hidroksietilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etinil)-4-metilbenzoat**



25 Etil 4-metil-3-((4-(metilsülfenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etinil)benzoat(50mg, 0.13mmol) dioksan(1mL) içinde çözündürülür, ve etanol amin(40 μL , 0.65mmol) ve

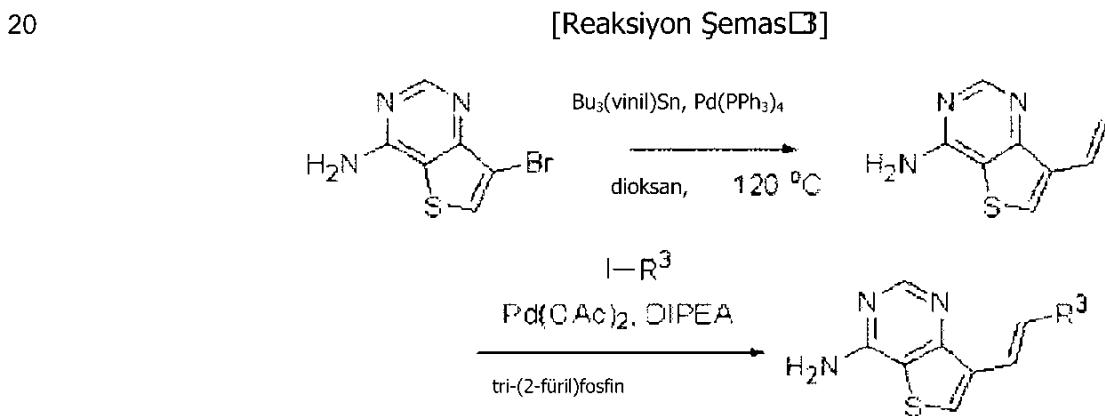
diizopropiletilamin(0.1mL, 0.65mmol) sırasıyla buna ilave edilir. Reaksiyon karışımı 20°C'de 8 saat boyunca karıştırılır ve oda sıcaklığında soğutulur. Su (20mL) ve etil asetat(5mL) buraya ilave edilir, ve bu etil asetat ile ekstrakte edilir. Bu şekilde elde edilen organik katman tuzlu su çözeltisi ile yükseltile magnezyum sülfat üzerinde kurutulur, ve azaltılış basıncı altında 5 konsantre edilir. Elde edilen nihai çözelti silika jel kromatografi vasıtasıyla saflaştırılmış (etyl asetat/hekzan = 2/8 ~ 4/6) ve böylece nihai bileşik (32mg, %65 verim) sarı katı olarak elde edilir.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.52 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 10 7.89(dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 4.32 (q, 2H), 3.58 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 1.32 (t, 3H); MS m/z [M+1] 382.59.

Örnekler 2 ile 10

15 Örnek 1'in adımları ile e'ye ait prosedürler, ilgili nihai bileşiklerinin elde edilmesi için karşılık gelen başlangıç malzemelerinin her biri kullanılarak tekrar edilmiştir (Tablo 1).

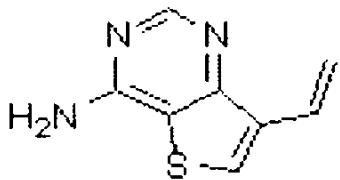
Örnekler 11 ile 76'ının bileşikleri, Reaksiyon Şeması'te gösterildiği gibi sentezlenmiştir:



burada, R³, formül (I)'de tanımlanan anlama sahiptir.

25 Örnek 11

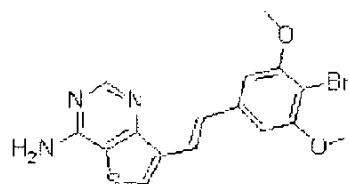
a. 7-Viniltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin



Preparasyon Örneği 1'e ait adı d'de hazırlanan bileşigi Örnek 1'in adı c ve d'sinin prosedürlerine tabi tutarak hazırlanan 7-Bromotiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin(2.4g, 5 10.43mmol) 20 dakika boyunca bir nitrojen gaz akışında tutulan dioksan (30 mL) içinde çözündürmüştür. $Pd(PPh_3)_4$ (723mg, 0.63mmol) ve tribütilvinil tin(3.35mL, 11.5mmol) buraya ilave edilir, $120^\circ C$ 'de 7 saat boyunca karıştırılır ve oda sıcaklığında soğutulur. Sulu %10 potasyum florür çözeltisi (30mL) reaksiyon karışımına ilave edilir ve 2 saat boyunca karıştırılır. Elde edilen nihai çözelti diatomit ped ile filtre edilir, ve bu etil asetat ile yıkandır. 10 Sulu katman etil asetat ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik katmanlar magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve konsantre edilir. Elde edilen konsantre silika jel kromatografi vasfasıyla saflaştırılır(DCM/MeOH = 95/5) ve böylece nihai bileşik sarıkat olarak elde edilir.

15 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.36 (d, 1H), 5.38 (d, 1H).

b. 7-(4-Bromo-3,5-dimetoksistiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin



20 7-Viniltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin(94mg, 0.53mmol), 2-bromo-5-iyot-1,3-dimetoksibenzen (200mg, 0.58mmol), $Pd(OAc)_2$ (7.1mg, 0.032mmol), tri-(2-füril)fosfin(11mg, 0.048mmol) ve diizopropilamin(0.207mL, 1.17mmol) burada N,N-dimetilformamit(3mL) içinde çözündürülür, ve $120^\circ C$ 'de 18 saat boyunca karıştırılır. Su ve etil asetat buraya ilave edilir, ve bu etil asetat ile ekstrakte edilir. Bu şekilde elde edilen organik katman ile yıkandırıltır. 25 magnezyum sülfat üzerinde kurutulur, ve azaltılmış basınç altında konsantre edilir. Elde edilen nihai çözelti silika jel kromatografi vasfasıyla saflaştırılır (DCM:MeOH = 20:1) ve böylece nihai bileşik beyaz kat olarak elde edilir.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.48(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.91(d, 1H), 7.48(s, 2H), 7.45(d, 1H), 6.93(s, 2H), 3.90(s, 6H); MS m/z [M+1] 392.01, 393.99.

Örnekler 12 ila 76

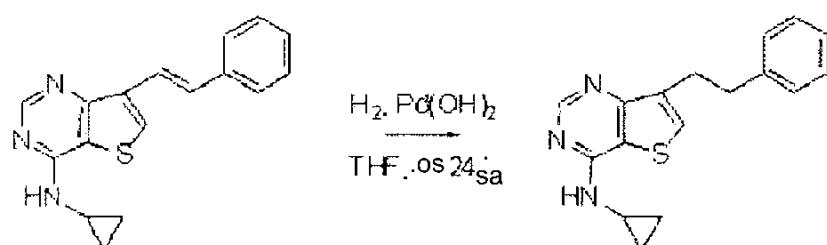
5

Örnek 11'in adı b'sinin prosedürü ilgili nihai bileşiklerini elde etmek üzere karşılık gelen başlangıç malzemelerinin her birinin kullanımla tekrar edilmiştir (Tablo 1).

Örnek 77'nin bileşiği Reaksiyon Şeması 4'te gösterildiği gibi sentezlenmiştir.

10

[Reaksiyon Şeması 4]



Örnek 77 : 7-Fenetiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin

15 Örnek 31'de hazırlanan (E)-N-siklopropil-7-stiriltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin(20mg, 0.068mmol) ve $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20mg) THF (2mL)'de çözünür ve oda sıcaklığında 1 atmosferik basıncıta hidrojen gazı altında 24 saat boyunca karıştırılır. Elde edilen nihai çözelti diatomit ped ile filtre edilir, ve bu azaltılmış basıncı altında konsantr edilir ve böylece nihai bileşik elde edilir.

20

MS m/z [M+1] 256.22.

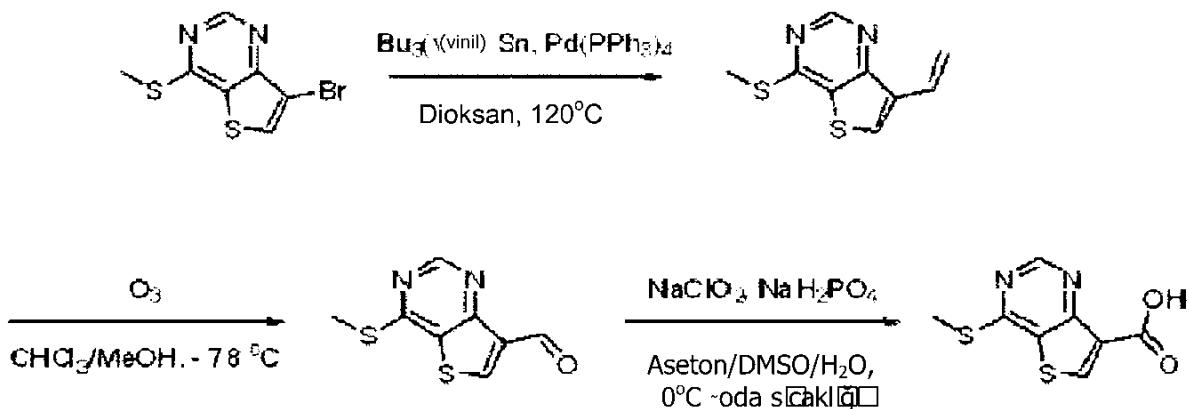
Örnekler 78 ila 104

25 Örnek 77'nin prosedürü Örnekler 11 ila 76'da hazırlanan bileşiklerin her biri ilgili nihai bileşikleri elde etmek üzere bir başlangıç malzemesi olarak kullanılarak tekrar edilir.

Örnek 105'in bileşiği Reaksiyon Şeması 5'te gösterildiği gibi sentezlenmiştir.

30

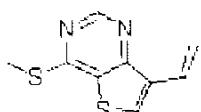
[Reaksiyon Şeması 5]



Örnek 105

a.4-(Metiltiyo)-7-viniltiyeno[3,2-d]pirimidin

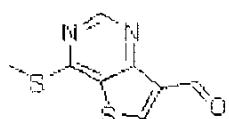
5



Preperasyon Örneği 1'in adı d'sinde hazırlanan 7-Bromo-4-(metiltiyo)tiyeno[3,2-d]pirimidin(500mg, 1.92mmol) ve Pd(PPh_3)₄(138mg, 0.12mmol) dioksanda(6.5mL) çözündürülür. Tribütilvinil tin(1.62mL, 2.11mmol) buna ilave edilir, 120°C'de 2.5 saat boyunca karıştırılır ve oda sıcaklığında soğutulur. Sulu %10 potasyum florür çözeltisi reaksiyon karışımına ilave edilir ve oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırılır. Elde edilen nihai çözelti diatomit ped ile filtre edilir, ve bu etil asetat ile yıkandır. Sulu katman etil asetat diklorometan ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su çözeltisi ile yıkandır. magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılış basıncı altında konsantre edilir. Elde edilen konsantre silika jel kromatografi vasıtasyla saflaştırılır(etyl asetat/hekzan = 5/95) ve böylece nihai bileşik sarkatılarak elde edilir.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.05(s, 1H), 8.40(s, 1H), 7.02(dd, 1H), 6.45(d, 1H), 5.49(d, 1H), 2.74(s, 3H).

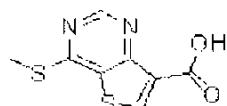
b. 4-(Metiltiyo)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karbaldehit



4-(metiltiyo)-7-viniliyeno[3,2-d]pirimidin(350mg, 1.68mmol) CHCl₃/MeOH(2mL/2mL) içinde çözündürülür, ve -78°C'ye soğutulur. Reaksiyon karışımı 20 dakika boyunca ozon atmosferi altında muhafaza edilir ve ayrılmış nitrjen atmosferi altında 5 dakika muhafaza edilir, ve bu oda sıcaklığında soğutulur. Dimetil sülfit (0.37mL, 5.04mmol) buna ilave edilir, ve bu azaltılmış basıncı altında konsantre edilir. Elde edilen konsantre dietil eter ile katlanır. Elde edilen nihai katkı filtre edilir ve nitrojen altında kurutulur ve böylece nihai bileşik elde edilir.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.30(s, 1H), 9.21(s, 1H), 9.13(s, 1H), 2.77(s, 3H).

10 **c. 4-(Metiltiyo)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksilik asit**



Sulu çözelti (2mL) NaH₂PO₄·2H₂O(513mg, 3.29mmol) 4-(metiltiyo)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karbaldehit(300mg, 1.68mmol) çözeltisine (aseton:dimetil sülfoksit = 1:1, 6 mL) 0°C'de ilave edilir. Sulu çözelti (2mL) of NaClO₂(194mg, 2.15mmol) buna 0°C'de ilave edilir, ve oda sıcaklığında 2 saat boyunca karıştırılır. Su(10mL) reaksiyon çözeltisine ilave edilir ve oda sıcaklığında 2 saat boyunca karıştırılır. Elde edilen nihai katkı filtre edilir, su ile yıkandır ve kurutulur ve böylece nihai bileşik beyaz katı olarak elde edilir.

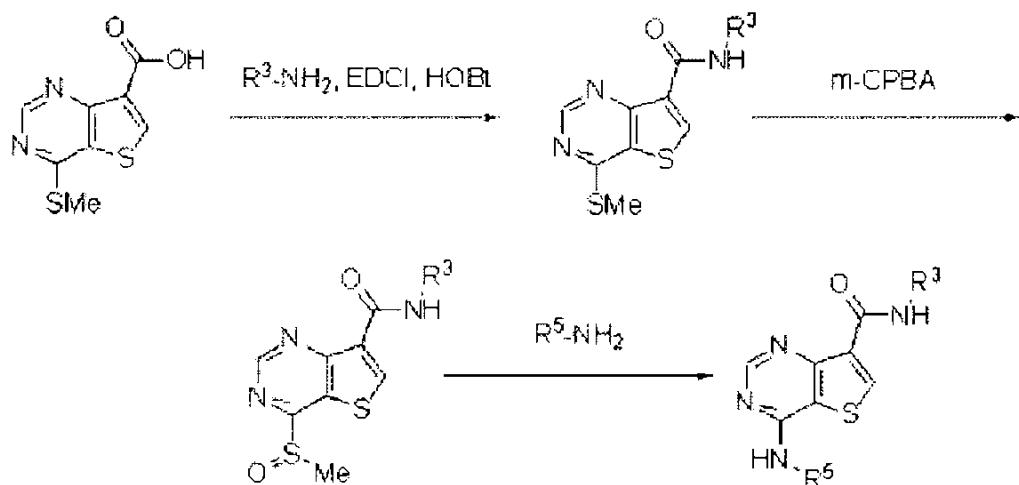
20

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.98(s, 1H), 8.49(s, 1H), 2.72(s, 1H).

Örnek 106'nın bileşiği Reaksiyon Şeması'da gösterildiği gibi sentezlenir:

25

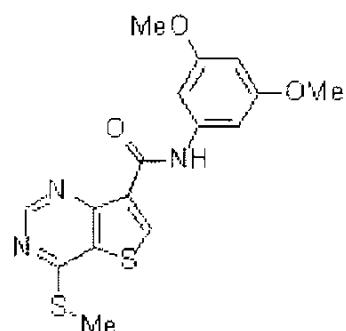
[Reaksiyon Şeması]



burada, R^3 ve R^5 formül (I)'de açılanla aynı anlama sahiptir.

5 Örnek 106

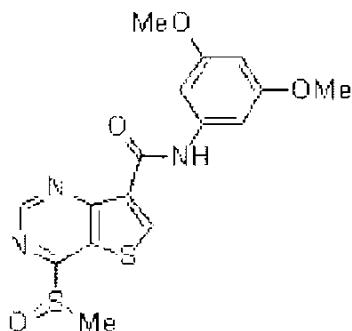
a. N-(3,5-dimetoksifenil)-4-(metiltiyo)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit



- 10 Örnek 15'in adı c'sinde hazırlanan 4-(Metiltiyo)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksilik asit (15mg, 0.065mmol), 3,5-dimetoksianilin (10mg, 0.065mmol) ve HOBr(N-hidroksibenzotriazol, 8.8mg, 0.065mmol) asetonitril (2mL)'nin içinde çözündürülür. EDCI(37mg, 0.20mmol) buna oda sıcaklığında ilave edilir. 15 saat sonra, su reaksiyon karışımına ilave edilir ve böylece reaksiyon sonlandırılır ve bu oda sıcaklığında 2 saat 15 boyunca karıştırılır ve filtre edilir. Filtrat su ile yıkandı ve kurutulur ve böylece nihai bileşik elde edilir.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.31(s, 1H), 9.22(s, 1H), 9.09(s, 1H), 7.00(s, 2H), 6.32(s, 1H), 3.76(s, 6H), 2.80(s, 3H).

b. N-(3,5-dimetoksifenil)-4-(metilsülfenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit



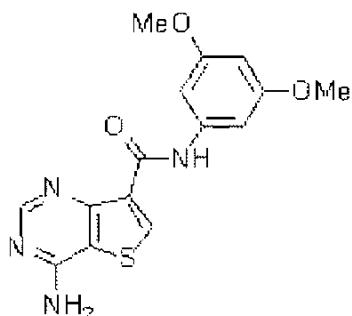
N-(3,5-dimetoksifenil)-4-(metiltiyo)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit(10mg, 2.77mmol) 5 diklorometan (1mL) içinde çözündürülür, ve m-CPBA(4.77mg, 2.77mmol) buna 0°C'de ilave edilir. 3 saat sonra, reaksiyon karışımı ve sulu sodyum bikarbonat çözeltisi karıştırılır ve bu diklorometan ile ekstrakte edilir. Bu şekilde elde edilen organik katman magnezyum sülfat üzerinde kurutulur, filtre edilir, ve azaltılmış basınç altında konsantre edilir ve böylece nihai bileşik elde edilir.

10

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.22(s, 1H), 9.46(s, 1H), 9.34(s, 1H), 7.03(s, 2H), 6.33(s, 1H), 3.77(s, 6H), 3.08(s, 3H).

c. 4-Amino-N-(3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit

15



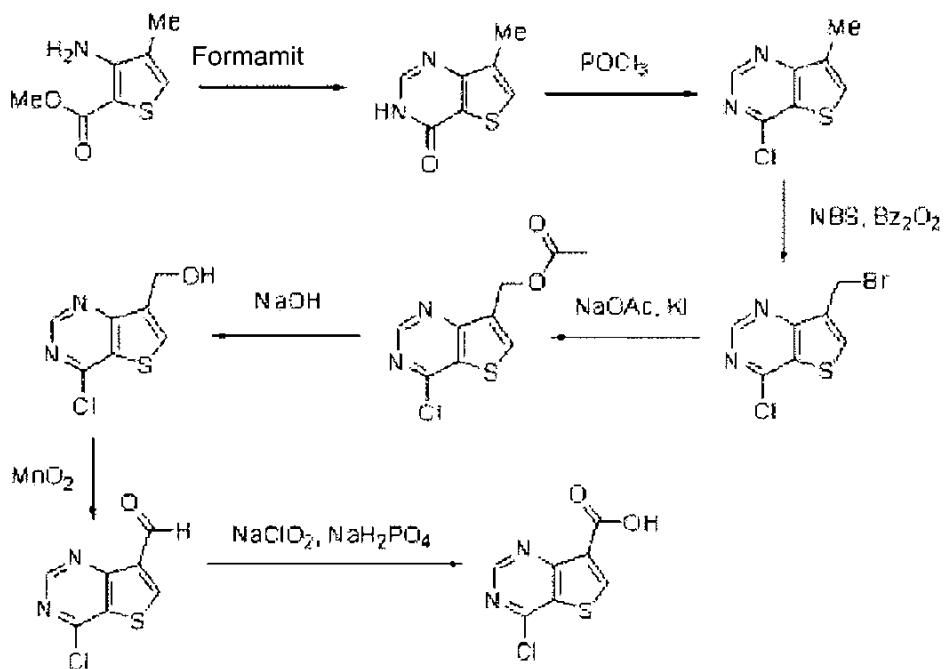
N-(3,5-dimetoksifenil)-4-(metilsülfenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit(2mg, 0.005mmol) 20 ve 2.0M amonyak izopropanol (0.8mL) kapalı bir kap içinde karıştırılır ve bu 110°C'de 15 saat boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında soğutulur ve azaltılmış basınç altında konsantre edilir, ve bu silika jel kromatografi vasılıyla saflaştırılır (DCM:MeOH = 20:1) ve böylece nihai bileşik beyaz katılarak elde edilir.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.87(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.59(s, 1H), 7.91(s, 2H), 6.97(s, 2H), 6.30(s, 1H), 3.78(s, 6H).

Örnek 107'nin bileşiği Reaksiyon Şeması'de gösterildiği gibi sentezlenmektedir:

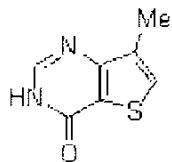
5

[Reaksiyon Şeması]



Örnek 107

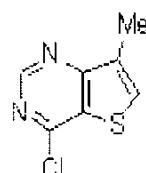
10 a. 7-Metiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-on



Metil 3-amino-4-metiltiyofen-2-karboksilat (3.0g) (Aldrich, Catalog No. 546658) formamit (5mL) içinde çözündürülür, 200°C'de 3 saat boyunca karıştırılır ve oda sıcaklığında soğutulur.

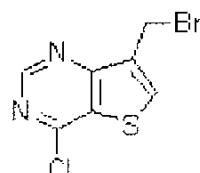
15 Su (50mL) ilave edilir, ve bu oda sıcaklığında 15 saat boyunca karıştırılır. Elde edilen nihai çözelti filtre edilir, ve bu şekilde elde edilen katısu ile yıkandırılarak kurutulur. Katı aseton/dietil eter içine ilave edilir, bu karıştırılır ve filtre edilir ve böylece nihai bileşik beyaz katılarak elde edilir.

20 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.50 (br, 1H), 8.16(s, 1H), 7.86 (s, 1H), 2.30(s, 3H).

b.4-Kloro-7-metiltiyeno[3,2-d]pirimidin

- 5 7-Metiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-on(1.5g) içinde çözündürülür fosforous oksiklorür(10mL) ve 110°C'de 2 saat boyunca karşılıkla Reaksiyon karışımında soğutulur ve azaltılmış basınç altında konsantre edilir. Elde edilen konsantre diklorometan ve doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi karışımına ilave edilir. Sulu katman diklorometan ile dört kere ekstrakte edilir. Birleştirilen organik katmanlar magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve 10 azaltılmış basınç altında konsantre edilir ve böylece nihai bileşik krem rengi ve beyaz kat olarak elde edilir.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.06(s, 1H), 8.24 (s, 1H), 2.43(s, 3H).

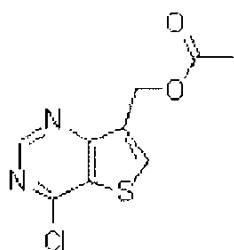
15 c. 7-(Bromometil)-4-klorotiyeno[3,2-d]pirimidin

- 20 4-Kloro-7-metiltiyeno[3,2-d]pirimidin(6.62g, 33.0mmol) ve NBS(5.87g, 33.0mmol) karbon tetraklorür (100mL) içinde çözündürülür. Benzoil peroksit (1.0g, %80 saflik) buna ilave edilir ve 100°C'de 1 saat boyunca karşılıkla Reaksiyon karışımında soğutulur, diatomit ped ile filtre edilir, ve azaltılmış basınç altında konsantre edilir ve böylece nihai bileşik sarı kat olarak elde edilir.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.15(s, 1H), 8.75 (s, 1H), 4.93(s, 2H).

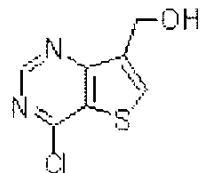
25

d. (4-Klorotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)metal asetat



- 7-(Bromometil)-4-klorotiyeno[3,2-d]pirimidin (9.17g, 33.0mmol) N,N-dimetil formamit (54mL) içinde çözündürülür. Sodyum asetat (27g, 330mmol) ve potasyum iyodür (10.96g, 66.0mmol) buraya ilave edilir ve 35°C'de 4 saat karıştırılır. Etil asetat reaksiyon karışımına 5 ilave edilir, ve bu su ile 5 kere yıkandı ve ardından doymuş sodyum tiyosülfate çözeltisi ile yıkandı. Elde edilen nihai çözelti magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılış basıncı altında konsantr edilir. Elde edilen konsantr silika jel kromatografi vasfesyle saflaştırılır (etil asetat:hekzan = 1:4) ve böylece nihai bileşik krem rengi ve beyaz katılarak elde edilir.
- 10 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.06(s, 1H), 8.60(s, 1H), 5.38(s, 2H), 2.06(s, 3H).

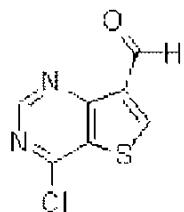
e. (4-Klorotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)metanol



- 15 (4-Klorotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)metil asetat (3.12g, 12.06mmol) THF(240mL), içinde çözündürülür ve 1N sodyum hidroksit (100mL) buna oda sıcaklığında ilave edilir ve 30 dakika boyunca karıştırılır. Etil asetat reaksiyon karışımına ilave edilir. Sulu katman etil asetat ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik katmanlar ile yıkandı tuzlu su çözeltisi, magnezyum sülfat üzerinde kurutulur ve azaltılış basıncı altında konsantr edilir ve böylece nihai bileşik beyaz katılarak elde edilir.
- 20

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.09(s, 1H), 8.33(s, 1H), 5.47(t, 1H), 4.84(d, 2H).

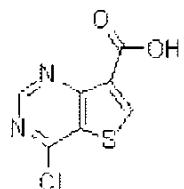
f. 4-Klorotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karbaldehit



(4-Klorotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)metanol (215mg, 0.99mmol) ve manganez oksit (MnO_2 , 863mg, 9.9mmol, 10 eşdeğeri) kloroform (10mL) içinde çözündürülür, 70°C 'de 2 saat boyunca karşılıklı ve oda sıcaklığında soğutulur. Elde edilen nihai çözelti diatom pedi filtre 5 edilir ve azaltılmış basıncı altında konsentre edilir ve böylece nihai bileşik beyaz katılarak elde edilir.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.30(s, 1H), 9.40(s, 1H), 9.20(s, 1H).

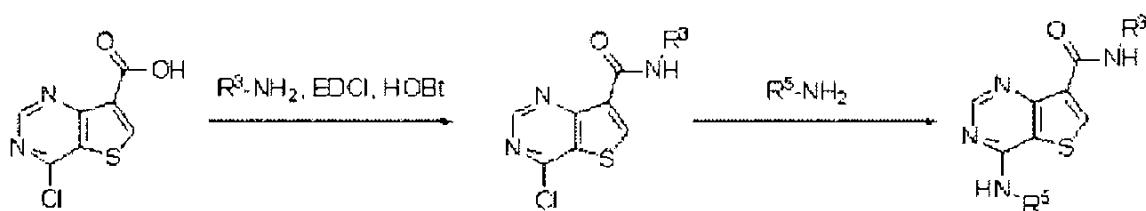
10 g. 4-Klorotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksilik asit



Klorotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karbaldehit(100mg, 0.47mmol) dimetil sülfoksit(4.8mL) içinde çözündürülür, ve 10°C 'ye soğutulur. $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (170mg, 1.07mmol) çözeltisi içinde çözündürülür ve su (0.6mL) buna ilave edilir, ve bu 0°C 'ye soğutulur. Su (0.6mL) içinde çözündürülümsü NaClO_2 (170mg, 1.88mmol) çözeltisi buna yavaşça 0°C 'de ilave edilir. Reaksiyon karışımında sıcaklığında soğutulur ve 2 saat boyunca karşılıklı Su (10mL) elde edilen nihai çözeltiye ilave edilir ve katılaşması neden olur. Oluşan katıoda 20 sıcaklığında 2 saat boyunca karşılıklı filtre edilir, su ile yıkandı ve oda sıcaklığında kurutulur ve böylece nihai bileşik beyaz katılarak elde edilir.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.07(s, 1H), 8.87(s, 1H).

Örnek 108 ile 130'un bileşikleri Reaksiyon Şeması'da gösterildiği gibi sentezlenmiştir:

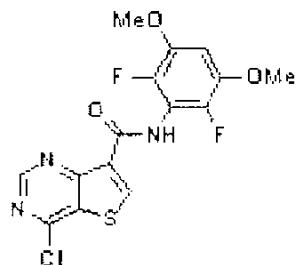


burada, R^3 ve R^5 formül (I)'de açılananla aynı anlamlara sahiptir.

Örnek 108

5

a. 4-Kloro-N-(2,6-diflоро-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit

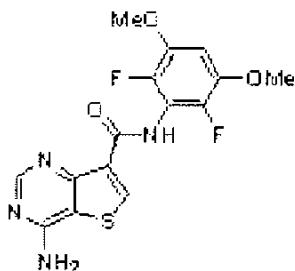


Örnek 107'nin g adımda hazırlanan 4-Klorotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksilik asit(23mg, 10 0.10mmol), 2,6-diflоро-3,5-dimetoksibenzen amin(19mg, 0.10mmol), ve HOBT (N-hidroksibenzotriazol, 13.5mg, 0.10mmol) asetonitril (2mL)'de çözündürülür, ve EDCI (57mg, 0.30mmol) buna oda sıcaklığında ilave edilir. 15 saat sonrasında, su ve etil asetat reaksiyon karşısına eklenmektedir. Sulu katman etil asetat ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik katmanlar ile yıkandıktan sonra, magnezyum sülfat üzerinde kurutulur, ve azaltılış basıncı altında konsentre edilir. Elde edilen konsentre silika jel kromatografî vasıtâsıyla saflaştırılır(DCM:MeOH = 20:1) ve böylece nihai bileşik elde edilir.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.69(s, 1H), 9.39(s, 1H), 8.88(s, 1H), 7.02(s, 1H), 3.84(s, 6H).

20

b. 4-Amino-N-(2,6-diflоро-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit

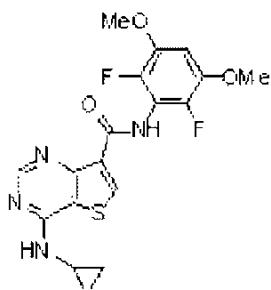


4-Kloro-N-(2,6-diflоро-3,5-dimetoksifenil)tiyено[3,2-d]pirimidin-7-karboksамит(7mg) ve 2.0M amonyak izopropanol (2mL) kapalı bir kap içinde karıştırılır, ve bu 70°C 10 saat boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımında sıcaklığına soğutulur ve azaltılış basıncı altında konsantre edilir. Elde edilen konsantre silika jel kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır(DCM:MeOH = 20:1) ve böylece nihai bileşik beyaz katı olarak elde edilir.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.33(s, 1H), 8.94(s, 1H), 8.53(s, 1H), 7.95(s, 2H), 6.99(s, 1H), 3.89(s, 6H).

10

c. 4-(Siklopropilamino)-N-(2,6-difluoro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit



4-Kloro-N-(2,6-diflоро-3,5-dimetoksifenil)tiyено[3,2-d]pirimidin-7-karboksамит(5mg,
15 0.013mmol) ve siklopropilamin(10μL) izopropanol(2mL)'de çözüderülür, ve 110°C'de 15 saat boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımında sıcaklığına soğutulur ve azaltılış basıncı altında konsantre edilir. Elde edilen konsantre silika jel kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır(DCM:MeOH = 20:1) ve böylece nihai bileşik beyaz katı olarak elde edilir.

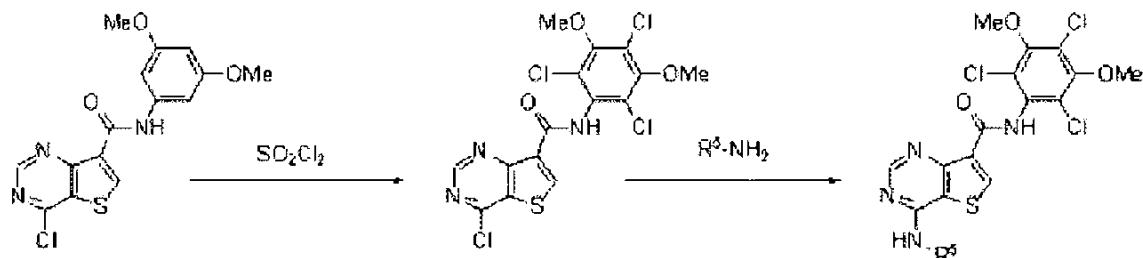
20 MS m/z [M+1] 407.14, 408.30.

Örnekler 109 ila 136

Örnek 108'in prosedürü ilgili nihai bileşiklerin elde edilmesi için karşılık gelen başlangıç malzemelerinin her biri kullanılarak tekrar edilmiştir. (Tablo 1).

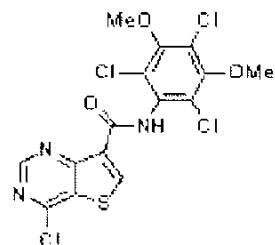
Örnekler 137 ila 147 Reaksiyon Şeması'nda gösterildiği gibi sentezlenmiştir:

[Reaksiyon Şeması]



- 5 burada, R⁵ formül (I)'de açıklanla aynı anlama sahiptir.

Örnek 137: 4-Kloro-N-(2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit



10

- Örnek 119'da hazırlanan 4-Kloro-N-(3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit(80mg, 0.23mmol) asetonitril(10mL) içinde çözündürülür, ve sülfiril klorür (diklorometan içinde 0.2M, 2.3mL, 0.46mmol) buna 0°C'de ilave edilir 30 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. Doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi reaksiyon karışımına ilave edilir ve pH'ya ayarlanır. Elde edilen nihai çözelti diklorometan ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik katmanlar ile yıkandıktan sonra su çözeltisi, magnezyum sülfat üzerinde kurutulur, ve azaltılmış basıncı altında konsantre edilir. Elde edilen konsantre silika jel kromatografi vaspasıyla saflaştırılır(DCM:MeOH = 40~20:1) ve böylece nihai bileşik elde edilir.

20 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.85(s, 1H), 9.41(s, 1H), 9.31(s, 1H), 3.88(s, 6H).

Örnekler 138 ila 147

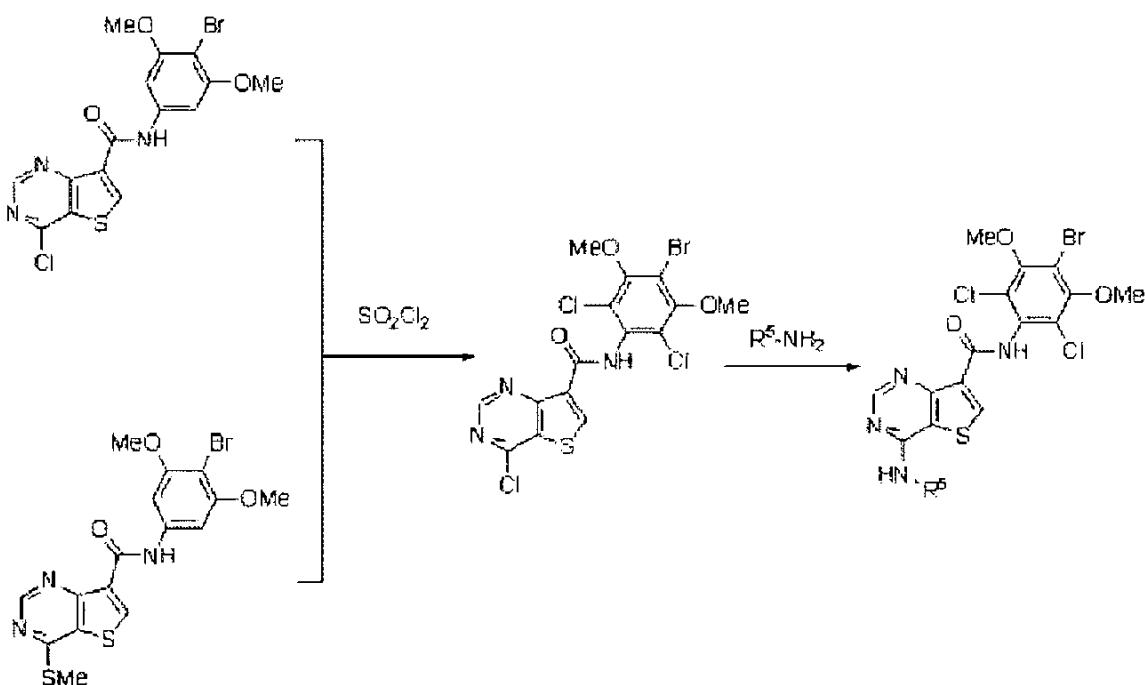
- Örnek 137'nin prosedürleri ve , Örnek 108'in adımlar b ve c ilgili nihai bileşiklerinin elde edilmesi için karşılaşılan başlangıç malzemelerinin her biri kullanılarak tekrar edilmiştir

(Tablo 1).

Örnekler 148 ile 165'in bileşikleri Reaksiyon Şeması 10'da gösterildiği gibi sentezlenmiştir:

5

[Reaksiyon Şeması 10]

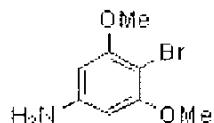


burada, R^5 formül (I)'deki gibi aynı anlama sahiptir.

Örnek 148

10

a. 4-Bromo-3,5-dimetoksibenzenamin



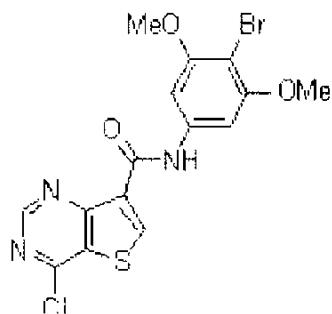
3,5-Dimetoksianilin(5.00g, 32.6mmol) içinde çözündürülür diklorometan(50mL) ve $78^\circ\text{C}'$ ye 15 soğutulur. Diklorometan(75mL) içinde çözündürülen tetrabutilamonyum tribromide(15.7g, 32.6mmol) buna $-78^\circ\text{C}'$ de ilave edilir. Reaksiyon karışımı karıştırılır 30 dakika boyunca, oda sıcaklığında soğutulur, ve 5 saat boyunca karıştırılır ve bu doymuş sodyum bikarbonat çözeltisine eklenir. Elde edilen nihai çözelti diklorometan ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik katmanlar su ile yıkandırılarak tuzlu su çözeltisi, sırasıyla, magnezyum sülfat üzerinde kurutulur, ve azaltılmış basıncı altında konsantre edilir. Elde edilen konsantre silika jel 20

kromatografi vasf^as^bla saflaştır^c(etil asetat: hekzan = 1:1) ve böylece nihai bileşik krem rengi ve beyaz kat^dolarak elde edilir.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 5.95(s, 2H), 5.33(s, 2H), 3.70(s, 6H).

5

b. N-(4-Bromo-3,5-dimetoksifenil)-4-klorotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit



10

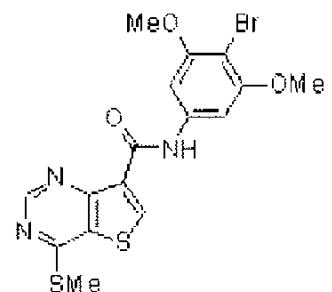
4-Klorotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksilik asit(0.88g, 3.81mmol), 4-bromo-3,5-dimetoksibenzenamin(0.74g, 3.18mmol) ve HOBt(0.51g, 3.81mmol) asetonitril(15mL) içinde çözündürülür. EDCI(2.18g, 11.45mmol) buna ilave edilir oda sicaklığında ve 15 saat boyunca karıştır^a. Elde edilen nihai çözelti filtre edilir ve bu şekilde elde edilen kat^bnihai bileşik elde edilmesi için kurutulur.

15

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.15(s, 1H), 9.38(s, 1H), 8.97(s, 1H), 7.27(s, 2H), 3.86(s, 6H).

20

c. N-(4-Bromo-3,5-dimetoksifenil)-4-(metiltiyo)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit



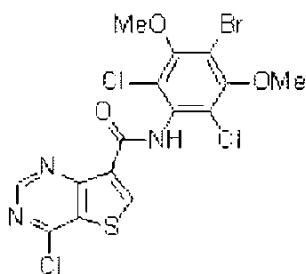
Örnek 108'nin ad^a a's^b prosedürü Örnek 105'in ad^a c'sinde hazırlanan 4-

(metiltiyo)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksilik asitin 4-klorotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksilik asit, ve 4-bromo-3,5-dimetoksibenzen amin yerine kullanımas 2,6-diflоро-3,5-dimetoksibenzen amin yerine kullanımas haricinde nihai bileşiği elde etmek için tekrarlanır

- 5 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.36(s, 1H), 9.22(s, 1H), 9.08(s, 1H), 7.25(s, 2H), 3.87(s, 6H), 2.80(s, 3H).

d. N-(4-Bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-klorotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit

10



- N-(4-bromo-3,5-dimetoksifenil)-4-klorotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit(1.36g, 3.81mmol) asetonitril(200mL) içinde çözündürülür, ve (diklorometan içinde, 0.2M 50mL, 10.0mmol) sülfüril klorür buna 0°C'de ilave edilir 30 dakika boyunca oda sıcaklığında 15 karıştırılır pH'ın 8'e ayarlanması için doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi reaksiyon karıştırımı ilave edilir Elde edilen nihai çözelti diklorometan ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik katmanlar ile yıkandı tuzlu su çözeltisi, magnezyum sülfat üzerinde kurutulur, ve azaltılış basıncı altında konsentre edilir. Elde edilen konsentre silika jel kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (DCM:MeOH = 20:1) ve böylece nihai bileşik beyaz katı olarak elde 20 edilir.

^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.84(s, 1H), 9.36(s, 1H), 9.18(s, 1H), 3.86(s, 6H); MS m/z [M+1] 496.01, 497.97, 499.96.

- 25 [Diğer yöntem] Adı c'de hazırlanan N-(4-bromo-3,5-dimetoksifenil)-4-(metiltiyo)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit(0.58g, 1.32mmol) Örnek 148 içinde çözündürülür asetonitril(50mL), ve sülfüril klorür(1.13mL) ve diklorometan(70mL) karışımına 30 dakika boyunca 0°C'de ilave edilir ve 30 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırılır Doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi reaksiyon karıştırımı ilave edilir. Elde edilen nihai çözelti diklorometan ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su çözeltisi ile yıkandı magnezyum sülfat 30

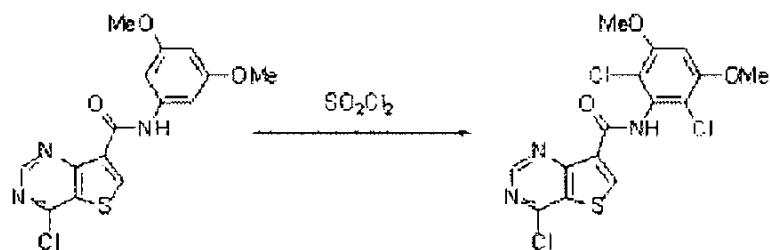
üzerinde kurutulur, ve azaltılmış basınç altında konsantre edilir. Elde edilen konsantre silika jel kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (DCM: MeOH = 20:1) ve böylece nihai bileşik beyaz katı olarak elde edilir.

5 **Örnek 149 ile 165**

Uygun başlangıç materyallerinin her biri kullanılarak Örnek 108, adı c ve Örnek 148'deki prosedür tekrarlanıver ve böylece ilgili nihai bileşikler elde edilir (Tablo 1).

- 10 Örnek 166'nın bileşiği, Reaksiyon Şeması 1'de gösterildiği gibi sentezlendi:

[Reaksiyon Şeması 1]



Örnek 166: 4-Kloro-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit

- Örnek 119'da hazırlanan 4-Kloro-N-(3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit(80mg, 0.23mmol) asetonitril(10mL) içinde çözündürülür ve sülfüril klorür(0.2M diklorometan içinde, 2.3mL, 0.46mmol) buna 30 dakika boyunca 0°C'de ilave edilir ve oda sıcaklığında 30 dakika boyunca karıştırılır. Doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi reaksiyon karışımına ilave edilir ve böylece pH değeri 8'e ayarlanır. Elde edilen nihai çözelti diklorometan ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik katmanlar ile ykanıtlu su çözeltisi, magnezyum sülfat üzerinde kurutulur, ve azaltılmış basınç altında konsantre edilir. Elde edilen konsantre silika jel kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (DCM:MeOH = 40-20:1) ve böylece nihai bileşik elde edilir.

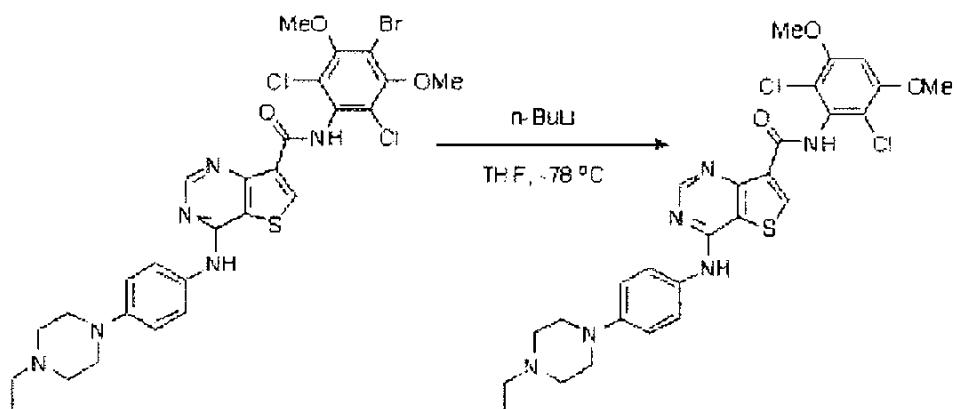
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.74(s, 1H), 9.34(s, 1H), 9.26(s, 1H), 7.00(s, 1H), 3.97(s, 1H).

30 **Örnek 167 ile 172**

Uygun başlangıç materyallerinin her biri kullanılarak Örnek 108, adı b ve c ve Örnek 166'daki prosedür tekrarlanılarak böylece ilgili nihai bileşikler elde edilir (Tablo 1).

- 5 Örnek 173'ün bileşiği, Reaksiyon Şeması 2'de gösterildiği gibi sentezlendi:

[Reaksiyon Şeması 2]



- 10 Örnek 173: N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit

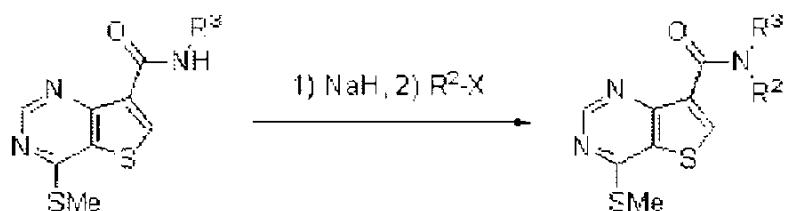
Örnek 156'da hazırlanan N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit(56mg, 0.084mmol) THF(1mL) içinde çözündürülür ve -78°C'ye soğutulur. N-bütil lityum(1.6M hekzanda, 0.70mL, 1.13mmol) buna 15 -78°C'de ilave edilir ve 30 dakika boyunca karıştırılır. Doymuş amonyum klorür çözeltisi reaksiyon karışımına ilave edilir ve böylece reaksiyon sonlandırılır ve bu etil asetat ile ekstrakte edilir. Sulu katman diklorometan ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik katmanlar ile yıkandıktan sonra magnezyum sülfat üzerinde kurutulur, ve azaltılış basıncı altında 20 konsantre edilir. Elde edilen konsantre silika jel kromatografi vasıtasyyla saflaştırılır (DCM: MeOH=10:1) ve böylece nihai bileşik beyaz katı olarak elde edilir.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.45(s, 1H), 9.95(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.63(s, 1H), 7.46(d, 2H), 6.97(d, 2H), 6.95(s, 1H), 3.86(s, 6H), 3.16(m, 4H), 2.40(m, 4H), 2.36(q, 2H), 1.03(t, 3H); MS m/z [M+1] 587.26, 589.15.

25

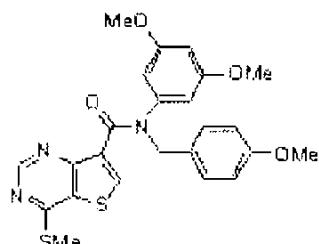
174'ün bileşiği, Reaksiyon Şeması 3'de gösterildiği gibi sentezlendi:

[Reaksiyon Şemas 13]



burada, R^2 ve R^3 formül (I)'de tanımlanmış gibi aynı anlamlara sahiptir ve X halojendir.

5 **Örnek 174: N-(3,5-dimetoksifenil)-N-(4-metoksibenzil)-4-(metiltiyo)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit**



- 10 Örnek 106'nda adımda hazırlanan N-(3,5-dimetoksifenil)-4-(metiltiyo)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit(30mg, 0.083mmol) N,N-dimetilformamit(0.6mL) içinde çözündürülür ve sodyum hidroksit(mineral yağında %60, 33mg, 0.83mmol) oda sıcaklığında buna ilave edilir. 30 dk sonra, tetrabütilamonyum iyodür (30mg, 0.083mmol) ve p-metoksibenzil klorür(17 μ L, 0.125mmol) reaksiyon karışımına eklenir. 6 sa sonra, su reaksiyon 15 karışımına ilave edilir ve böylece reaksiyon sonlanır. Sulu katman etil asetat ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su çözeltisi ile yıkandıktan sonra magnezyum sülfat üzerinde kurutulur, ve azaltılış basıncı altında konsantre edilir. Elde edilen konsantre silika jel kromatografi vasılıyla saflaştırılır(DCM: MeOH = 20:1) ve böylece nihai bileşik krem rengi ve beyaz katılarak elde edilir.

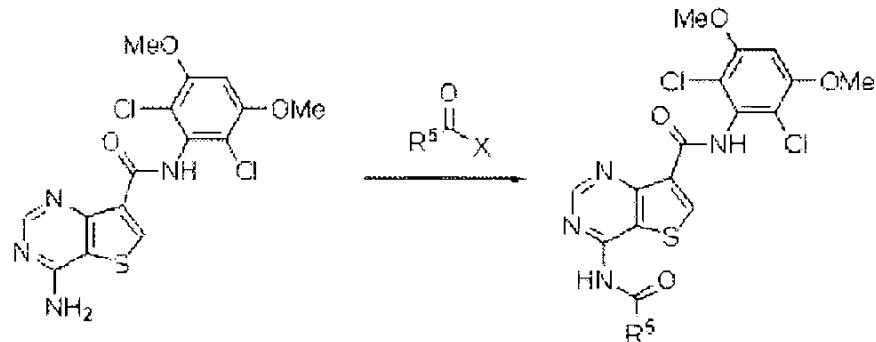
20

MS m/z [M+1] 482.05, 483.02.

Örnek 175 ile 177'nin bileşikleri, Reaksiyon Şemas 4'de gösterildiği gibi sentezlendi:

25

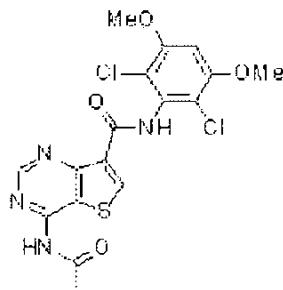
[Reaksiyon Şemas 4]



burada, R⁵ formül (I)'de tanımlanmış gibi aynı anlama sahiptir.

Örnek 175: 4-Asetamido-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]

pirimidin-7-karboksamit



Örnek 167'de hazırlanan 4-Amino-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit(10mg, 0.025mmol) piridin(0.1mL) içinde çözündürülür ve susuz asetik asit(15µL, 0.16mmol) oda sıcaklığında buna ilave edilir. Reaksiyon karışımda 2 sa boyunca 10 80°C'de karıştırılır ve azaltılmış basınç altında konsentre edilir. Elde edilen konsentre silika jel kromatografi vasılıyla saflaştırılır(DCM: MeOH = 20:1) ve böylece nihai bileşik beyaz katı olarak elde edilir.

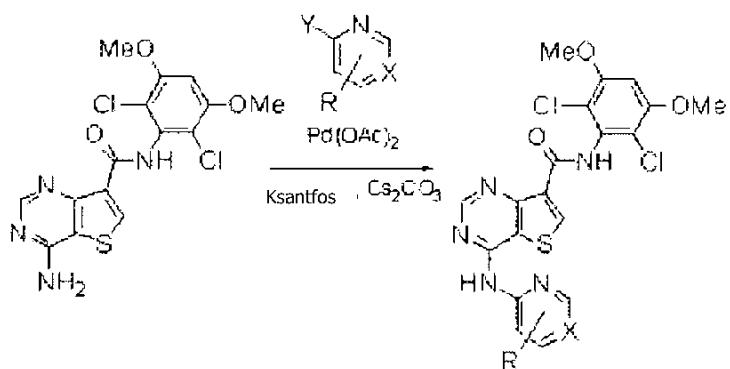
15 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.47(br, 1H), 11.26(s, 1H), 9.15(s, 1H), 9.03(s, 1H), 6.96(s, 1H), 3.96(s, 6H), 2.31(s, 3h); MS m/z [M+1] 441.16, 443.16.

Örnek 176 ve 177

Uygun başlangıç materyallerinin her biri kullanılarak Örnek 175'deki prosedür tekrarlanır ve 20 böylece ilgili nihai bileşikler elde edilir (Tablo 1).

Örnek 178 ile 183'ün bileşikleri Reaksiyon Şeması 5'te gösterildiği gibi sentezlendi:

[Reaksiyon Şeması 5]



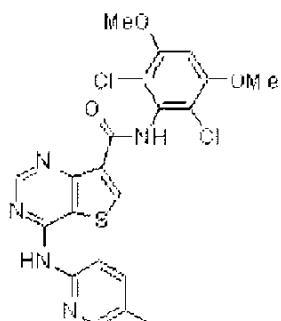
burada, X, N veya CH'dir;

5 Y halojendir;

R H'dir, halojen, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, C_{1-6} alkil, C_{3-7} sikloalkil, C_{1-6} alkenil, C_{1-6} alkinil, C_{3-14} aril, C_{2-13} heteroaril, C_{2-7} heterosikloalkil, $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^9$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-(\text{CH}_2)_m\text{SR}^9$, $-(\text{CH}_2)_m\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ veya $-(\text{CH}_2)_m\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$; ve

10 R^8 ve R^9 formül (I)'de tanımlanmış gibi aynı anlamlara sahiptir.

Örnek 178: N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-metilpiridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit



15

Örnek 167'de hazırlanan 4-Amino-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit(10mg, 0.025mmol), 2-bromo-5-metilpiridin(6.5mg, 0.038mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.6mg, 0.003mmol), Ksantfos(2.9mg, 0.005mmol), ve Cs_2CO_3 (16mg, 0.05mmol) dioksanda(1mL) çözündürülür, ve 1.5 saat boyunca 120°C 'de karıştırılır. Sulu katman etil asetat ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik katmanlar ile yanık tuzlu su çözeltisi, magnezyum sülfat üzerinde kurutulur, ve azaltılmış basınç altında torka konsantre edilir. Elde edilen konsantre silika jel kromatografi vasılıyla saflaştırılır (DCM: MeOH = 20:1) ve

böylece nihai bileşik beyaz katı olarak elde edilir.

MS m/z [M+1] 490.23, 492.23.

5 **Örnek 179 ila 183**

Uygun başlangıç materyallerinin her biri kullanılarak Örnek 178'deki prosedür tekrarlanırsa ve böylece ilgili nihai bileşikler elde edilir (Tablo 1).

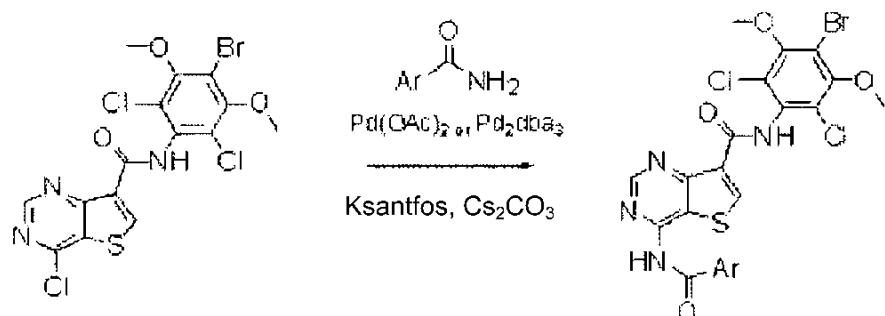
10 **Örnek 184 ila 202**

Başlangıç materyali olarak Örnek 148, adı d'da hazırlanan bileşik kullanılarak Örnek 108, adı b ve c, ve Örnek 173'deki prosedür tekrarlanırsa ve böylece ilgili nihai bileşikler elde edilir (Tablo 1).

15

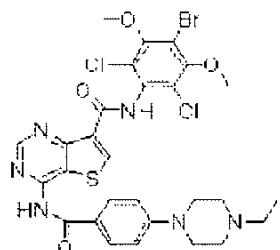
Örnekler 203 ile 206'nın bileşikleri, Reaksiyon Şeması 6'da gösterildiği gibi sentezlendi:

[Reaksiyon Şeması 6]



20

Örnek 203: N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-ethylpiperazin-1-il)benzamido)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit

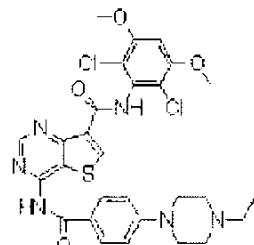


Örnek 148'in adı d'sinde hazırlanan N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-klorotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit(100mg, 0.20mmol), 4-(4-ethylpiperazin-1-

il)benzamit(49mg, 0.21mmol), Pd₂dba₃(8.2mg, 0.008mmol), Ksantfos(14mg, 0.024mmol), ve Cs₂CO₃(91mg, 0.28mmol) dioksanda(3mL) çözündürülür, ve 120°C'de 2.5 saat boyunca karıştırılır. Sulu katman etil asetat ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik katmanlar ile ykanlı tuzlu su çözeltisi, magnezyum sülfat üzerinde kurutulur, ve azaltılış basıncı altında 5 konsantr edilir. Elde edilen konsantr silika jel kromatografi vasfasyla saflaştırılır (DCM: MeOH = 20~10:1) ve böylece nihai bileşik elde edilir.

10 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.57(s, 1H), 11.40(s, 1H), 9.20(s, 1H), 9.08(s, 1H), 8.03(d, 2H), 7.03(d, 2H), 3.86(s, 6H), 3.35(m, 4H), 2.50(m, 4H), 2.36(q, 2H), 1.04(t, 3H); MS m/z [M+1] 693.27, 695.26.

Örnek 204: N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-etylpirerazin-1-il)benzamido)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit



15 Örnek 203'deki prosedür tekrarlanıltır ancak burada Örnek 166'da hazırlanmış olan 4-kloro-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-klorotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit yerine kullanılmış ve böylece nihai bileşik elde edilir.

20 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.65(s, 1H), 11.27(s, 1H), 9.19(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.09(d, 2H), 7.15(d, 2H), 6.98(s, 1H), 3.97(s, 6H) 3.35(m, 4H), 2.50(m, 4H), 2.36(q, 2H), 1.04(t, 3H); MS m/z [M+1] 615.14.

25 **Örnek 205 ve 206**

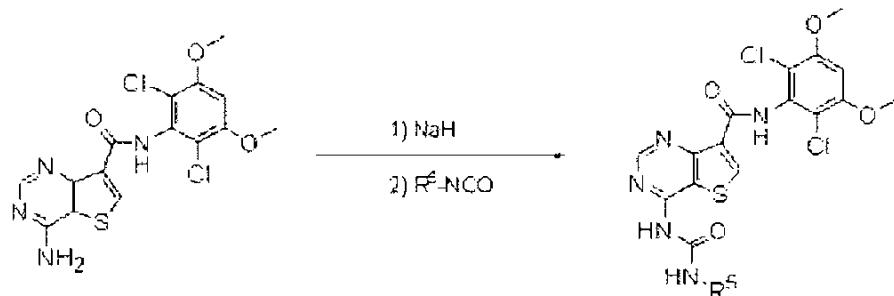
Uygun başlangıç materyallerinin her biri kullanılarak Örnek 203'deki prosedür tekrarlanıltır ve böylece ilgili nihai bileşikler elde edilir (Tablo 1).

30 **Örnek 207 ila 214**

Uygun başlangıç materyalleri olarak Örnek 148, 149, 166 veya 167'de hazırlanan bileşik kullanılarak Örnek 178'deki prosedür tekrarlanır ve böylece ilgili nihai bileşikler elde edilir (Tablo 1).

- 5 Örnek 215'in bileşiği, Reaksiyon Şeması 7'de gösterildiği gibi sentezlendi:

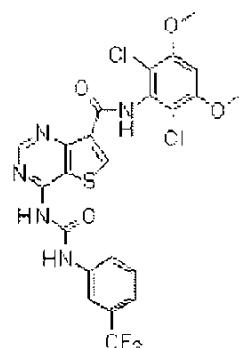
[Reaksiyon Şeması 7]



burada, R' formül (I)'de tanımlanmış gibi aynı anlama sahiptir.

10

Örnek 215: N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(3-(triflorometil)fenil)ureido)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit



- Örnek 167'de hazırlanan 4-Amino-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit(20mg, 0.05mmol) N,N-dimetil formamit içinde çözündürülür, ve sodyum hidroksit(mineral yağında %60, 4mg, 0.10mmol) oda sıcaklığında buna ilave edilir. 30 dk sonra, trifloro-m-tolil izosyanat(7 μ L, 0.05mmol) reaksiyon karışımına ilave edilir, ve 2 saat sonra, doymuş amonyum klorür çözeltisi buna ilave edilir, ve bu oda sıcaklığında 15 saat boyunca karıştırılır. Elde edilen nihai çözelti filtre edilir ve bu şekilde elde edilen katı ile 20 yakan Katı silika jel kromatografi vasılıyla saflaştırılır (DCM: MeOH = 100-20:1) ve böylece nihai bileşik krem rengi ve beyaz katılarak elde edilir.

1 H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.24(s, 1H), 10.80(s, 1H), 10.72(s, 1H), 9.17(s, 1H), 9.00(s,

1H), 8.09(s, 1H), 7.77(d, 1H), 7.61(t, 1H), 7.44(d, 1H), 6.96(s, 1H), 3.96(s, 6H); MS m/z [M+1] 586.09, 588.11.

Örnek 216

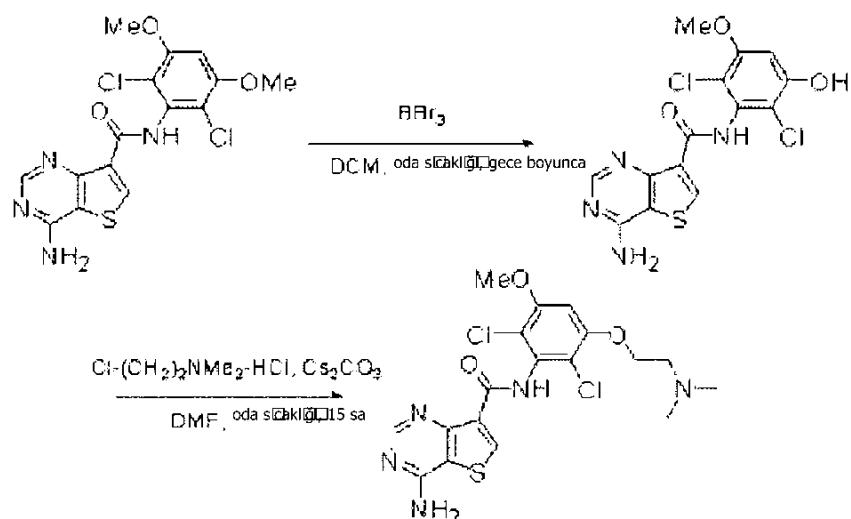
5

Uygun başlangıç materyallerinin her biri kullanılarak Örnek 215'deki prosedür tekrarlanıver ve böylece ilgili nihai bileşikler elde edilir (Tablo 1).

Örnek 217 ve 219'un bileşikleri, Reaksiyon Şeması 8'de gösterildiği gibi sentezlendi:

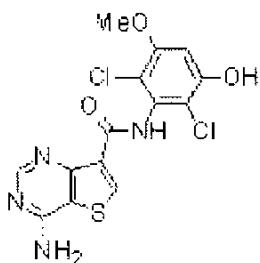
10

[Reaksiyon Şeması 8]



Örnek 217 : 4-Amino-N-(2,6-dikloro-3-hidroksi-5-metoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit

15



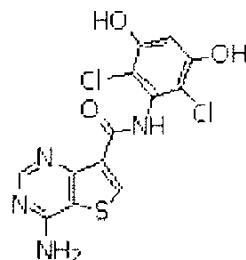
Örnek 167'de hazırlanan 4-Amino-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit(200mg, 0.5mmol) diklorometan (3mL) içinde çözündürülür ve BBr_3 (95 μL , 20 1.0mmol) buna 0°C'de ilave edilir ve oda sıcaklığında 15 saat boyunca karıştırılır. Doymuş

amonyum klorür çözeltisi bir doymuş sodyum bikarbonat çözeltisine eklenen reaksiyon karışımına ilave edilir. Sulu katman etil asetat ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik katmanlar ile yılanlıtuzlu su çözeltisi, magnezyum sülfat üzerinde kurutulur, ve azaltılış basıncı altında konsantre edilir. Elde edilen konsantre silika jel kromatografi vasıtasyyla 5 saflaştırılmış(DCM: MeOH = 20~10:1) ve böylece nihai bileşik krem rengi ve beyaz katı olarak elde edilir.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.40(s, 1H), 10.61(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.53(s, 1H), 7.93(s, 2H), 6.75(s, 1H), 3.83(s, 3H); MS m/z [M+1] 385.10, 387.10.

10

Örnek 218 : 4-amino-N-(2,6-dikloro-3,5-dihidroksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit

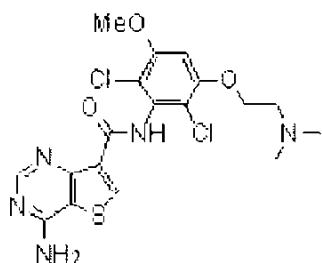


Örnek 167'de hazırlanan 4-Amino-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit(200mg, 0.5mmol) diklorometan(3mL) içinde çözündürülür ve BBr₃(95μL, 1.0mmol) buna 0°C'de ilave edilir ve oda sıcaklığında 15 saat boyunca karıştırılmış. Doymuş 15 amonyum klorür çözeltisi doymuş sodyum bikarbonat çözeltisine eklenen reaksiyon karışımına ilave edilir. Sulu katman etil asetat ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik katmanlar ile yılanlıtuzlu su çözeltisi, magnezyum sülfat üzerinde kurutulur, ve azaltılış basıncı altında konsantre edilir. Elde edilen konsantre silika jel kromatografi vasıtasyyla 20 saflaştırılmış(DCM: MeOH = 20~10:1) ve böylece nihai bileşik krem rengi ve beyaz katı olarak elde edilir.

MS m/z [M+1] 371.09, 373.03.

25

Örnek 219: 4-Amino-N-(2,6-dikloro-3-(2-(dimetilamino)etoksi)-5-metoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit



Örnek 217'de hazırlanan 4-Amino-N-(2,6-dikloro-3-hidroksi-5-metoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit(15mg, 0.039mmol) ve Cs_2CO_3 (127mg, 0.39mmol) N,N-dimetil formamit(0.1mL) çözündürüldü, ve 2-kloro-N,N-dimetiletan amin hidroklorür(28mg, 0.195mmol) oda sıcaklığında buna ilave edilir. 15 saat sonra, su reaksiyon karışımına ilave edilir. Sulu katman etil asetat ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik katmanlar ile ykanlı tuzlu su çözeltisi, magnezyum sülfat üzerinde kurutulur, ve azaltılmış basınç altında konsantre edilir. Elde edilen konsantre kromatografi ile saflaştırılır(prep. TLC, DCM: MeOH = 20:1, %1 7.0M amonyak, solvent: MeOH) ve böylece nihai bileşik krem rengi ve beyaz katı olarak elde edilir.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.45(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.53(s, 1H), 7.93(s, 2H), 6.98(s, 1H), 4.21(t, 2H), 3.94(s, 3H), 2.68(m, 2H), 2.66(s, 6H); MS m/z [M+1]456.10, 458.10.

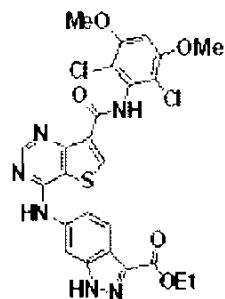
15

Örnek 220 ile 231

Başlangıç materyali olarak Örnek 148, 149, 166 veya 167'de hazırlanan bileşik kullanılarak Örnek 178'deki prosedür tekrarlanılarak böylece ilgili nihai bileşikler elde edilir (Tablo 1).

20

Örnek 232 : Etil 6-(7-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenilkarbamoil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-1H-indazol-3-karboksilat



Örnek 167'de hazırlanan 4-amino-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit(30mg,0.075mmol) 1-t-butil 3-ethyl 6-bromo-1H-indazol-1,3-dikarboksilat(28mg,

0.075mmol), Pd_2dba_3 (6.9mg, 0.0075mmol), Ksantfos(8.7mg,0.015mmol), ve Cs_2CO_3 (49mg, 0.15mmol) dioksanda (2mL), çözündürüldü ve 120°C'de 6 sa boyunca karıştırıldı. Su reaksiyon karışımına ilave edilir, ve sulu katman etil asetat ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik katmanlar ile yakan tuzlu su çözeltisi, magnezyum sülfat üzerinde kurutulur, ve 5 azaltılmış basınc altında konsantere edilir. Elde edilen konsantere silika jel kromatografi vasıtasıyla saflaştırıldı(DCM: MeOH =20:1) ve böylece nihai bileşik(9.5mg) beyaz kat olarak elde edilir.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.37(s, 1H), 10.36(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.39(s, 10 1H), 8.04(d, 1H), 7.63(d, 1H), 6.96(s, 1H), 4.39(q, 2H), 1.38(t, 3H); MS m/z [M+1] 586.99, 588.97.

Örnek 236 ila 304

15 Uygun başlangıç materyallerinin her biri kullanılarak Örnek 106, 108, 173, veya 178'deki prosedür tekrarlanı ve böylece ilgili nihai bileşikler elde edilir (Tablo 1).

Örnek 1 ila 304'te hazırlanan bileşiklerin yapıları NMR ve/veya Kütle verileri Tablo 1'de gösterilmektedir.

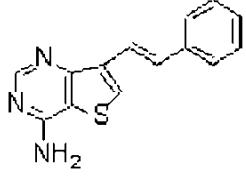
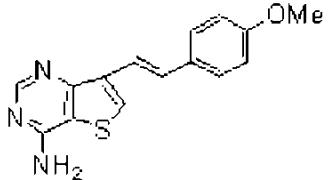
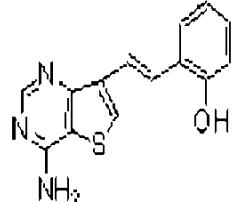
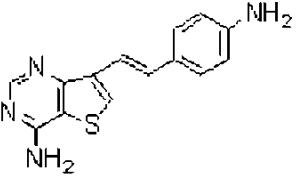
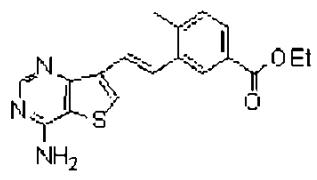
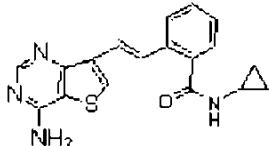
20

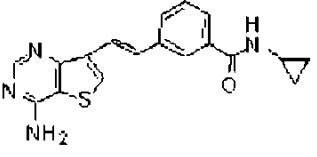
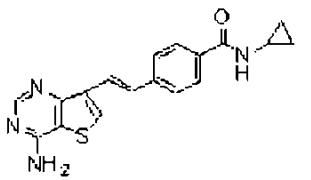
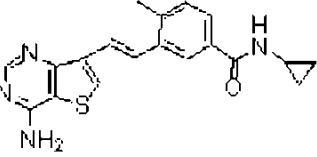
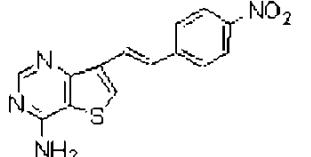
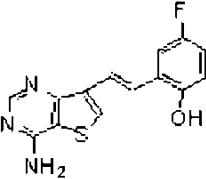
<Tablo 1>

Örn.	Yapı	Bileşik	MSm/z [M+1]	NMR (¹ H NMR 400MHz, DMSO-d ₆)
1		etyl 3-((4-(2-hidroksietilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il) etinil)-4-metil benzoat	382.59	8.52 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.09 (m,1H), 8.03 (s, 1H), 7.89(dd,1H), 7.51 (d, 1H), 4.32 (q,2H), 3.58 (m,4H), 2.58 (s,3H), 1.32 (t,3H)

2		etil 3-((4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etinil)-4-metil benzoat	378.60	8.54 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 4.32 (q, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.32 (t, 3H), 0.78 (m, 2H), 0.65 (m, 2H).
3		etil 4-metil-3-((4-(3,4,5-trimetoksifenila mino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etinil)benzoat	504.82	9.80 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.18 (s, 2H), 4.32 (q, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.70 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.32 (t, 3H).
4		etil 3-((4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etinil)-4-metil benzoat	526.89	9.68 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.03 (d, 2H), 4.32 (q, 2H), 3.13 (m, 4H), 3.04 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.38 (q, 2H), 1.32 (t, 3H), 1.03 (t, 3H)
5		etil 4-metil-3-((4-(4-morfolinofenila mino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etinil)benzoat	499.80	9.70 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.52 (m, 3H), 6.98 (d, 2H), 4.32 (q, 2H), 3.73 (m, 4H), 3.10 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 1.33 (t, 3H)

6		N-siklopropil-7-((3,5-dimetoksifenil)et hinil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin	352.50	8.67(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.55(s, 1H), 6.75(s, 2H), 6.60(s, 1H), 3.79(s, 6H), 3.07(m, 1H), 0.87(m, 2H), 0.70(m, 2H)
7		7-((4-bromo-3,5-dimetoksifenil)et hinil)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin	430.36	8.62(br, 1H), 8.55(s, 1H), 8.23(s, 1H), 6.91(s, 1H), 3.90(s, 6H), 3.00(m, 1H), 0.81(m, 2H), 0.66(m, 2H)
8		7-((4-bromo-2-kloro-3,5-dimetoksifenil)et hinil)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin	464.47	8.54(s, 2H), 8.23(s, 1H), 7.21(s, 1H), 3.93(s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.00(m, 1H), 0.82(m, 2H), 0.66(m, 2H)
9		7-((4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)et hinil)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin	498.44	8.60(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.25(s, 1H), 3.86(s, 6H), 3.00(m, 1H), 0.81(m, 2H), 0.66(m, 2H)
10		7-((2-kloro-3,5-dimetoksifenil)et hinil)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin	386.57	8.53(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.23(s, 1H), 6.81(d, 1H), 6.78(d, 1H), 2.99(m, 1H), 0.81(m, 2H), 0.65(m, 2H)
11		7-(4-bromo-3,5-dimetoksistiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin	392.0 393.99	8.48(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.91(d, 1H), 7.48(s, 2H), 7.45(d, 1H), 6.93(s, 2H), 3.90(s, 6H)

12		(E)-7-stiriltiено[3,2-d]pirimidin-4-amin	254.21	8.48(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.58(d, 2H), 7.46(s, 2H), 7.41(d, 2H), 7.37(t, 2H), 7.28(t, 1H)
13		(E)-7-(4-metoksistiril)tiyen o [3,2-d]pirimidin-4-amin	284.27	8.46(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.54(d, 2H), 7.47(s, 2H), 7.33(d, 2H), 6.97(d, 2H), 3.78(s, 3H)
14		(E)-2-(2-(4-aminotiyoeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)fenol	270.23	9.75(br, 1H), 8.45(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.93(d, 2H), 7.52(d, 1H), 7.46(s, 2H), 7.07(t, 1H), 6.88(d, 1H), 6.82(t, 1H)
15		(E)-7-(4-aminostiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin	269.22	8.43(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.62(d, 1H), 7.42(s, 2H), 7.24(d, 2H), 7.12(d, 1H), 6.55(d, 2H), 5.31(s, 2H)
16		(E)-etil 3-(2-(4-aminotiyoeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metil benzoat	340.28	8.48(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.14(d, 1H), 7.75(d, 1H), 7.50(s, 2H), 7.39(d, 1H), 7.36(d, 1H), 4.32(q, 2H), 2.49(s, 3H), 1.32(t, 3H),
17		(E)-2-(2-(4-aminotiyoeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-siklopropilbenzami de	337.30	-

18		(E)-3-(2-(4-aminotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-siklopropilbenzami de	337.30	8.55(d, 1H), 8.48(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.09(d, 1H), 8.03(s, 1H) 7.92(d, 1H), 7.71(d, 2H), 7.52(s, 2H), 7.45(t, 1H), 2.87(m, 1H), 0.70(m, 2H), 0.60(m, 2H)
19		(E)-4-(2-(4-aminotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-siklopropilbenzami de	337.82	8.50(s, 1H), 8.43(d, 1H), 8.26(s, 1H), 7.95(d, 2H), 7.84(d, 2H), 7.66(d, 2H), 7.53(d, 2H), 2.84(m, 1H), 0.69(m, 2H), 0.59(m, 2H)
20		(E)-3-(2-(4-aminotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-siklopropil-4-metilbenzamit	351.33	8.51(d, 1H), 8.32(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.11(s, 1H), 8.07(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.52(s, 2H), 7.46(d, 1H), 7.30(d, 1H), 2.85(m, 1H), 2.44(s, 3H), 0.71(m, 2H), 0.60(m, 2H)
21		(E)-7-(4-nitrostyryl)tiyeno[3, 2-d]pirimidin-4-amin	299.24	8.48(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.35(d, 2H), 8.22(d, 1H), 8.06(d, 2H), 7.84(d, 1H), 7.45(s, 2H)
22		(E)-2-(2-(4-aminotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-florofenol	288.19	9.75(br, 1H), 8.46(s, 1H), 8.16(s, 1H), 8.02(d, 1H), 7.45(s, 2H), 7.44(d, 1H), 7.35(d, 1H), 6.93(t, 1H), 6.84(d, 1H)

23		(E)-7-(4-amino-2-florostiril) tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin	287.18	-
24		(E)-7-(2-(4-aminonaftalin-1-il)vinil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin	319.29	8.55(d, 1H), 8.50(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.22(d, 1H), 8.11(d, 1H), 7.67(d, 1H), 7.53(t, 1H), 7.46(s, 2H), 7.42(t, 1H), 7.28(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.00(s, 2H)
25		(E)-7-(2-(2-kloropiridin-4-il)vinil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin	289.21	8.49(s, 1H), 8.37(d, 1H), 8.33(s, 1H), 7.90(d, 1H), 7.84(d, 1H), 7.70(s, 1H), 7.59(d, 1H), 7.56(s, 2H)
26		(E)-5-(2-(4-aminotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)piridin-2,3-diamin	285.21	-
27		(E)-1-(5-(2-(4-aminotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)tiyofen-2-il)etanon	302.31	8.46(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.15(d, 1H), 7.86(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.46(s, 2H), 7.35(d, 1H), 2.51(s, 3H)
28		(E)-6-(2-(4-aminotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-N-siklopropil-2-okso-2H-kromen-3-karboksamit	405.34	-
29		(E)-7-(4-amino-3-florostiril) tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin	287.25	8.45(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.66(d, 1H), 7.45(s, 2H), 7.24(d, 1H), 7.18(d, 1H), 7.10(d, 1H), 6.75(t, 1H), 5.36(br, 2H)

30		(E)-7-(2-metil-5-nitrostiril) tiyeno[3, 2-d]pirimidin-4-amin	313.25	8.50(s, 1H), 8.44(d, 1H), 8.37(s, 1H), 8.25(d, 1H), 8.04(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.52(d, 1H), 7.45(s, 2H), 2.58(s, 3H)
31		(E)-N-siklopropil-7-stiriltiyeno [3,2-d]pirimidin-4-amin	294.28	8.62(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.85(d, 1H), 7.59(d, 2H), 7.47(d, 1H), 7.35(d, 2H), 7.28(t, 1H), 2.98(m, 1H), 0.80(m, 2H), 0.66(m, 2H)
32		(E)-N-siklopropil-7-(4-metoksistiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin	324.33	8.55(s, 1H), 8.15(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.77(d, 1H), 7.53(d, 2H), 7.31(d, 1H), 6.95(d, 2H), 3.78(s, 3H), 2.98(m, 1H), 0.80(m, 2H), 0.65(m, 2H)
33		(E)-2-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)fenol	310.30	9.74(br, 1H), 8.54(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.95(d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.45(d, 1H), 7.09(t, 1H), 6.87(d, 1H), 6.82(d, 1H), 2.98(m, 1H), 0.80(m, 2H), 0.65(m, 2H)
34		(E)-7-(4-aminostiril)-N-siklopropitiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin	309.32	8.54(s, 1H), 8.05(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.59(d, 1H), 7.28(d, 2H), 7.14(d, 1H), 6.57(d, 2H), 2.98(m, 1H), 0.80(m, 2H), 0.65(m, 2H)

35		(E)-etil 3-(2-(4-(siklopropilamino) tiyeno [3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metil benzoat	380.40	8.57(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.16(d, 1H), 8.08(s, 1H), 7.77(d, 1H), 7.41(d, 1H), 7.38(d, 1H), 4.34(q,2H), 3.00(m, 1H), 1.34(t, 3H), 0.80(m,2H), 0.66(m,2H)
36		(E)-N-siklopropil-2-(2-(4-(siklopropilamino) tiyeno [3,2-d]pirimidin-7-il)vinil) benzamit	377.36	8.53(s, 1H), 8.42(d, 1H), 8.16(s, 1H), 8.04(s, 1H), 8.02(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.45(d, 1H), 7.42(d, 1H), 7.40(t, 1H), 7.31(t, 1H), 2.99(m, 1H), 2.82(m, 1H), 0.80(m,2H), 0.68(m,2H), 0.63(m,2H), 0.56(m,2H)
37		(E)-N-siklopropil-3-(2-(4-(siklopropilamino) tiyeno [3,2-d]pirimidin-7-il)vinil) benzamit	377.36	8.57(s, 1H), 8.55(d, 1H), 8.26(s, 1H), 8.07(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.94(d, 1H), 7.72(d,2H), 7.55(d, 1H), 7.46(t, 1H), 3.00(m, 1H), 2.88(m, 1H), 0.80(m,2H), 0.71(m,2H), 0.65(m,2H), 0.60(m,2H)
38		(E)-N-siklopropil-4-(2-(4-(siklopropilamino) tiyeno [3,2-d]pirimidin-7-il)vinil) benzamit	377.36	-

39		(E)-N-siklopropil-3-(2-(4-(siklopropilamino) tiyeno [3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilbenzamit	391.40	8.57(s, 1H), 8.52(d, 1H), 8.33(s, 1H), 8.12(s, 1H), 8.09(d, 1H), 8.02(s, 1H), 7.64(d, 1H), 7.45(d, 1H), 7.27(d, 1H), 3.00(m, 1H), 2.86(m, 1H), 2.44(s, 3H), 0.81(m,2H), 0.71(m,2H), 0.65(m,2H), 0.60(m,2H)
40		(E)-N-siklopropil-7-(4-nitrostiril) tiyeno[3, 2-d]pirimidin-4-amin	-	8.58(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.36(d,2H), 8.22(d, 1H), 8.12(s, 1H), 8.07(d,2H), 7.85(d, 1H), 3.00(m, 1H), 0.81(m,2H), 0.65(m,2H)
41		(E)-2-(2-(4-(siklopropilamino) tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-florofenol	328.26	9.75(br, 1H), 9.34(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.02(s, 1H), 8.00(d, 1H), 7.47(d, 1H), 7.37(d, 1H), 6.87(d, 1H), 2.98(m, 1H), 0.80(m,2H), 0.65(m,2H)
42		(E)-7-(4-amino-2-florostiril)-N-siklopropiltiyeno[3 ,2-d] pirimidin-4-amin	327.25	-

43		(E)-7-(2-(4-aminonaphthalen-1-il)vinil)-N-siklopropiltyieno[3,2-d]pirimidin-4-amin	359.29	8.59(s, 1H), 8.54(d, 1H), 8.25(s, 1H), 8.23(d, 1H), 8.11(d, 1H), 7.68(d, 1H), 7.53(t, 1H), 7.41(t, 1H), 7.29(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.00(s, 2H), 3.00(m, 1H), 0.81(m, 2H), 0.66(m, 2H)
44		(E)-7-(2-(2-kloropiridin-4-il)vinil)-N-siklopropiltyieno[3,2-d]pirimidin-4-amin	329.27	-
45		(E)-7-(2-(1H-pirazo l-4-il)vinil)-N-siklopropiltyieno[3,2-d]pirimidin-4-amin	284.27	8.64(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.88(br, 1H), 7.73(d, 1H), 7.14(d, 1H), 2.98(m, 1H), 0.80(m, 2H), 0.63(m, 2H)
46		(E)-5-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)piridin-2,3-diamin	325.26	-
47		(E)-1-(5-(2-(4-(siklopropilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)tiyofen-2-il)etanon	342.30	-

48		(E)-N-siklopropil-6-(2-(4-(siklopropilamino) tiyeno [3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-2-okso-2H-kromen-3-karboksamit	445.34	-
49		(E)-7-(4-amino-3-florostiril)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d] pirimidin-4-amin	327.26	8.54(s, 1H), 8.06(s, 1H), 8.01(d, 1H), 7.64(d, 1H), 7.24(d, 1H), 7.19(d, 1H), 7.10(d, 1H), 6.75(t, 1H), 5.36(br, 2H), 2.98(m, 1H), 0.79(m, 2H), 0.65(m, 2H)
50		(E)-N-siklopropil-7-(2-metil-5-nitrostiril)tiyeno[3,2-d] pirimidin-4-amin	353.28	8.58(s, 1H), 8.44(d, 1H), 8.37(s, 1H), 8.23(d, 1H), 8.08(d, 1H), 8.03(d, 1H), 7.54(d, 1H), 7.52(d, 1H), 3.00(m, 1H), 2.53(s, 3H), 0.80(m, 2H), 0.64(m, 2H)
51		(E)-N-(3-(2-(4-(siklopropilamino) tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilfenil)siklo propankarboksamid	391.35	10.17(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.97(d, 1H), 7.41(d, 1H), 7.30(d, 1H), 7.12(d, 1H), 3.00(m, 1H), 2.36(s, 3H), 1.75(m, 1H), 0.80(m, 6H), 0.64(m, 2H)

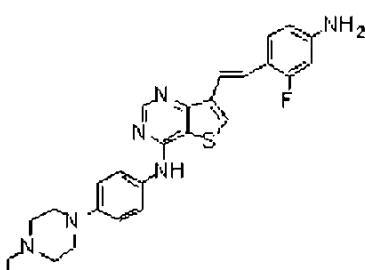
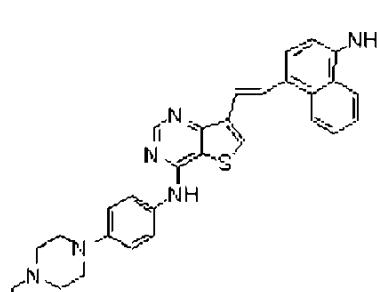
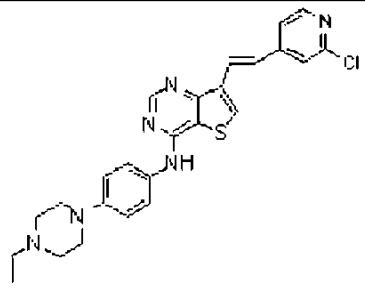
52		(E)-N-siklopropil-3-(2-(4-(3,4,5-trimetoksifenila mino)tiyeno [3,2-d]pirimidin-7-il)vinil) benzamit	503.59	9.71(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.56(d, 1H), 8.35(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.93(d, 1H), 7.74(d, 1H), 7.72(s, 1H), 7.58(d, 1H), 7.46(t, 1H), 7.21(s, 2H), 3.78(s, 6H), 3.66(s, 3H), 2.87(m, 1H), 0.70(m, 2H), 0.60(m, 2H)
53		(E)-N-siklopropil-4-metil-3-(2-(4-(3,4,5-trimetoksifenila mino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamit	517.62	9.66(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.52(d, 1H), 8.42(s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.08(d, 1H), 7.64(d, 1H), 7.48(d, 1H), 7.29(d, 1H), 7.20(s, 2H), 3.78(s, 6H), 3.65(s, 3H), 2.87(m, 1H), 0.70(m, 2H), 0.59(m, 2H)
54		(E)-7-(2-(4-aminonaftalin-1-il)vinil)-N-(3,4,5-trimetoksifenil)tiyeno [3,2-d]pirimidin-4-amin	485.57	-
55		(E)-N-(4-metil-3-(2-(4-(3,4,5-trimetoksifenila mino)tiyeno [3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)fenil) siklopropankarboksam id	517.63	-

56		(E)-N-siklopropil-4-metil-3-(2-(4-(4-morfolinofenila mino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)benzamit	512.65	-
57		(E)-N-(4-metil-3-(2-(4-(4-morfolinofenila mino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)fenil) siklopropankarboksam id	512.64	-
58		(E)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-7-stiriltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin	442.47	9.54(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.85(d, 1H), 7.59(d, 2H), 7.50(d, 2H), 7.47(d, 1H), 7.38(t, 2H), 7.27(t, 1H), 6.94(d, 2H), 3.12(m, 4H), 2.35(q, 2H), 2.50(m, 4H), 1.02(t, 3H)
59		(E)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-7-(4-metoksistiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin	472.49	9.51(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.77(d, 1H), 7.52(d, 2H), 7.50(d, 2H), 7.32(d, 1H), 6.95(d, 2H), 6.94(d, 2H), 3.77(s, 3H), 3.12(m, 4H), 2.50(m, 4H), 2.35(q, 2H), 1.02(t, 3H)

60		(E)-2-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenylamino)vinyl)furan-3-ol	458.47	9.50(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.94(d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.49(d, 2H), 7.46(d, 1H), 7.08(t, 1H), 6.96(d, 2H), 6.87(d, 1H), 6.81(t, 1H), 3.12(m, 4H), 2.50(m, 4H), 2.35(q, 2H), 1.02(t, 3H)
61		(E)-7-(4-aminostyryl)-N-(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl)furan-3-ylamine	457.50	9.47(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.60(d, 1H), 7.49(d, 2H), 7.25(d, 2H), 7.14(d, 1H), 6.96(d, 2H), 6.56(d, 1H), 5.32(s, 2H), 3.12(m, 4H), 2.36(q, 2H), 2.50(m, 4H), 1.02(t, 3H)
62		(E)-ethyl 3-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenylamino)vinyl)furan-2-carboxylate	528.57	9.55(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.15(d, 1H), 7.76(d, 1H), 7.49(d, 2H), 7.42(d, 1H), 7.37(d, 1H), 6.94(d, 2H), 4.33(q, 2H), 3.12(m, 4H), 2.50(m, 4H), 2.35(q, 2H), 1.33(t, 3H), 1.02(t, 3H)

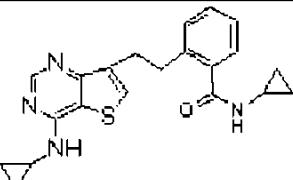
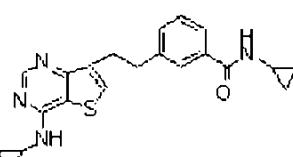
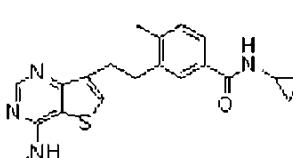
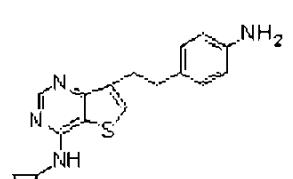
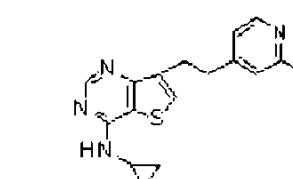
63		(E)-N-siklopropil-2-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenylamino) tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-yl)vinyl) benzamit	525.58	9.57(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.42(d, 1H), 8.18(s, 1H), 8.02(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.47(d, 2H), 7.40(d, 1H), 7.41(d, 1H), 7.40(t, 1H), 7.31(t, 1H), 6.94(d, 2H), 3.12(m, 4H), 2.87(m, 1H), 2.50(m, 4H), 2.34(q, 2H), 1.02(t, 3H), 0.68(m, 2H), 0.61(m, 2H)
64		(E)-N-siklopropil-3-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenylamino) tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-yl)vinyl) benzamit	525.58	9.55(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.55(d, 1H), 8.28(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.93(d, 1H), 7.83(t, 1H), 7.71(d, 2H), 7.55(d, 1H), 7.49(d, 1H), 7.46(d, 1H), 6.94(d, 2H), 3.12(m, 4H), 2.87(m, 1H), 2.50(m, 4H), 2.35(q, 2H), 1.02(t, 3H), 0.69(m, 2H), 0.59(m, 2H)
65		(E)-N-siklopropil-4-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenylamino) tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-yl)vinyl) benzamit	525.58	9.55(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.43(d, 1H), 8.28(s, 1H), 7.91(d, 1H), 7.83(d, 2H), 7.65(d, 2H), 7.57(d, 1H), 7.49(d, 2H), 6.94(d, 2H), 3.12(m, 4H), 2.85(m, 1H), 2.50(m, 4H), 2.35(q, 2H), 1.02(t, 3H), 0.68(m, 2H), 0.58(m, 2H)

66		(E)-N-siklopropil-3-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino) tiye no[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-metilbenzamit	539.59	9.55(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.51(d, 1H), 8.35(s, 1H), 8.12(s, 1H), 8.09(d, 1H), 7.64(d, 1H), 7.50(d, 2H), 7.46(d, 1H), 7.28(d, 1H), 6.95(d, 2H), 3.12(m, 4H), 2.85(m, 1H), 2.50(m, 4H), 2.37(q, 2H), 1.02(t, 3H), 0.68(m, 2H), 0.59(m, 2H)
67		(E)-N-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenil)-7-(4-nitrostiril)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin	487.46	9.60(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.34(d, 2H), 8.07(d, 2H), 7.86(d, 1H), 7.54(d, 1H), 7.49(d, 2H), 6.95(d, 2H), 3.13(m, 4H), 2.50(m, 4H), 2.37(q, 2H), 1.02(t, 3H)
68		(E)-2-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiye no[3,2-d]pirimidin-7-il)vinil)-4-florofenol	476.51	9.76(br, 1H), 9.51(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.99(d, 1H), 7.51(s, 1H), 7.49(d, 2H), 7.47(d, 1H), 7.36(d, 1H), 6.94(d, 2H), 6.86(d, 1H), 3.12(m, 4H), 2.50(m, 4H), 2.36(q, 2H), 1.03(t, 3H)

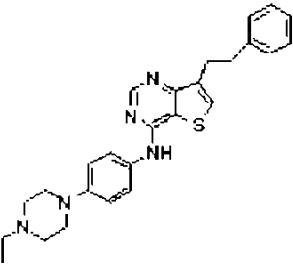
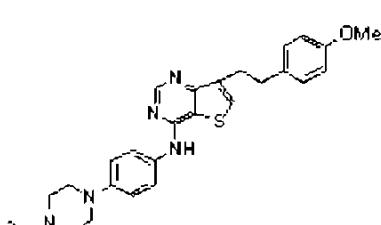
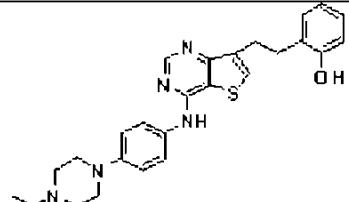
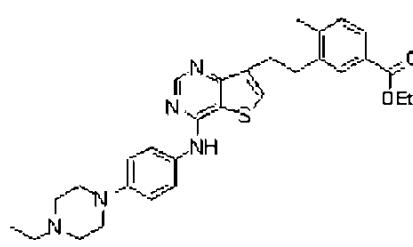
69		(E)-7-(4-amino-2-florostiril)-N-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenil)tiyeno [3, 2-d]pirimidin-4-amin	475.51	9.45(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.76(d, 1H), 7.49(d, 2H), 7.39(t, 1H), 7.21(d, 1H), 6.94(d, 2H), 6.41(d, 1H), 6.33(d, 1H), 5.66(s, 2H), 3.12(m, 4H), 2.50(m, 4H), 2.36(q, 2H), 1.03(t, 3H)
70		(E)-7-(2-(4-aminonaftalin-1-il)vinil)-N-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenil)tiyeno[3, 2-d]pirimidin-4-amin	507.58	9.50(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.53(d, 1H), 8.27(s, 1H), 8.22(d, 1H), 8.10(d, 1H), 7.68(d, 1H), 7.53(t, 1H), 7.50(d, 2H), 7.41(t, 1H), 7.30(d, 1H), 6.95(d, 2H), 6.74(d, 1H), 5.99(s, 2H), 3.12(m, 4H), 2.50(m, 4H), 2.36(q, 2H), 1.03(t, 3H)
71		(E)-7-(2-(2-kloropiridin-4-il)vinil)-N-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenil)tiyeno[3, 2-d]pirimidin-4-amin	477.48	-

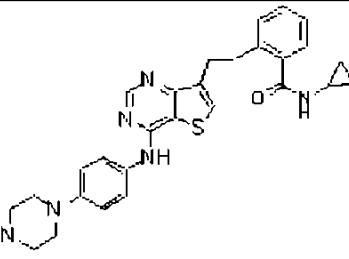
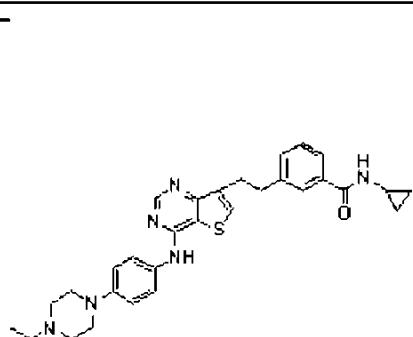
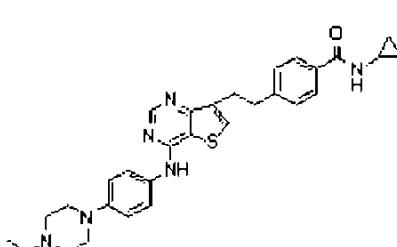
72		(E)-N-(3-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenylamino)tyieno[3,2-d]pirimidin-7-yl)vinyl)-4-methylphenylcyclopropanecarboxamide	539.66	10.17(s, 1H), 9.54(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.37(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.97(d, 1H), 7.50(d, 2H), 7.40(d, 1H), 7.31(d, 1H), 7.12(d, 1H), 6.95(d, 2H), 3.12(m, 4H), 2.50(m, 4H), 2.36(q, 2H), 2.35(s, 3H), 1.80(m, 1H), 1.03(t, 3H), 0.80(m, 2H), 0.77(m, 2H)
73		(E)-N-(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl)-7-(2-methyl-5-nitrostyryl)tyieno[3,2-d]pirimidin-4-amin	501.53	9.54(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.45(d, 1H), 8.40(s, 1H), 8.24(d, 1H), 8.01(d, 1H), 7.57(d, 1H), 7.54(d, 1H), 7.50(d, 2H), 6.95(d, 2H), 3.12(m, 4H), 2.53(s, 3H), 2.50(m, 4H), 2.36(q, 2H), 1.03(t, 3H)
74		7-(3,5-dimethoxystyryl)tyieno[3,2-d]pirimidin-4-amin	314.06 315.07	8.47(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.80(d, 1H), 7.48(s, 2H), 7.44(d, 1H), 6.72(s, 2H), 6.41(s, 1H), 3.78(s, 6H)
75		7-(4-bromo-2,6-dichloro-3,5-dimethoxystyryl)tyieno[3,2-d]pirimidin-4-amin	M+Na 482.16 483.09	8.55(s, 1H), 8.37(s, 1H), 7.80(d, 1H), 7.48(s, 2H), 7.30(d, 1H), 3.84(s, 6H)
76		7-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxystyryl)tyieno[3,2-d]pirimidin-4-amin	382.00 383.98	8.45(s, 1H), 8.30(s, 1H), 7.90(d, 1H), 7.51(s, 2H), 7.23(d, 1H), 6.89(s, 1H), 3.93(s, 6H)

77		7-fenetiliyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin	56.22	-
78		6-(2-(4-aminotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-N-siklopropil-2-okso-2H-kromen-3-karboksamit	407.40	-
79		7-(4-amino-2-metilfenetil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin	285.30	-
80		N-siklopropil-7-(4-metoksifenetil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin	326.36	8.46(s, 1H), 7.91(d, 1H), 7.66(s, 1H), 7.13(d, 2H), 6.85(d, 2H), 3.03(t, 2H), 2.97(m, 1H), 2.92(t, 2H), 0.78(m, 2H), 0.62(m, 2H)
81		2-(2-(4-(siklopropilamino) tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)fenol	312.29	9.37(br, 1H), 8.48(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.01(d, 1H), 6.98(t, 1H), 6.76(d, 1H), 6.68(t, 1H), 3.03(t, 2H), 2.97(m, 1H), 2.92(t, 2H), 0.78(m, 2H), 0.62(m, 2H)
82		etil 3-(2-(4-(siklopropilamino) tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-4-metil benzoat	382.53	8.50(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.68(d, 4.26 (m, 2H), 3.02 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.29 (t, 3H), 0.79 (d, 2H), 0.62 (d, 2H)

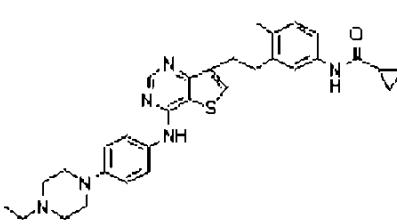
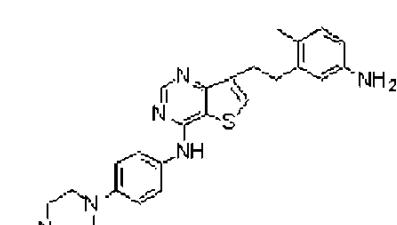
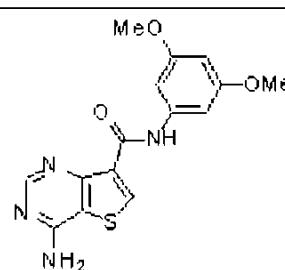
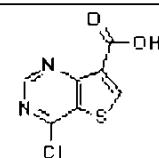
83		N-siklopropil-2-(4-(siklopropilamino) tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil benzamit	379.54	-
84		N-siklopropil-3-(2-(4-(siklopropilamino) tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil) benzamit	379.44	8.59(s, 1H), 8.40(d, 1H), 7.93(s, 1H), 7.71(d, 2H), 7.61(t, 1H), 7.35(s, 2H), 3.08(t, 2H), 3.03(t, 2H), 2.96(m, 1H), 2.82(m, 1H), 0.79(m, 2H), 0.69(m, 2H), 0.62(m, 2H), 0.57(m, 2H)
85		N-siklopropil-3-(2-(4-(siklopropilamino) tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-4-metilbenzamit	393.50	8.50(s, 1H), 8.37(d, 1H), 8.20(d, 1H), 7.94(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.56(d, 1H), 7.25(d, 1H), 2.98(m, 5H), 2.82(m, 1H), 0.79(m, 2H), 0.69(m, 2H), 0.55(m, 2H), 0.44(m, 2H)
86		7-(4-aminofenetyl)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin	311.34	8.52(s, 1H), 8.48(d, 1H), 7.90(s, 1H), 7.18(d, 2H), 6.56(d, 2H), 4.98(s, 2H), 2.98(m, 4H), 2.80(m, 1H), 0.77(m, 2H), 0.62(m, 2H)
87		7-(2-(2-kloropiridin-4-il) etil)-N-siklopropiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin	331.41	-

88		7-(2-(1H-pyrazol-4-yl)ethyl)-N-siklopropilcyclopropene[3,2-d]pyrimidin-4-amine	286.45	-
89		7-(5-amino-2-methylphenyl)-N-siklopropilcyclopropene[3,2-d]pyrimidin-4-amine	325.49	8.50(s, 1H), 7.87(d, 1H), 7.76(s, 1H), 6.77(d, 1H), 6.40(s, 1H), 6.32(d, 1H), 4.74(s, 2H), 2.96(m, 4H), 2.77(m, 1H), 2.12(s, 3H), 0.80(m, 2H), 0.63(m, 2H)
90		N-siklopropil-3-(2-(4-(3,4,5-trimethoxyphenylamino)cyclopropyl)cyclopropene[3,2-d]pyrimidin-7-yl)benzamide	505.60	9.55(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.41(d, 1H), 8.19(s, 1H), 7.83(t, 1H), 7.70(s, 1H), 7.62(d, 1H), 7.33(d, 1H), 7.20(s, 2H), 3.74(s, 6H), 3.61(s, 3H), 3.11(m, 2H), 3.05(m, 2H), 2.82(m, 1H), 0.67(m, 2H), 0.55(m, 2H)
91		N-siklopropil-4-methyl-3-(2-(4-(3,4,5-trimethoxyphenylamino)cyclopropyl)cyclopropene[3,2-d]pyrimidin-7-yl)benzamide	519.72	9.56(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.33(d, 1H), 8.19(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.68(d, 1H), 7.55(d, 1H), 7.20(s, 2H), 3.77(s, 6H), 3.63(s, 3H), 3.06(m, 2H), 3.02(m, 2H), 2.82(m, 1H), 2.31(s, 3H), 0.67(m, 2H), 0.55(m, 2H)

92		N-(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl)-7-fenetylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-amine	444.63	9.43(s, 1H), 8.53(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.49(d, 2H), 7.25(d, 2H), 7.24(t, 2H), 7.18(t, 1H), 6.93(d, 2H), 3.12(m, 4H), 3.07(t, 2H), 3.01(t, 2H), 2.50(m, 4H), 2.36(q, 2H), 1.03(t, 3H)
93		N-(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl)-7-(4-methoxyphenyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-amine	474.66	9.42(s, 1H), 8.52(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.50(d, 2H), 7.12(d, 2H), 6.95(d, 2H), 6.84(d, 2H), 3.70(s, 3H), 3.77(s, 3H), 3.29(m, 4H), 3.12(m, 4H), 3.05(t, 2H), 2.93(t, 2H), 2.37(q, 2H), 1.02(t, 3H)
94		2-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-yl)ethanol	460.49	-
95		ethyl 3-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-yl)propyl 4-methylbenzoate	530.59	9.41(s, 1H), 8.54(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.68(d, 1H), 7.50(d, 2H), 7.29(d, 1H), 6.94(d, 2H), 4.26(q, 2H), 3.13(m, 4H), 3.03(m, 4H), 2.50(m, 4H), 2.38(s, 3H), 2.37(q, 2H), 1.30(t, 3H), 1.03(t, 3H)

96		N-siklopropil-2-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenylamino) tiye no[3,2-d]pirimidin-7-il)etil benzamit	527.71	-
97		N-siklopropil-3-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenylamino) tiye no[3,2-d]pirimidin-7-il)etil benzamit	527.72	9.44(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.40(d, 1H), 8.12(s, 1H), 7.84(t, 1H), 7.77(s, 1H), 7.62(d, 1H), 7.49(d, 2H), 7.36(d, 1H), 6.94(d, 2H), 3.12(m, 4H), 3.07(m, 2H), 3.00(m, 2H), 2.82(m, 1H), 2.50(m, 4H), 2.37(q, 2H), 1.03(t, 3H), 0.68(m, 2H), 0.57(m, 2H)
98		N-siklopropil-4-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenylamino) tiye no[3,2-d]pirimidin-7-il)etil benzamit	527.61	9.43(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.47(d, 1H), 8.34(s, 1H), 7.73(d, 2H), 7.48(d, 2H), 7.30(d, 2H), 6.95(d, 2H), 3.11(m, 4H), 3.07(m, 4H), 2.81(t, 2H), 2.50(t, 2H), 1.17(m, 2H), 1.05(t, 3H), 0.86(m, 1H), 0.68(t, 2H), 0.66(t, 2H)

99		N-sikloprol-3-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino) tiye no[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-4-metilbenzamit	541.63	9.45(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.34(d, 1H), 7.80(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.56(d, 1H), 7.50(d,2H), 7.20(d, 1H), 6.94(d,2H), 3.12(m,4H), 3.07(m,2H), 3.00(m,2H), 2.82(m, 1H), 2.50(m,4H), 2.37(q,2H), 2.32(s, 3H), 1.03(t, 3H), 0.68(m,2H), 0.57(m,2H)
100		7-(4-aminofenetil)-N-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenil)tiyeno [3, 2-d]pirimidin-4-amin	459.64	-
101		2-(2-(4-(4-ethyl piperazin-1-il)fenilamino)tiye no[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)-4-florofenol	478.63	9.43(s, 1H), 8.51(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.49(d,2H), 6.93(d,2H), 6.87(d, 1H), 6.81(d, 1H), 6.78(t, 1H), 3.12(m,4H), 3.04(t, 2H), 2.92(t, 2H), 2.50(m,4H), 2.35(q,2H), 1.03(t, 3H)
102		7-(2-(4-aminonaftalin-1-il) etil)-N-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenil)tiyeno[3, 2-d]pirimidin-4-amin	509.56	9.44(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.16(d, 1H), 8.07(d, 1H), 7.82(s, 1H), 7.50(d,2H), 7.48(t, 1H), 7.38(t, 1H), 7.07(d, 1H), 6.94(d,2H), 6.60(d, 1H), 3.12(m,4H), 3.08(t, 4H), 2.50(m,4H), 2.34(q,2H), 1.02(t, 3H)

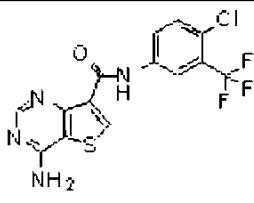
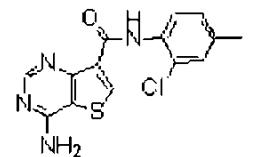
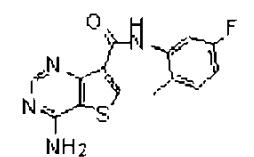
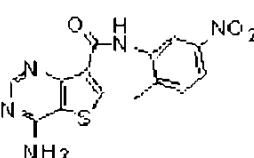
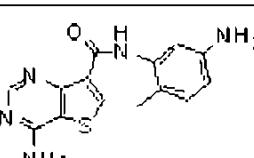
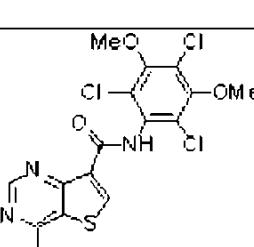
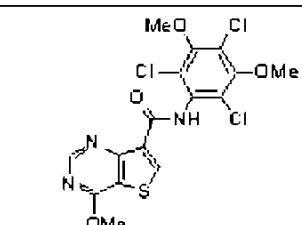
103		N-(3-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenylamino)tyieno[3,2-d]pirimidin-7-yl)ethyl)-4-methylphenylpropionic acid cyclopropane ester	541.72	10.05(s, 1H), 9.44(s, 1H), 8.54(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.50(d, 2H), 7.42(s, 1H), 7.37(d, 1H), 7.04(d, 1H), 6.94(d, 2H), 3.12(m, 4H), 3.00(t, 2H), 2.90(t, 2H), 2.50(m, 4H), 2.36(q, 2H), 2.23(s, 3H), 1.80(m, 1H), 1.02(t, 3H), 0.80(m, 2H), 0.77(m, 2H)
104		7-(4-amino-2-methylphenyl)-N-(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl)tyieno[3,2-d]pirimidin-4-amine	473.57	9.43(s, 1H), 8.53(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.50(d, 2H), 6.94(d, 2H), 6.77(d, 1H), 6.41(s, 1H), 6.32(d, 1H), 4.74(s, 2H), 3.12(m, 4H), 2.98(t, 2H), 2.79(t, 2H), 2.49(m, 4H), 2.36(q, 2H), 2.12(s, 3H), 1.02(t, 3H)
105		4-(methylthio)tyieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxylic acid		8.98(s, 1H), 8.49(s, 1H), 2.72(s, 1H)
106		4-amino-N-(3,5-dimethoxyphenyl)tyieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamide		11.87(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.59(s, 1H), 7.91(s, 2H), 6.97(s, 2H), 6.30(s, 1H), 3.78(s, 6H)
107		4-chlorotyieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxylic acid		9.07(s, 1H), 8.87(s, 1H)

108		4-(siklopropilamino)-N-(2,6-diflоро-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	407.1 408.30	-
109		4-kloro-N-(2-kloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.62(s, 1H), 9.45(s, 1H), 8.94(s, 1H), 7.99(s, 1H), 6.59(s, 1H), 3.88(s, 3H), 3.81(s, 3H)
110		N-(2-kloro-3,5-dimetoksifenil)-4-metoksitiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.85(s, 1H), 9.17(s, 1H), 9.02(s, 1H), 7.90(s, 1H), 6.56(s, 1H), 4.19(s, 3H), 3.88(s, 3H), 3.81(s, 3H)
111		4-amino-N-(2-kloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	12.25(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.57(s, 1H), 7.92(m,3H), 6.55(s, 1H), 3.87(s, 3H), 3.80(s, 3H)
112		4-kloro-N-(6-metoksibenzofuran-4-il)-3-metil-3,4-dihidrotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.64(s, 1H), 9.36(s, 1H), 9.15(s, 1H), 7.93(d, 1H), 7.91(d, 1H), 7.11(s, 1H), 7.06(s, 1H), 3.81(s, 3H)
113		4-amino-N-(6-metoksibenzofuran-4-il)-3-metil-3,4-dihidrotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	12.39(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.75(s, 1H), 7.97-7.89(m, 4H), 7.12(s, 1H), 7.01(s, 1H), 3.81(s, 3H)

114		N-(6-metoksibenzofuran-4-il)-3-metil-4-(fenilamino)-3,4-dihidrotiyoeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	12.33(m, 1H), 10.20(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.31(s, 2H), 7.76(m, 2H), 7.40(m, 2H), 7.20(m, 1H), 7.15(s, 1H), 7.03(s, 1H), 3.82(s, 3H)
115		4-kloro-N-(3-cyano-5-metoksifenil)tiye no[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	12.84(s, 1H), 9.23(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.75(s, 1H), 6.79(s, 1H), 3.83(s, 3H)
116		4-amino-N-(3-karbamoil-5-metoksifenil)tiye no[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	344.21 345.19	12.56(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.74(s, 2H), 7.61(d, 1H), 7.37(s, 1H), 6.74(d, 1H), 3.80(s, 3H)
117		4-kloro-N-(6-metoksikinolin-8-il)tiye no[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	13.01(s, 1H), 9.47(s, 1H), 9.09(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.24(d, 1H), 7.58(t, 1H), 7.15(s, 1H), 3.92(s, 3H)
118		4-amino-N-(6-metoksikinolin-8-il)tiye no[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	352.22 353.20	13.36(s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.85(d, 1H), 8.68(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.28(d, 1H), 7.85(s, 2H), 7.58(m, 1H), 7.11(d, 1H), 3.91(s, 3H)

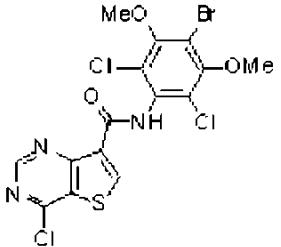
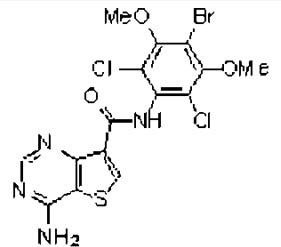
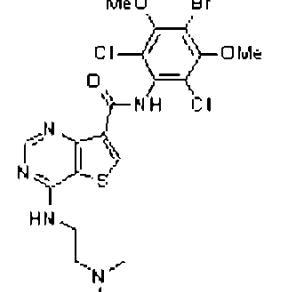
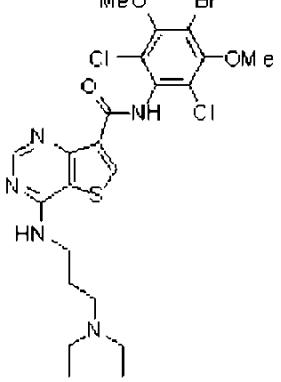
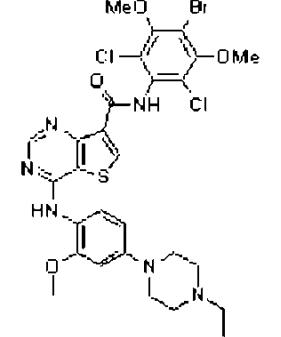
119		4-kloro-N-(3,5-dimetoksifenil) tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.11(s, 1H), 9.33(s, 1H), 8.95(s, 1H), 6.99(s, 2H), 6.31(s, 1H), 3.74(s, 6H)
120		N-(3,5-dimethylphenyl)-4-methoxycarbonyltyeno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamide	-	11.40(s, 1H), 9.10(s, 1H), 7.00(s, 2H), 6.33(s, 1H), 4.19(s, 3H), 3.77(s, 6H)
121		4-(2,4-dimethylbenzylamino)-N-(3,5-dimethylphenyl)tiyeno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamide	-	11.86(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.68(m, 1H), 8.64(s, 1H), 7.11(d, 1H), 6.97(s, 2H), 6.58(s, 1H), 6.46(d, 1H), 6.31(s, 1H), 4.65(d, 2H), 3.82(s, 3H), 3.77(s, 6H), 3.73(s, 3H)
122		4-amino-N-(3,4,5-trimethylphenyl)tiyeno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamide	361.30 362.29	11.76(s, 1H), 9.07(s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.91(s, 2H), 7.11(s, 2H), 3.80(s, 9H)
123		4-amino-N-(4-chloro-3-fluorophenyl)tiyeno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamide	322.99 324.97	12.15(s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.00(d, 1H), 7.94(s, 2H), 7.60(t, 1H), 7.48(d, 1H)
124		4-amino-N-(6-methylpyridin-3-yl)tiyeno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamide	286.06	11.90(s, 1H), 8.92(S, 1H), 8.77(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.08(d, 1H), 7.93(s, 2H), 7.28(d, 1H), 2.44(s, 3H)

125		4-amino-N-(3-fenoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	363.06	11.97(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.56(s, 1H), 7.92(s, 2H), 7.63(s, 1H), 7.37(m, 4H), 7.08(m, 3H), 6.81(d, 1H)
126		4-amino-N-(2,6-dimetilfenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	299.05	11.18(s, 1H), 8.87(s, 1H), 8.53(s, 1H), 7.90(s, 2H), 7.13(s, 3H), 2.20(s, 6H)
127		4-amino-N-(2-kloro-6-metilfenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	319.00 321.01	11.39(s, 1H), 8.91(s, 1H), 8.53(s, 1H), 7.92(s, 2H), 7.41(d, 1H), 7.28(m, 2H), 2.25(s, 3H)
128		4-amino-N-(benzo[d][1,3]diokso 1-5-il)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	315.04	11.81(s, 1H), 8.87(s, 1H), 8.56(s, 1H), 7.91(s, 2H), 7.51(s, 1H), 7.07(d, 1H), 6.93(d, 1H), 6.02(s, 2H)
129		4-amino-N-(5-kloro-2,4-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	365.04 367.02	12.11(s, 1H), 8.87(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.52(s, 1H), 7.87(s, 2H), 6.92(s, 1H), 4.01(s, 3H), 3.89(s, 3H)
130		4-amino-N-(2-florofenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	289.01 290.05	12.11(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.46(m, 1H), 7.36(s, 2H), 7.35(m, 1H), 7.23(m, 1H), 7.16(m, 1H)
131		4-amino-N-(2,3-diklorofenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	338.98 340.96	12.44(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.54(t, 1H), 7.94(s, 2H), 7.42(d, 2H)

132		4-amino-N-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)pyrimidin-7-carboxamide	373.00 374.98	12.19(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.40(s, 1H), 7.95(d, 1H), 7.94(s, 2H), 7.74(d, 1H)
133		4-amino-N-(2-chloro-4-methylphenyl)pyrimidin-7-carboxamide	319.03 321.01	12.15(s, 1H), 8.94(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.38(d, 1H), 7.91(s, 2H), 7.39(s, 1H), 7.18(d, 1H), 2.29(s, 3H)
134		4-amino-N-(5-fluoro-2-methylphenyl)pyrimidin-7-carboxamide	303.26	11.93(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.23(d, 1H), 7.94(s, 2H), 7.30(m, 1H), 6.88(m, 1H), 2.45(s, 3H)
135		4-amino-N-(2-methyl-5-nitrophenyl)pyrimidin-7-carboxamide	330.05	12.13(s, 1H), 9.32(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.59(s, 1H), 7.97(s, 2H), 7.91(d, 1H), 7.43(d, 1H), 2.60(s, 3H)
136		4-amino-N-(5-amino-2-methylphenyl)pyrimidin-7-carboxamide	300.06	11.85(s, 1H), 8.94(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.96(s, 2H), 7.27(d, 1H), 6.83(d, 1H), 2.44(s, 3H)
137		4-chloro-N-(2,4,6-trichloro-3,5-dimethoxyphenyl)pyrimidin-7-carboxamide		9.41(s, 1H), 9.31(s, 1H), 3.88(s, 6H)
138		4-methoxy-N-(2,4,6-trichloro-3,5-dimethoxyphenyl)pyrimidin-7-carboxamide	-	11.15(br, 1H), 9.17(s, 1H), 9.00(s, 1H), 4.20(s, 3H), 3.88(s, 6H)

139		4-amino-N-(2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksififenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.61(s,1H), 9.44(s, 1H), 8.54(s, 1H), 7.97(s, 2H), 3.87(s, 6H)
140		4-(2-morfolinoetilamino)-N-(2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksififenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.61(s,1H), 8.93(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.40(m, 1H), 3.87(s, 6H), 3.67(m,2H), 3.56(m,4H), 2.57(m,2H), 2.55-2.31(m, 4H)
141		4-(fenilamino)-N-(2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksififenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.54(s, 1H), 10.18(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.74(s, 1H), 7.75(d,2H), 7.41(t, 2H), 7.20(d, 1H)
142		4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)-N-(2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksififenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.61(s,1H), 9.98(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.64(s, 1H), 7.46(d,2H), 6.98(d,2H), 3.87(s, 6H), 3.16(m,4H), 2.40(m,4H), 2.36(q,2H), 1.03(t, 3H)
143		4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metoksifenilamino)-N-(2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksififenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.66(s, 1H), 9.59(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.56(s, 1H), 7.16(d, 1H), 6.65(s, 1H), 6.55(d, 1H), 3.86(s, 6H), 3.68(s, 3H), 3.24(m,4H), 2.39(m,4H), 2.32(q,2H), 1.04(t, 3H)

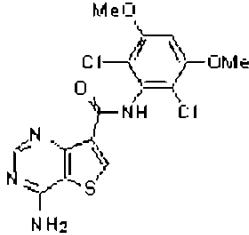
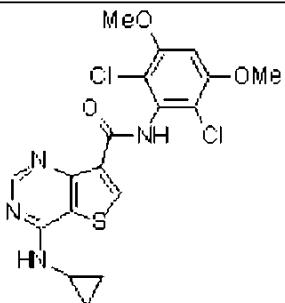
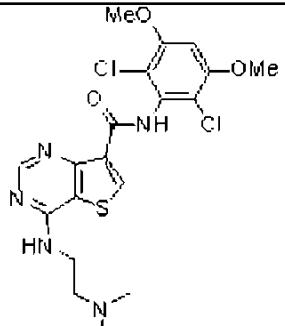
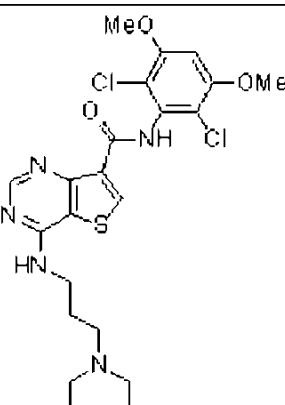
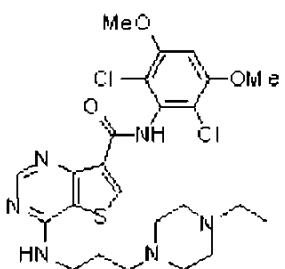
144		4-(4-(4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)-2-metoksifenilamino)-N-(2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.67(s, 1H), 9.58(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.15(d, 1H), 6.64(s, 1H), 6.54(s, 1H), 4.46(br, 1H), 3.86(s, 6H), 3.68(s, 3H), 3.53(m, 2H), 3.24(m, 4H), 2.43(m, 4H), 2.40(m, 2H)
145		4-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)-2-isopropoxysifenila mino)-N-(2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.73(s, 1H), 9.54(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.57(s, 1H), 7.20(d, 2H), 6.64(s, 1H), 6.54(d, 1H), 4.56(m, 1H), 3.86(s, 6H), 3.15(m, 4H), 2.31(m, 6H), 1.03(m, 9H)
146		4-(4-(4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)-2-isopropoxysifenila mino)-N-(2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.66(s, 1H), 9.53(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.57(s, 1H), 7.17(d, 1H), 6.63(s, 1H), 6.55(d, 1H), 4.55(m, 1H), 4.45(br, 1H), 3.86(s, 6H), 3.53(m, 2H), 3.20(m, 4H), 2.43(m, 4H), 2.40(m, 2H), 1.04(d, 6H)
147		4-(piridin-2-ilamino)- N-(2,4,6-trikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.55(s, 1H), 11.00(br, 1H), 9.08(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.41(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.86(t, 1H), 7.16(m, 1H), 3.87(s, 6H)

148		N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-klorotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	10.84(s, 1H), 9.36(s, 1H), 9.18(s, 1H), 3.86(s, 6H); MS m/z [M+1] 496.01, 497.97, 499.96
149		4-amino-N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	476.87 478.81 480.90	11.56(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.53(s, 1H), 7.97(s, 2H), 3.76(s, 6H)
150		N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(2-(dimetilamino)etillamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	548.16 550.16 552.15	11.61(s,1H), 8.93(s, 1H), 8.16(s, 1H), 8.36(m, 1H), 3.86(s, 6H), 3.24(m,2H), 2.50(m,2H), 2.21(s, 6H)
151		N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(3-(diethylamino)propilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	590.23 592.23 594.22	11.59(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.54(m, 1H), 3.95(s, 6H), 3.60(m,2H), 3.10(m,6H), 1.90(m,2H), 1.11(m,6H)
152		N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)-2-metoksifenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	695.27 697.27 699.26	11.66(s, 1H), 9.57(s, 1H), 8.85(s, 1H), 8.57(s, 1H), 7.19(d, 1H), 6.66(s, 1H), 6.56(d, 1H), 3.86(s, 6H), 3.68(s, 3H), 3.24(m,4H), 2.39(m,4H), 2.32(q,2H), 1.04(t, 3H)

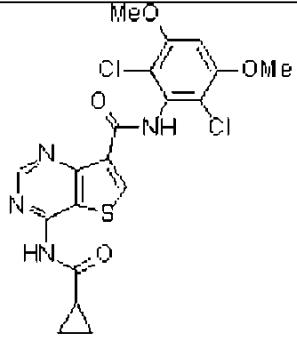
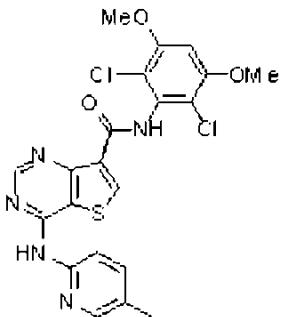
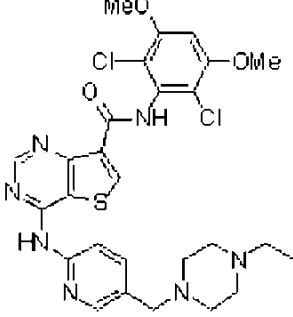
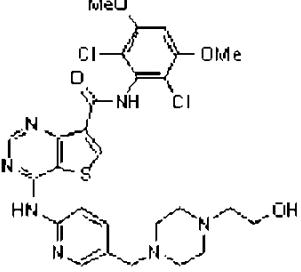
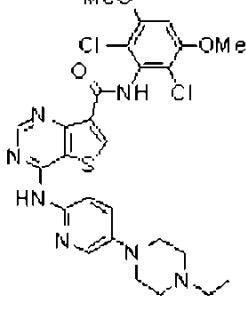
153		N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)-2-metoksifenilami no)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	711.24 713.27 715.26	11.66(s, 1H), 9.59(s, 1H), 8.85(s, 1H), 8.57(s, 1H), 7.17(d, 1H), 6.65(s, 1H), 6.55(d, 1H), 4.46(br, 1H), 3.85(s, 6H), 3.70(s, 3H), 3.53(m, 2H), 3.24(m, 4H), 2.43(m, 4H), 2.40(m, 2H)
154		N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)-2-izopropoksifenila mino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	723.28 725.31 727.30	11.66(s, 1H), 9.54(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.57(s, 1H), 7.18(d, 2H), 6.63(s, 1H), 6.57(d, 1H), 4.55(m, 1H), 3.86(s, 6H), 3.15(m, 4H), 2.31(m, 6H), 1.03(m, 9H)
155		N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)-2-izopropoksifenila mino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	739.31 741.30 743.30	11.66(s, 1H), 9.53(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.58(s, 1H), 7.17(d, 1H), 6.63(s, 1H), 6.55(d, 1H), 4.56(m, 1H), 4.46(br, 1H), 3.86(s, 6H), 3.53(m, 2H), 3.20(m, 4H), 2.43(m, 4H), 2.40(m, 2H), 1.04(d, 6H)
156		N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino) tiye no[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	665.24 667.27 669.27	11.61(s, 1H), 9.98(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.64(s, 1H), 7.46(d, 2H), 6.97(d, 2H), 3.86(s, 6H), 3.16(m, 4H), 2.40(m, 4H), 2.36(q, 2H), 1.04(t, 3H)

157		N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(diethylamino)butil amino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	604.27 606.27 608.26	11.60(s,1H), 8.94(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.52(m, 1H), 3.85(s,6H), 3.57(m,2H), 3.28(m,2H), 3.03(m,4H), 1.68(m,4H), 1.16(m,6H)
158		N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-(diethylamino)pentyl amino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	618.27 620.30 622.26	11.60(s,1H), 8.93(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.49(m, 1H), 3.86(s,6H), 3.55(m,2H), 3.03(m,4H), 3.00(m,2H), 1.67(m,4H), 1.38(m,2H), 1.16(t, 6H)
159		N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(3-(4-ethylpiperazin-1-il)propilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	631.26 633.29 635.28	11.61(s,1H), 8.93(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.45(m, 1H), 3.85(s,6H), 3.57(m,2H), 2.44(m, 12H), 1.80 (m,2H), 1.08 (t, 3H)
160		N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)butilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	645.29 647.29 649.32	11.61(s,1H), 8.92(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.45(m, 1H), 3.84(s,6H), 3.54(m,2H), 2.57(m, 12H), 1.64 (m,2H), 1.54 (m,2H), 1.05 (m,3H)
161		N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-(4-ethylpiperazin-1-il)pentylamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	659.33 661.32 663.32	11.61(s,1H), 8.92(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.43(m, 1H), 3.85(s,6H), 3.54(m,2H), 2.45(m, 12H), 1.64 (m,2H), 1.49 (m,2H), 1.34 (m,2H), 1.03 (m,3H)

162		4-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	585.19 587.22 589.22	11.55(s, 1H), 8.94(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.46(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.24(s, 1H), 6.93(s, 1H), 4.08(t, 2H), 3.85(s, 6H), 3.52(m,2H), 2.08(m,2H)
163		4-(4-(1H-imidazol-1-il)bütülamino)-N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	599.19 601.19 603.19	11.60(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.45(m, 1H), 7.65(s, 1H), 7.18(s, 1H), 6.88(s, 1H), 3.99(m,2H), 3.84(s, 6H), 3.56(m,2H), 1.78(m,2H), 1.55(m,2H)
164		4-(5-(1H-imidazol-1-il)pentilamino)-N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	613.23 615.23 617.26	11.61(s,1H), 8.92(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.43(m, 1H), 7.64(s, 1H), 7.15(s, 1H), 6.87(s, 1H), 3.95(t, 2H), 3.84(s, 6H), 3.51(m,2H), 1.74(t, 2H), 1.64(t, 2H), 1.27(m,2H)
165		N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.52(s, 1H), 10.17(s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.73(s, 1H), 7.75(d,2H), 7.41(t, 2H), 7.19(t, 1H), 3.82(s, 6H)
166		4-kloro-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	10.74(s, 1H), 9.34(s, 1H), 9.26(s, 1H), 7.00(s, 1H), 3.97(s, 1H)

167		4-amino-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.45(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.52(s, 1H), 7.94(s, 2H), 6.95(s, 1H), 3.95(s, 6H)
168		4-(siklopropilamino)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.45(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.51(s, 2H), 6.95(s, 1H), 3.96(s, 6H), 1.27(m, 1H), 0.85(m, 2H), 0.68(m, 2H)
169		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(2-(dimetilamino)etillamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.46(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.35(m, 1H), 6.95(s, 1H), 3.95(s, 6H), 3.24(m, 2H), 2.49(m, 2H), 2.18(s, 6H)
170		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(3-(diethylamino)propilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.43(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.47(m, 1H), 6.95(s, 1H), 3.95(s, 6H), 3.60(m, 2H), 3.10(m, 6H), 1.90(m, 2H), 1.11(m, 6H)
171		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(3-(4-ethylpiperazin-1-il)propilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	553.31 555.30	11.45(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.34(m, 1H), 6.94(S, 1h), 3.95(s, 6H), 3.56(m, 2H), 2.33(m, 12H), 1.89 (m, 2H), 0.96 (t, 3H)

172		4-(4-(1H-imidazol-1-il)bütülamino)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	521.25 523.28	-
173		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino) tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	587.2 589.15	11.45(s, 1H), 9.95(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.63(s, 1H), 7.46(d,2H), 6.97(d,2H), 6.95(s, 1H), 3.86(s, 6H), 3.16(m,4H), 2.40(m,4H), 2.36(q,2H), 1.03(t, 3H)
174		N-(3,5-dimetoksifenil)-N-(4-metoksibenzil)-4-(metiltiyo)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	482.05 483.02	-
175		4-asetamido-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	441.16 443.16	11.47(br, 1H), 11.26(s, 1H), 9.15(s, 1H), 9.03(s, 1H), 6.96(s, 1H), 3.96(s, 6H), 2.31(s, 3h)
176		4-benzamido-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	503.33 505.29	-

177		4-(siklopropankarbo xamido)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	467.31 469.30	-
178		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-metilpiridin-2-ilamino)tiyeno [3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	490.23 492.23	-
179		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno [3,2-d] pirimidin-7-karboksamit	602.38 604.24	-
180		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((4-(2-hidrosietil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno [3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	618.38	-
181		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-(4-ethylpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	588.40	11.41(s, 1H), 10.76(s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.83(d, 1H), 7.58(d, 1H), 6.96(s, 1H), 3.96(s, 6H), 3.17(m, 4H), 2.48(m, 4H), 2.34(m, 2H), 1.01(t, 3H)

182		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(6-(4-etilpiperazin-1-il)pirimidin-4-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	589.36	11.31(s,1H), 11.07(br, 1H), 9.13(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.48(s, 1H), 7.53(s, 1H), 6.97(s, 1H), 3.96(s, 6H), 3.76(m, 4H), 2.39(m, 4H), 2.32(q, 2H), 1.00(t, 3H)
183		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(6-(4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)2-metilpirimidin-4-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	619.36	-
184		N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(6-metilpiridin-3-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	568.22 570.23	-
185		N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(2-(dietylarnino)etoksi)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	668.33 670.33	-

186		N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(2-hidroksietil)fenil amino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	597.34 599.34	-
187		4-(4-(1-benzilpiperidine-4-ilkarbamoil)fenil amino)-N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	769.51 771.51 773.51	-
188		N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-karbonil)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	693.42 695.44	-
189		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)metil)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	601.51 603.51	-
190		N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(2-(4-etilpiperazin-1-il)-2-oksoetil)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	707.42 709.44 711.42	-

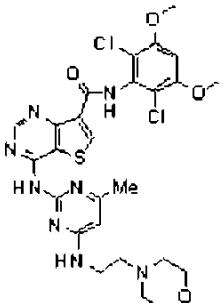
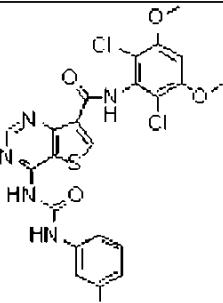
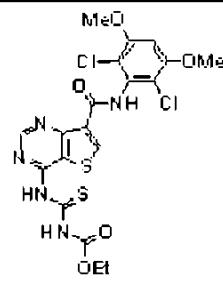
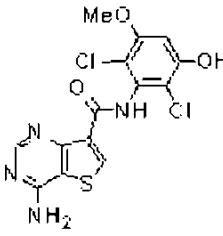
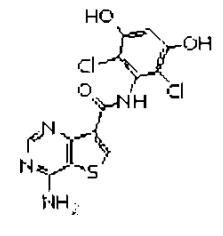
191		N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(2-(4-ethylpiperazin-1-il)ethyl)fenilaminotiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	693.29 695.28 697.27	-
192		4-(7-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenilkarbamoil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)benzoik asit	597.17 599.16 601.17	-
193		N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)f enilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	747.41 749.42 751.44	-
194		N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(3-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	665.25 667.24 669.25	-

195		N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(pirolidin-1-il)piperidin-1-il)fenilamino)tiye no[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	705.29 707.28 709.28	-
196		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(2-(diethylamino)etoksi)fenilamino)tiye no[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	590.38 592.39	-
197		4-(4-(1-benzilpiperidine-4-ilkarbamoil)fenil amino)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	691.55 693.58	-
198		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-ethylpiperazin-1-karbonil)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	615.48 617.48	-
199		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(2-(4-ethylpiperazin-1-il)-2-oksoetil)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	629.51 631.52	-

200		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-((4-ethylpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)f enilamino) tiyeno[3, 2-d]pirimidin-7-karboksamit	669.49 671.49	-
201		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(3-(4-ethylpiperazin-1-il)fenilamino) tiyeno[3, 2-d]pirimidin-7-karboksamit	587.47 589.47	-
202		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-pirolidin-1-il)piperidin-1-il)fenilamino) tiyeno[3, 2-d]pirimidin-7-karboksamit	627.51 629.50	-
203		N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)benzamido) tiyeno[3, 2-d]pirimidin-7-karboksamit	693.27 695.26	11.57(s, 1H), 11.40(s, 1H), 9.20(s, 1H), 9.08(s, 1H), 8.03(d, 2H), 7.03(d, 2H), 3.86(s, 6H), 3.35(m, 4H), 2.50(m, 4H), 2.36(q, 2H), 1.04(t, 3H)

204		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)benzamido)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	615.14	11.65(s, 1H), 11.27(s, 1H), 9.19(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.09(d,2H), 7.15(d,2H), 6.98(s, 1H), 3.97(s, 6H), 3.35(m,4H), 2.50(m,4H), 2.36(q,2H), 1.04(t, 3H)
205		N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(metilsulfonamido)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	554.90 556.89 558.90	11.05(s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.62(s, 1H), 3.86(s, 6H), 2.91(s, 3H)
206		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(metilsulfonamido)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	477.06 479.10	11.05(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.42(s, 1H), 6.95(s, 1H), 3.96(s, 6H), 2.91(s, 3H)
207		N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-hidroksipiperidin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	652.10 654.08 656.09	11.67(s, 1H), 9.95(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.63(s, 1H), 7.44(d, 2H), 6.98(d,2H), 3.84(s, 6H), 3.27(m, 1H), 2.80(m,4H), 1.81(m,2H), 1.47(m,2H)
208		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(6-(2-morfolinoetilamino)pirimidin-4-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	605.29 607.28	11.33(s,1H), 10.86(br, 1H), 9.15(s, 1H), 8.87(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.40(br, 1H), 7.19(s, 1H), 6.95(s, 1H), 3.96(s, 6H), 3.56(m, 4H), 3.40(m, 2H), 2.49(m, 2H), 2.41(m, 4H)

209		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(6-(2-(dimetilamino)et oksi)pirimidin-4-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	564.17 566.18	11.26(s, 1H), 9.17(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.67(s, 1H), 7.84(s, 1H), 6.97(s, 1H), 4.68(t, 2H), 3.97(s, 6H), 2.82(s, 6H), 2.78(m,2H)
210		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(6-(3-(diethylamino)propylamino)pirimidin-4-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	605.22 607.20	11.33(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.90(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.29(s, 1H), 6.97(s, 1H), 3.97(s, 6H), 3.35(m,2H), 3.01(m,4H), 2.42(m,2H), 1.90(m,2H), 1.18(m,6H)
211		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)propilamino)pirimidin-4-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	646.24 648.24	11.34(s, 1H), 9.09(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.35(s, 1H), 6.97(s, 1H), 3.97(s, 6H), 3.35(m,2H), 2.50-2.32(m, 12H), 1.68 (m, 2H), 0.97 (m,3H)
212		N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-metil-6-(2-morfolinoetilamino)pirimidin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	697.12 699.09	11.57(s, 1H), 10.54(br, 1H), 9.04(s, 1H), 8.84(s, 1H), 7.35(br, 1H), 6.11(s, 1H), 3.86(s, 6H), 3.53(m, 4H), 3.36(m, 2H), 2.41(m, 2H), 2.32(m, 4H), 2.25(m, 3H)
213		N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-nitrotiyazol-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	604.98 606.98 608.97	11.29(s, 1H), 9.18(s, 1H), 9.17(s, 1H), 8.77(s, 1H), 7.43(m, 1H), 3.86(s, 6H),

214		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-metil-6-(2-morfolinoetilamino)pirimidin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	619.17 621.14	11.39(s, 1H), 10.47(br, 1H), 9.01(s, 1H), 8.83(s, 1H), 7.38(br, 1H), 6.91(s, 1H), 6.10(s, 1H), 3.96(s, 6H), 3.52(m, 4H), 3.40(m, 2H), 2.41(m, 2H), 2.32(m, 4H), 2.25(m, 3H) H)
215		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(3-(trifluorometil)f enil)üreido)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	586.09 588.11	11.24(s, 1H), 10.80(s, 1H), 10.72(s, 1H), 9.17(s, 1H), 9.00(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.77(d, 1H), 7.61(t, 1H), 7.44(d, 1H), 6.96(s, 1H), 3.96(s, 6H)
216		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(3-(etoksikarbonil)tiyoüreido)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	530.08 532.07	12.29(br, 1H), 11.05(s, 1H), 10.45(s, 1H), 9.22(s, 1H), 9.11(s, 1H), 6.96(s, 1H), 4.07(q, 2H), 1.18(t, 3H)
217		4-amino-N-(2,6-dikloro-3-hidroksi-5-metoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	385.10 387.10	1.40(s, 1H), 10.61(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.53(s, 1H), 7.93(s, 2H), 6.75(s, 1H), 3.83(s, 3H).
218		4-amino-N-(2,6-dikloro-3,5-dihidroksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	371.09 373.03	11.40(s, 1H), 10.61(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.53(s, 1H), 7.93(s, 2H), 6.75(s, 1H), 3.83(s, 3H); MS m/z [M+1] 385.10, 387.10

219		4-amino-N-(2,6-dikloro-3-(dimetilamino)et oksi)-5-metoksifenil)tiye no[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	456.10 458.10	11.45(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.53(s, 1H), 7.93(s, 2H), 6.98(s, 1H), 4.21(t, 2H), 3.94(s, 3H), 2.68(m, 2H), 2.66(s, 6H)
220		4-(2-amino-5-(4-ethylpiperazin-1-il)-6-floro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	723.05 725.11 727.08	12.62(br, 2H), 11.52(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.81(s, 1H), 7.24(d, 1H), 7.08(d, 1H), 3.86(s, 6H), 2.99(m, 4H), 2.54(m, 4H), 2.41(q, 2H), 1.03(t, 3H)
221		N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	624.02 626.03 628.02	11.40(s, 1H), 9.10(s, 1H), 9.02(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.46(m, 1H), 7.30(d, 1H), 3.86(s, 6H), 2.43(s,
222		4-(2-amino-1 H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	593.06 595.07 597.06	12.68(br, 2H), 11.54(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.84(s, 1H), 7.42(m, 2H), 7.22(m, 2H), 3.86(s, 6H)
223		N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(1-(4-metoksibenzil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	712.88 714.89 716.86	12.80(br, 1H), 11.48(s, 1H), 9.00(s, 1H), 8.89(s, 1H), 7.60(m, 2H), 7.50(d, 1H), 7.23(m, 1H), 6.88(d, 1H), 5.44(s, 2H), 3.87(s, 6H), 3.68(s, 3H)

224		4-(2-amino-5-(4-ethylpiperazin-1-yl)-6-floro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)pyrano[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamide	645.05 647.05	12.79(br, 2H), 11.34(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.82(s, 1H), 7.32(d, 1H), 7.17(d, 1H), 6.97(s, 1H), 3.96(s, 6H), 2.99(m, 4H), 2.54(m, 4H), 2.41(q, 2H), 1.03(t, 3H)
225		N-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-4-(6-methylbenzo[d]imidazol-2-ylamino)pyrano[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamide	546.10 548.13	11.23(s, 1H), 9.07(s, 1H), 9.02(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.50(m, 1H), 7.26(d, 1H), 6.97(s, 1H), 3.96(s, 6H), 2.40(s, 3H)
226		4-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)pyrano[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamide	515.14 517.14	12.67(br, 2H), 11.39(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.83(s, 1H), 7.43(m, 2H), 7.20(m, 2H), 6.96(s, 1H),
227		N-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-4-(1-(4-methoxybenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-ylamino)pyrano[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamide	635.01 637.00	12.78(br, 1H), 11.39(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.87(s, 1H), 7.57(m, 2H), 7.49(d, 1H), 7.23(m, 1H), 6.98(s, 1H), 6.87(d, 1H), 5.43(s, 2H), 3.97(s, 6H), 3.68(s, 3H)
228		4-(1H-indazol-6-ylamino)-N-(4-bromo-2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)pyrano[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamide	592.89 594.88	13.04(s, 1H), 11.53(s, 1H), 10.28(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.76(d, 1H), 7.41(d, 1H), 3.86(s, 6H)s

229		4-(1H-indazol-6-ilamino)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	514.96 516.96	13.03(s, 1H), 11.39(s, 1H), 10.25(s, 1H), 9.01(s, 1H), 8.78(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.75(d, 1H), 7.40(d, 1H), 6.96(s, 1H), 3.96(s, 6H)
230		N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	556.90 558.88 560.88	12.39(br, 1H), 11.57(s, 1H), 10.54(br, 1H), 9.01(s, 1H), 8.70(s, 1H), 6.42(s, 1H), 3.86(s, 6H), 2.27(s, 3H)
231		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	478.95 480.97	12.35(br, 1H), 11.43(s, 1H), 10.52(br, 1H), 8.96(s, 1H), 8.68(s, 1H), 6.96(s, 1H), 6.42(s, 1H), 3.95(s, 6H), 2.26(s, 3H)
232		etil 6-(7-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)rbamoil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-1H-indazol-3-karboksilat	586.99 588.97	11.37(s, 1H), 10.36(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.04(d, 1H), 7.63(d, 1H), 6.96(s, 1H), 4.39(q, 2H), 1.38(t, 3H)
236		4-amino-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetilfenil)tiye no[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	10.15(bt, 1H), 8.67(s, 1H), 8.50(s, 1H), 6.63(s, 1H), 5.02(t, 2H), 3.85(s, 3H)

237		4-amino-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksibenzil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	10.15(bt, 1H), 8.67(s, 1H), 8.50(s, 1H), 6.63(s, 1H), 5.02(t, 2H), 3.85(s, 3H)
238		7-((4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenoksi)metyl)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-amin	-	8.99(s, 1H), 8.27(s, 1H), 5.44(d, 2H), 5.41(br, 2H), 3.90(d, 6H),
239		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(dimetilamino)fe nilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.45(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.56(s, 1H), 7.24(d, 2H), 6.73(d, 2H), 6.56(s, 1H), 3.90(s, 6H), 2.99(s, 6H)
240		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-metoksifenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.57(s, 1H), 8.67(s, 2H), 7.40(d, 2H), 7.09(d, 2H), 6.56(s, 1H), 3.92(s, 6H), 3.88(s, 3H)
241		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.45(s, 1H), 9.94(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.64(s, 1H), 7.46(d, 2H), 6.97(d, 2H), 6.95(s, 1H), 4.42(t, 1H), 3.95(s, 6H), 3.51-3.56(m, 2H), 3.15(br, 4H), 2.56(br, 6H)

242		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d] pirimidin-7-karboksamit	-	11.52(s, 1H), 10.03(br, 1H), 9.00(s, 1H), 8.71(s, 1H), 7.56(d, 2H), 7.06(d, 3H), 3.94(s, 6H), 3.19(m, 4H), 2.99(m, 4H)
243		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-propionylpiperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d] pirimidin-7-karboksamit	-	11.37(s, 1H), 9.95(br, 1H), 8.95(s, 1H), 8.63(s, 1H), 7.50(d, 2H), 6.88(d, 2H), 6.77(s, 1H), 4.13(s, 6H), 3.84(m, 4H), 3.16(m, 4H), 2.34(q, 2H), 0.99(t, 3H)
244		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(izopropilkarbamoil)piperazin-1-il)fenilamino)tiyeno[3,2-d] pirimidin-7-karboksamit	-	11.44(s, 1H), 9.95(br, 1H), 8.93(s, 1H), 8.61(s, 1H), 7.60(d, 2H), 7.03(d, 2H), 6.95(s, 1H), 6.28(d, 1H), 3.95(d, 6H), 3.75(s, 1H), 3.43(m, 4H), 3.24(d, 4H), 1.07(d, 6H),
245		etil 4-(4-(7-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenilkarbamoil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenil)piperazin-1-karboksilat	-	11.39(s, 1H), 9.92(br, 1H), 8.88(s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.47(d, 2H), 6.97(d, 2H), 6.90(s, 1H), 4.03(t, 2H), 3.90(s, 6H), 3.47(m, 4H), 3.10(m, 4H), 1.15(t, 3H)

246		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-morfolinofenila mino)tiyeno [3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.5 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.51-7.48 (d, 2H), 7.00-6.98 (d, 2H), 6.95 (s, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.77-3.74(m, 4H), 3.14-3.12(m, 4H)
247		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-(morfolinometil) piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.41(s, 1H), 10.95(br, 1H), 9.07(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.32(d, 1H), 7.96(dd, 1H), 7.85(dd, 1H), 6.97(s, 1H), 3.97(s, 6H), 3.59(m, 4H), 3.59(s, 2H), 2.77(m, 4H),
248		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-metilpiperazin-1-ilamino) fenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.58(s, 1H), 9.89(br, 1H), 8.88(s, 1H), 8.75(s, 1H), 7.34(d, 2H), 6.93(s, 1H), 6.90(d, 2H), 3.81(s, 6H), 3.09(m, 4H), 2.42(m, 4H), 2.20(s, 3H),
249		4-(4-(1H-imidazolil)-il) fenilamino)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksfenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.5 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.94-7.92 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.72-7.69 (d, 2H), 7.12 (s, 1H), 3.86 (s, 6H)

250		4-(5-kloropiridin-2-ilamino)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d] pirimidin-7-karboksamit	-	11.35(s, 1H), 11.14(br, 1H), 9.10(s, 1H), 8.87(s, 1H), 8.48(d, 1H), 8.29(dd, 1H), 8.18(dd, 1H), 7.06(s, 1H), 3.97(s, 6H),
251		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(piperidin-4-ilamino)fenilamino)tiyeno [3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.47(s, 1H), 9.79(br, 1H), 8.91(s, 1H), 8.56(s, 1H), 7.18(d,2H), 6.91(s, 1H), 6.60(d,2H), 5.72(br, 1H), 5.61(br, 1H), 3.92(s, 6H), 3.07(m,2H), 2.74(m,2H), 2.39(m, 1H), 1.83(m,2H), 1.25(m,2H)
252		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenilamino)tiye no[3,2-d] pirimidin-7-karboksamit	-	11.44(s, 1H), 9.94(br, 1H), 8.92(s, 1H), 8.62(s, 1H), 7.47(d,2H), 6.97(d, 3H), 3.95(s, 6H), 3.13(m,4H), 2.76(d,2H), 2.61(m,4H), 2.12(m,3H), 1.83(m,5H), 1.25(m,2H)
253		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)fenilamino)tiye no[3,2-d] pirimidin-7-karboksamit	-	11.5 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.55 (m,2H), 7.07-7.05 (d, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.92 (d, 2H), 6.42(m, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.39-3.25(m, 8H)

254		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((dietfilamino)met il) piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d] pirimidin-7-karboksamit	-	11.40(s, 1H), 10.90(br, 1H), 9.05(s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.30(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.79(dd, 1H), 6.96(s, 1H), 3.96(s, 6H), 3.55(s, 2H), 2.43(m, 4H), 0.95(t, 6H)
255		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-(morpholine-4-carbonil) piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d] pirimidin-7-karboksamit	-	11.35(s, 1H), 11.18(br, 1H), 9.23(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.48(d, 1H), 8.18(dd, 1H), 7.93(dd, 1H), 7.04(s, 1H), 3.96(s, 6H), 3.62(m, 8H)
256		4-(5-((1H-imidazol-1-il)metil) piridin-2-ilamino)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.4 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.91-7.93 (d, 1H), 7.75-7.80 (d, 1H), 7.22-7.25 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.96 (s, 6H)
257		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-(2-morpholino-2-oxoetil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.40(s, 1H), 10.90(br, 1H), 9.04(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.24(d, 1H), 7.90(dd, 1H), 7.68(dd, 1H), 6.99(s, 1H), 3.96(s, 6H), 3.80(s, 2H), 3.56(m, 6H), 3.46(m, 2H)

258		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifeni)-4-(5-((4-metilpiperidin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.4 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.76-7.73 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.97 (s, 6H), 3.38-3.30(m, 1H), 2.75(m, 4H), 1.98-1.92(m, 4H), 0.88 (d, 3H)
259		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifeni)-4-(5-((3-(trifluorometil)piridin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.4(s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.93-7.92 (d, 1H), 7.78-7.76(d, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.49 (s, 2H), 2.99-2.76(m, 2H), 2.32(m, 1H), 2.04-2.00(m, 4H), 1.58-1.53(m, 2H)
260		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifeni)-4-(5-((3,5-dimetilmorfolin-oxo)methyl)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.4 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.94-7.92 (d, 1H), 7.76-7.74 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.97 (s, 6H), 3.87(m, 2H), 2.70-2.67(m, 4H), 1.04(m, 6H)

261		4-(5-((4-acetylpyrazin-1-yl)methyl)pyridin-2-ylamino)-N-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)pyrimidin-7-carboxamide	-	11.40(s, 1H), 8.85(s, 1H), 8.46(d, 1H), 8.28(s, 1H), 7.79(dd, 1H), 7.61(s, 1H), 6.60(s, 1H), 3.96(s, 6H), 3.64(m, 2H), 3.54(s, 2H), 3.48(m, 2H), 2.47(m, 4H), 2.09(s, 3H)
262		N-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-4-(5-((4-morpholinopiperidin-1-yl)methyl)pyridin-2-ylamino)pyrimidin-7-carboxamide	-	11.4 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.93-7.91 (d, 1H), 7.76-7.74 (d, 1H), 4.07(s, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.87(m, 1H), 3.54-3.46(m, 4H), 2.82-2.80(m, 2H), 2.42-2.40(m, 4H), 1.94-1.90(m, 2H)
263		N-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-4-(5-((3-oxopyrazin-1-yl)methyl)pyridin-2-ylamino)pyrimidin-7-carboxamide	-	11.4 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.97-7.93 (d, 1H), 7.81-7.75 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.65 (s, 2H), 3.15-3.10(m, 2H), 2.94-2.91 (m, 2H), 2.56-2.54(m, 2H)

264		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-(3-(diethylamino)propylcarbamoyl)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.35(s, 1H), 11.21(br, 1H), 9.10(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.82(d, 1H), 8.70(t, 1H), 8.26(dd, 1H), 8.20(d, 1H), 6.96(s, 1H), 3.96(s, 6H), 2.55(m, 2H), 2.43(m, 2H), 1.70(m, 4H), 1.25(m, 2H), 0.94(m, 6H)
265		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((3-(diethylamino)propylamino)methyl)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.4 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.69-7.67 (d, 1H), 7.58-7.55 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.68 (s, 2H), 2.71-2.39 (m, 8H), 1.53 (m, 2H), 0.98-0.92 (t, 6H)
266		(R)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((3-hidroksipirolidin-1-il)methyl)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.4 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 9.05 (1H), 7.90-7.88 (d, 1H), 8.30 (s, 7.76 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.70-4.69 (d, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.58-3.56 (d, 2H), 2.56-2.42 (m, 4H)

267		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-(3-(4-ethylpiperazin-1-il) propilkarbamoil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.36(s, 1H), 11.20(br, 1H), 9.11(s, 1H), 8.90(s, 1H), 8.87(d, 1H), 8.59(m, 1H), 8.24(dd, 1H), 8.07(d, 1H), 6.97(s, 1H), 3.97(s, 6H), 3.31(m, 2H), 2.30(m, 12H), 1.67(m, 2H), 0.98(t, 3H)
268		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-(4-metilpiperazin-1-il)karbamoil)piridi n-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.35(s, 1H), 11.15(br, 1H), 9.54(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.79(d, 1H), 8.18(dd, 1H), 8.05(d, 1H), 6.96(s, 1H), 3.96(s, 6H), 2.72(m, 4H), 2.43(m, 4H), 2.26(s, 3H)
269		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((3-(4-ethylpiperazin-1-il)propilamino) met il)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.4 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.91-7.89 (d, 1H), 7.76-7.74 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.98 (s, 6H), 3.59 (s, 2H), 2.50-2.45(m, 12H), 1.76-1.72(m, 2H). 0.94-0.90 (t, 3H)

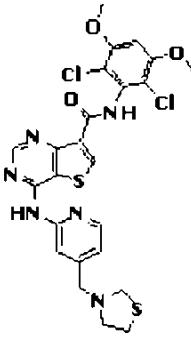
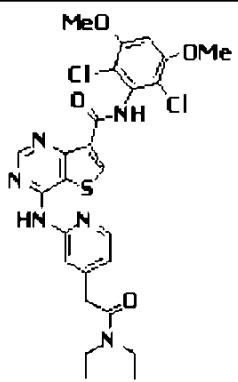
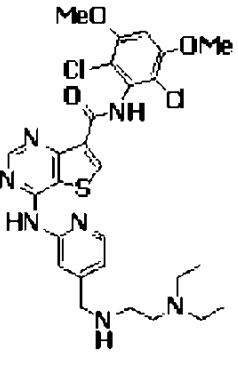
270		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-metilpiridin-2-ilamino)tiyeno [3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.39(s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.26(d, 1H), 7.73(s, 1H), 7.01(d, 1H), 6.95(s, 1H), 3.95(s, 6H), 2.39(s, 3H)
271		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((2-(diethylamino)etoksi) metil)piridin-2-ilamino)tiyeno [3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.4 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.95-7.92 (d, 1H), 7.80-7.78 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.53-3.49 (t, 2H), 2.61-2.57 (t, 2H), 2.50-2.44(m, 4H), 0.96-0.91 (t, 6H)
272		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-((diethylamino)met il) piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d] pirimidin-7-karboksamit	-	11.40(s, 1H), 10.95(br, 1H), 9.06(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.24(d, 1H), 7.76(s, 1H), 7.07(d, 1H), 6.89(s, 1H), 3.94(s, 6H), 3.58(s, 2H), 2.45(q, 4H), 0.91(t, 6H)
273		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(6-((diethylamino)met il) piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d] pirimidin-7-karboksamit	-	11.42(s, 1H), 10.87(br, 1H), 9.15(s, 1H), 8.88(s, 1H), 7.83(m, 2H), 7.21(m, 1H), 6.95(s, 1H), 3.95(s, 6H), 3.66(s, 2H), 2.49(q, 4H), 0.97(t, 6H)

274		4-(5-karbamoilpiridin-2-ilamino)-N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.35(s, 1H), 11.23(br, 1H), 9.13(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.30(m, 1H), 8.07(m, 2H), 7.46(m, 1H), 6.96(s, 1H), 3.96(s, 6H)
275		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((2-metoksietoksi)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.4 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.97-7.93 (d, 1H), 7.82-7.80 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.58-3.57 (t, 2H), 3.49-3.48 (t, 2H), 3.25 (s, 3H)
276		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((3-(diethylamino)propoxi)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.4 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.99-7.94 (d, 1H), 7.83-7.80 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.51-3.47 (t, 2H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.06-0.89 (t, 6H)

277		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-((2-(piperidin-1-il)etoksi)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.4 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.99-7.96 (d, 1H), 7.83-7.80 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.97 (s, 6H), 3.63-3.56 (t, 2H), 2.37-2.34(m, 4H), 1.49-1.46(m, 4H), 1.38-1.35(m, 2H)
278		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(piridin-4-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.3 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.52-8.50 (s, 2H), 7.98-7.88 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 3.96 (s, 6H)
279		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-((4-etylpirerazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.40(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.32(d, 1H), 7.84(s, 1H), 7.10(d, 1H), 6.96(s, 1H), 3.96(s, 6H), 3.56(s, 2H), 2.30(m, 10H), 0.96(t, 3H)
280		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(morpholinometil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.41(s, 1H), 10.90(br, 1H), 9.05(s, 1H), 8.85(s, 1H), 8.33(d, 1H), 7.86(s, 1H), 7.15(s, 1H), 6.96(s, 1H), 3.96(s, 6H), 3.61(m, 4H), 3.54(s, 2H), 2.43(m, 4H)

281		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(5-(3-(diethylamino)propoxi)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.4 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92-7.88 (d, 1H), 7.53-7.51 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.34-4.33 (t, 2H), 3.96 (s, 6H), 2.68-2.31 (m, 6H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.03-1.01 (t, 6H)
282		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(diethylamino)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.56 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.27 (dd, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.43 (q, 4H), 1.30 (t, 3H)
285		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(3-(diethylamino)propoxi)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.4 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.21-8.19 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.78-6.76 (d, 1H), 4.14-4.11 (t, 2H), 3.95 (s, 6H), 2.60-2.48 (m, 6H), 1.87-1.84 (m, 2H), 0.96-0.91 (t, 6H)
286		N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(2,3,4-trifluorofenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.4 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 3.87 (s, 6H)

287		N-(4-bromo-2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(3-kloro-4-florofenilamino) tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.5 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.15-8.12(m, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.50-7.43 (t, 1H), 3.86 (s, 6H)
288		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetokshenil)-4-(4-(piperdin-1-ilmetil)piridin-2-ilamino)tiyeno [3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.4 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.32-8.30 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.11-7.09 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.54 (s, 2H), 2.37-2.26 (m, 4H), 1.58-1.53(m, 4H), 1.34-1.22(m, 2H)
289		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(2,3,4-triflorofenilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.32(s,1H), 10.34 (bs, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.40-7.44(m, 2H), 6.95 (s, 1H), 3.95 (s, 6H)
290		4-(3-kloro-4-florofenilamino) -N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.33(s,1H), 10.26(s,1H), 9.05 (s, 1H), 8.79 (s,1H), 8.12-8.15(m, 1H), 7.72-7.77(m, 1H), 7.47 (t, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.96 (s, 6H)

291		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksfenil)-4-(4-(tiyazolidin-3-ilmetil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.4 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.36-8.34(d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.21-7.18 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.59 (s, 2H), 3.09-3.05 (t, 2H), 2.91-2.88 (t, 2H)
292		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-(2-(dietilamino)-2-oksoetil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.47(s, 1H), 10.96(br, 1H), 9.08(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.31(d, 1H), 7.77(s, 1H), 7.04(d, 1H), 6.95(s, 1H), 3.96(s, 6H), 3.75(s, 2H), 3.33(m, 4H), 1.11(t, 3H), 1.04(t, 3H)
293		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-((2-(dietilamino)etilamino)metil)piridin-2-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.4 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.39-8.36 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.88 (s, 2H), 3.77-3.70 (m, 2H), 2.71-2.48 (m, 8H), 1.08-1.00 (t, 6H)

294		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-((2-hidroksietil)(metil)amino)metil)piridi n-2-ilamino)tiyeno [3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.4 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.32-8.31 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.13-7.12 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.44-4.40 (t, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.57-3.51 (m, 4H), 2.26-2.21 (s, 3H)
295		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(4-((2-(dietylarnino)etoksi) metil)piridin-2-ilamino)tiyeno [3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.35(s, 1H), 11.02(br, 1H), 9.03(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.32(d, 1H), 7.88(s, 1H), 7.07(d, 1H), 6.92(s, 1H), 4.56(s, 2H), 3.92(s, 6H), 3.12(d, 2H), 2.90(m, 6H), 1.09(t, 6H)
296		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(dietylarnino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.7 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.87-3.79(m, 4H), 1.30-1.25 (t, 6H)
297		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(piperidin-4-ilamino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.5 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.31-4.28(m, 4H), 3.95 (s, 6H), 3.92-3.87(m, 1H), 1.92-1.51 (m, 4H)

298		4-(4-((diethylamino)methyl)amino)-N-(3,5-dimethoxyphenyl)tetrahydro[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamide	-	11.8 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.30-8.29 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.12-7.11 (d, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.60 (s, 2H), 2.54-2.46 (m, 4H), 1.03-0.98 (t, 6H)
299		N-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-4-(2-(dimethylamino)ethylamino)tetrahydro[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamide	-	11.4 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.11-8.07 (d, 1H), 7.95-7.92 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.10 (s, 2H), 2.29 (s, 6H)
300		N-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-4-(fenetilamino)tetrahydro[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamide	-	11.4 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.32-7.18 (m, 5H), 6.96 (s, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.80-3.75 (m, 2H), 2.98-2.93 (t, 2H)
301		N-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-4-(2-hydroxymethylamino)tetrahydro[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamide	-	11.44(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.38(s, 1H), 6.93(s, 1H), 3.96(s, 8H), 3.26(m,2H)

302		etil 2-(7-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenilkarbamoil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)asetat	-	11.19(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.98(t, 1H), 8.78(s, 1H), 7.38(s, 1H), 4.35(d, 2H), 4.15(q, 2H), 3.92(s, 6H), 1.15(t, 3H)
303		2-(7-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenilkarbamoil)tiyeno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)asetik asit	-	11.45(s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.78(br, 1H), 8.57(s, 1H), 7.38(s, 1H), 4.21(d, 2H), 3.92(s, 6H)
304		N-(2,6-dikloro-3,5-dimetoksifenil)-4-(2-(fenilamino)ethyl amino)tiyeno[3,2-d]pirimidin-7-karboksamit	-	11.5 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.48(m,1H), 7.10-7.05 (t, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.64-6.62 (d, 2H), 6.55-6.52(m, 1H), 5.75(m, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.71-3.70(m, 2H), 3.40-3.20(m, 2H)

Örneklerde hazırlanan yenilikçi bileşikler, aktif içerikleri, aşağıdaki gibi formüle edilmiştir.

Preparasyon Örneği 1: Tablet (doğrudan presleme)

5

Her bir aktif içeriği içeren oral uygulamaya yönelik tabletler, bir elekten geçirilen 5.0 mg bir aktif içerik, 14.1 mg laktوز, 0.8 mg krospovidon USNF ve 0.1 mg magnezyum stearat karıştırarak; ve elde edilen karışım presleyerek hazırlanmıştır.

10 Preparasyon Örneği 2: Tablet (ıslak presleme presleme)

Her bir aktif içeriği içeren oral uygulamaya yönelik tabletler, bir elekten geçirilen 5.0 mg bir

aktif içerik, 16.0 mg laktوز ve 4.0 mg nişasta karıştırarak; saflaştırılmış suda çözülmüş, kurutulmuş ve partiküllere dönüştürülmüş 0.3 mg polisolvat 80'in bir çözeltisi buraya eklenerek; elekten geçirilmiş partiküller, 2.7 mg koloidal silikon dioksit ve 2.0 mg magnezyum stearat karıştırarak; ve daha sonrasında elde edilen karışım preslenerek

5 hazırlanmıştır

Preparasyon Örneği 3: Toz ve Kapsül

Her bir aktif içeriği içeren oral uygulamaya yönelik jelatin kapsüller, bir elekten geçirilen 5.0 mg bir aktif içerik, 14.8 mg laktوز, 10.0 mg polivinil pirolidon ve 0.2 mg magnezyum stearat karıştırarak; ve elde edilen karışım bir aparat kullanarak bir sert kapsül kabuğa (No. 5) doldurularak hazırlanmıştır

Preparasyon Örneği 4: Enjeksiyon Formülüasyonu

15

Her bir aktif içeriği içeren enjeksiyon formülüasyonları 100 mg bir aktif içerik, 180 mg manitol, 26 mg Na₂HP0₄12H₂O ve 2974 mg distile su karıştırarak hazırlanmıştır

Test Örnekleri: Kinaz inhibisyonu (IC₅₀)

20

Örneklerde hazırlanan yenilikçi bileşikler, aktif içeriklerin kinazlarla inhibisyon aktiviteleri değerlendirilmiş ve IC₅₀ değerleri olarak temsil edilmiştir.

Test Örnekleri 1 ila 3'te kullanılan kinazlar, Upstate Firmasından satın alınmıştır

25

Test Örneği 1: Her1, Her2, Her4, Flt 1, Flt3, Flt4, KDR, PDGFR α , PDGFR β , FGFR, Kit ve Fms Kinazlarla İnhibisyonu

100mM HEPES(pH 7.4), 25mM MgCl₂, 10mM MnCl₂ ve 250 μ M Na₃VO₄, bir kinaz tamponunu hazırlamak üzere karıştırılmıştır. Ölçülecek olan her bir kinaz, kinaz tamponuna sahip aktivitesine göre bir reaksiyon başta 25~300ng bir konsantrasyona seyreltilmiştir. Ayrıca, her bir test bileşiği, kinaz tamponuyla 100nM ile 0.1nM arasıda başlayan bir konsantrasyona seri olarak seyreltilmiştir. Her bir test bileşığının 10 μ l seri olarak seyreltilmiş çözeltisi ve 10 μ l seyreltilmiş kinaz, 96 hazneli bir mikroplakanın her bir haznesine eklenmiştir ve plaka, 10 dakika boyunca oda sıcaklığında inkube edilmiştir. 10 μ l bir sübstrat ve 10 μ l ATP, bir kinaz

reaksiyonunu başlatmak üzere buraya ardışık olarak eklenmiştir ve elde edilen karışım, 1 saat boyunca oda sıcaklığında inkube edilmiştir. ATP, distile su ile bir kinazın Km değerine göre belirlenen bir konsantrasyona seyreltilmiş bir çözeltinin bir formunda kullanılmıştır 10~100ng/mL poli(Glu, Tyr) 4 : 1 (Sigma), sübstrat olarak kullanılmış 10 μ l 6 mM EDTA, 5 kinaz reaksiyonunu sonlandırmak üzere her bir hazneye eklenmiş ve 5 dakika boyunca karıştırılmıştır. Fosforilasyon derecesinin bir ölçümü için, anti-fosfotirosin antikorunu ve fosforilasyon işaretli fosfopeptidi içeren 50 μ l bir çözelti, reaksiyon karışımına eklenmiştir, daha sonrasında 30 dakika boyunca inkube edilmiştir. Her bir haznenin FP (floresan polarizasyon) değeri, bir Victor™ D floresan ölçer (Perkin Elmer Lifesciences) ile 10 belirlenmiştir.

Test Örneği 2: IGF1R, Ret, Tie2 ve Met Kinazları İnhibisyonu

Test Örneği 1'in prosedürü, kinaz inhibisyon aktivitelerini belirlemek üzere her bir kinaz tamponunun ve bir sübstrat bileşiminin değiştirilmesi haricinde tekrar edilmiştir. Spesifik olarak, 250mM HEPES(pH 7.4), %0.05 Brij-35, 50mM MgCl₂ ve 5mM EGTA, bir kinaz tamponunu hazırlamak üzere karıştırılmış 1 μ M Abltide, Abl'ın sübstrat olarak; 1 μ M IGF1Rtide, Ret, IGF1R ve Met'nin sübstrat olarak; ve poly(Glu, Tyr) 4 : 1 i Tie2'nin sübstrat olarak kullanılmıştır

20

Test Örneği 3: Src, Lck, Fyn ve Lyn Kinazları İnhibisyonu

Src kinazları bir inhibisyon aktivitesi, bir Src kinaz denet kiti (Profluor™, Promega) ile belirlenmiştir. Ölçülecek olan her bir kinaz, kitte sağlanan kinaz tamponu ile bir reaksiyon başı 25 ng bir konsantrasyona seyreltilmiştir. Ayrıca, her bir test bileşiği, %10 DMSO ile 25 100 μ M ila 0.1 nM aralığında bir konsantrasyona seri olarak seyreltilmiştir. Her bir test bileşığının 5 μ l seri olarak seyreltilmiş çözeltisi ve 20 μ l seyreltilmiş kinaz, 96 hazneli bir mikroplakanın her bir haznesine eklenmiştir ve plaka, 10 dakika boyunca oda sıcaklığında inkube edilmiştir. 25 μ l ATP, buraya eklenmiştir, 1 saat boyunca inkube edilmiştir ve bir 30 proteaz çözeltisi buraya eklenmiştir, bundan sonra 1 saat boyunca inkube edilmiştir. 25 μ l bir stabilizör çözeltisi, elde edilen çözeltiye eklenmiştir, 5 dakika boyunca karanlıkta inkube edilmiştir. Her bir haznenin absorbansı bir floresan okuyucu (Molecular Devices) (ayarlan dalga uzunluğu: 485 nm, emisyon dalga uzunluğu: 530 nm) ile belirlenmiştir.

35 %50 inhibisyonun meydana geldiği konsantrasyon olan IC₅₀, test hücrelerinin nihai

konsantrasyonu ve %100 olarak görülmüş olan test bileşiği ile işlenmemiş bir haznede inkube edilen hücrelerin ilk konsantrasyonu arasındaki farka bağlı olarak değerlendirilmiştir. FGFR kinazlarındaki test bileşiklerinin IC₅₀ değerleri, Tablo 2'de gösterilmiştir ve çeşitli kinazlarda Örnek 177'de elde edilen test bileşığının değerleri, Tablo 3'te gösterilmiştir.

5

<Tablo 2>

Örnek	FGFR1	FGFR3	Örnek	FGFR1	FGFR3
76	-	****	217	*	**
113	-	****	225	***	***
114	-	****	229	*	***
157	-	****	247	*	*
168	-	*	255	-	*
171	-	****	257	-	*
178	-	**	259	-	****
179	*	*	263	-	*
182	-	*	268	-	*
196	**	***	270	-	*
201	**	**	273	-	****
202	**	*	274	-	*
203	-	****	287	-	****
204	-	**	291	-	*
206	-	****	292	-	*
208	-	*	299	*	*
209	-	**	302	****	****
216	**	***	304	****	****

* : 1~100 nM IC₅₀ değeri
 ** : 100~500 nM IC₅₀ değeri
 *** : 500-1,000 nM IC₅₀ değeri
 **** : 1,000~5,000 nM IC₅₀ değeri

<Tablo 3>

Kinaz	IC ₅₀ (nM)
EGFR	>1,000
Her2	>1,000
FGFR1	<100
FGFR3	<100
Flt1	>1,000
KDR	<200
Flt3	>1,000
PDGFR α	>1,000
PDGFR β	>1,000

Fms	<200
Kit	>1,000
Ret	>1,000
Tie2	>1,000
Met	>1,000
Src	>1,000
Lck	>1,000
Fyn	>1,000
Lyn	>1,000

Tablo 2 ve 3'te gösterildiği üzere, her bir yenilikçi bileşik, FGFR kinaz \square dahil çeşitli kinazlara karşı \square nükemmel bir inhibisyon aktivitesi sergilemiştir.

- 5 Buluş, yukarıdaki spesifik yapı \square nd \square malara göre aç \square lan \square ken, çeşitli modifikasyonlar \square ve değişimlerin, ekteki istemlere göre belirlenen buluşun kapsam \square içerisinde kalan teknikte tecrübe sahibi kişiler tarafından buluşa yapı \square abildiği anlaş \square ımlıdır