

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 074**

51 Int. Cl.:

C07D 231/56	(2006.01)	A61K 31/428	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 261/20	(2006.01)	A61K 31/416	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)		
C07D 403/04	(2006.01)		
C07D 401/04	(2006.01)		
C07D 409/04	(2006.01)		
C07D 275/04	(2006.01)		
C07D 405/12	(2006.01)		
A61K 31/423	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2004 E 10164213 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012 EP 2246333**

54 Título: **Inhibidores de quinasa de tipo indazol, bencisoxazol y bencisotiazol**

30 Prioridad:

22.05.2003 US 443254
10.05.2004 US 842292

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.03.2013

73 Titular/es:

ABBOTT LABORATORIES (100.0%)
100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064, US

72 Inventor/es:

DAI, YUJIA;
DAVIDSEN, STEVEN, K.;
ERICSSON, ANNA, M.;
HARTANDI, KRESNA;
JI, ZHIQIN y
MICHAELIDES, MICHAEL, R.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 398 074 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de quinasa de tipo indazol, bencisoxazol y bencisotiazol

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a compuestos que son útiles para inhibir proteínas tirosina quinasas, métodos de preparación de los compuestos, composiciones que contienen los compuestos y los compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades.

10

Antecedentes de la invención

Las proteínas tirosina quinasas (PTK) son enzimas que catalizan la fosforilación de restos específicos de tirosina en proteínas celulares. Esta modificación postraduccional de estas proteínas de sustrato, con frecuencia propias de enzimas, actúa como un interruptor molecular que regula la proliferación, activación y diferenciación celular. La actividad de PTK aberrante o excesiva se ha observado en muchas patologías incluyendo trastornos proliferativos benignos y malignos así como también enfermedades que se producen como resultado de la activación inapropiada del sistema inmune (por ejemplo, trastornos autoinmunes), rechazo de aloinjerto y enfermedad de injerto contra huésped. Adicionalmente, las PTK receptoras específicas de células endoteliales tales como KDR y Tie-2 median el proceso angiogénico y por tanto están implicadas en el soporte de la progresión de cánceres y otras enfermedades que implican vascularización inapropiada (por ejemplo, retinopatía diabética, neovascularización coroidea debido a degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, artritis, retinopatía de premadurez y hemangiomas infantiles).

15

20

25

La identificación de compuestos pequeños eficaces que inhiben específicamente la transducción de señal y la proliferación celular mediante la modulación de la actividad de tirosina quinasas para regular y modular la proliferación, diferenciación o metabolismo celular es, por lo tanto, deseable. En particular, sería beneficiosa la identificación de métodos y compuestos que inhiben específicamente la función de una tirosina quinasa que es esencial para los procesos angiogénicos o la formación de hiperpermeabilidad vascular que conduce a edema, ascitis, efusiones, exudados y extravasación macromolecular y depósito de matriz así como también trastornos asociados.

30

El documento WO 02/055517 se refiere a 4-arilindolinonas, así como también a composiciones farmacéuticas de las mismas, capaces de modular la transducción de señal de proteína quinasa con el fin de regular, modular y/o inhibir la proliferación celular anormal.

35

El documento WO 00/27627 se refiere a enlazadores de ariloxima en la síntesis en fase sólida de 3-aminobencisoxazoles, a un compuesto intermedio unido a un soporte sólido que se puede derivatizar opcionalmente antes de que un procedimiento de ciclización y desplazamiento proporcione un producto; a una biblioteca, y su síntesis, de compuestos heterocíclicos policíclicos donde dicha biblioteca contiene una pluralidad de compuestos de biblioteca diversos y a un kit de ensayo para la identificación de compuestos líderes de dicha biblioteca.

40

El documento GB 816 382 se refiere a capas sensibles a la luz para reproducción fotomecánica y particularmente al uso en la preparación de tales capas sensibles a la luz de derivados diazo fotosensibles de bases nitrogenadas heterocíclicas.

45

El documento WO 03/051847 se refiere a derivados de (1-H-indazol-3-il)-amida como inhibidores de gsk-3.

El documento WO 03/097610 se refiere a derivados de aminoindazol activos como inhibidores de quinasa, proceso para su preparación y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

50

El documento WO 2004/010995 se refiere a derivados heteroarilo fusionados para su uso como inhibidores de quinasa p38 en el tratamiento de, entre otros, artritis reumatoide.

55

El documento WO 2004/022544 se refiere a derivados de aminoindazol como medicinas y composiciones farmacéuticas que contienen dichos derivados de aminoindazol.

El documento WO 03/087072 se refiere a un agente preventivo y/o terapéutico para enfermedades asociadas con trastorno endotelial, sepsis, sepsis grave o choque séptico y enfermedades asociadas con señales a través de TLR, que comprende como un ingrediente activo un compuesto de 3-amino-1,2-bencisotiazol o un derivado del mismo.

60

El documento WO 2004/062662 se refiere a derivados de aminoindazol y al uso de los mismos para el tratamiento de enfermedades que se pueden producir como resultado de actividad de quinasa anormal.

65 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 1 adjunta.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 1 adjunta o a una sal terapéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un

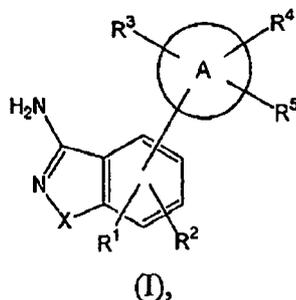
La presente invención se refiere a un uso de un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 1 adjunta o a una sal terapéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para inhibir una proteína quinasa en un paciente que tiene la necesidad reconocida de tal tratamiento en el que el compuesto se tiene que administrar al paciente en una cantidad terapéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere a un uso de un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 1 adjunta o a una sal terapéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para tratar cáncer en un paciente que tiene la necesidad reconocida de tal tratamiento en el que el compuesto se tiene que administrar al paciente en una cantidad terapéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 1 adjunta para su uso como un inhibidor de proteína quinasa o como un agente anti-cáncer.

Descripción detallada de la invención

La presente descripción pertenece a un compuesto de fórmula (I)



o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, en la que

A se selecciona entre el grupo que consiste en indolilo, fenilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo y tienilo;

X se selecciona entre el grupo que consiste en O, S y NR⁹;

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterocicilalqueno, heterocicilalcoxi, heterocicilalquilo, heterociciloxialquilo, hidroxi, hidroxialcoxi, hidroxialquilo, (NR^aR^b)alcoxi, (NR⁸R^b)alqueno, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)alquinilo, (NR^aR^b)carbonilalqueno y (NR^aR^b)carbonilalquilo;

cada uno de R³, R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi, alcoxialcoxi, alquilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi y LR⁶;

con la condición de que al menos dos de R³, R⁴ y R⁵ sean distintos de LR⁶;

L se selecciona entre el grupo que consiste en (CH₂)_mN(R⁷)C(O)N(R⁸)(CH₂)_n y CH₂C(O)NR⁷, en la que m y n son independientemente 0 ó 1, y en la que cada grupo se dibuja con su extremo izquierdo unido a A;

R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, arilo, cicloalquilo, heterociclilo y 1,3-benzodioxolilo, en la que el 1,3-benzodioxolilo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterocicilalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, -NR^cR^d y (NR^cR^d)alquilo;

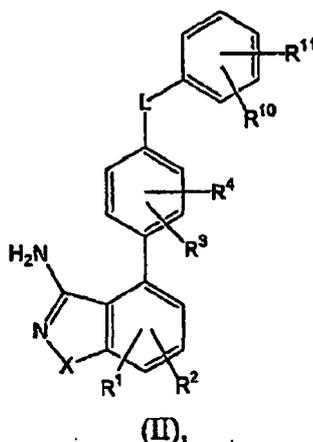
R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxialquilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, heterocicilalquilo, hidroxialquilo y (NR^aR^b)alquilo;

R^a y R^b se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo y heterocicilsulfonilo; y

R^c y R^d se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo.

En su realización principal, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II)



o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, en la que

X se selecciona entre el grupo que consiste en O y S;

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alquilo, ariloxi, ariloxialquilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalqueno, heterociclilalcoxi, heterociclilalquilo, heterocicliloxialquilo, hidroxi, hidroxialcoxi, hidroxialquilo, (NR^aR^b)alcoxi, (NR^aR^b)alqueno, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)carbonilalqueno y (NR^aR^b)carbonilalquilo;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi, alquilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo e hidroxi;

L se selecciona entre el grupo que consiste en (CH₂)_mN(R⁷)C(O)N(R⁸)(CH₂)_n y CH₂C(O)NR⁷, en la que m y n son independientemente 0 ó 1, y en la que cada grupo se dibuja con su extremo izquierdo unido al anillo sustituido con R³ y R⁴; R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcarbonilo, alquilo, ariloxi, arilalquilo carboxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro y -NR^cR^d;

R^a y R^b se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo y heterocicilsulfonilo; y

R^c y R^d se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

en la que

el arilo es un grupo fenilo, o un sistema de anillos condensados bicíclicos o tricíclicos en el que uno o más de los anillos condensados son un grupo fenilo,

en la que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, -NR^cR^d, (NR^cR^d)alquilo y oxo;

en la que el segundo grupo arilo, y la parte arilo del arilalcoxi, el arilalquilo, y el ariloxi, el heterociclilo y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro y oxo;

el heterociclilo es un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico en el que uno o más anillos son un anillo de cuatro, cinco, seis o siete miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

en la que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterociclilalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, -NR^cR^d, (NR^cR^d)alquilo y oxo;

en la que el arilo, la parte arilo del arilalcoxi, el arilalquilo, y el ariloxi, el segundo grupo heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo está opcionalmente sustituida adicionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro y oxo.

El cicloalquilo es un sistema de anillos hidrocarburo saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de tres a doce átomos de carbono,

en la que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, carboxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, -NR^cR^d, (NR^cR^d)alquilo y

independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilo, carboxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxí, hidroxialquilo, nitro, $-NR^aR^b$ y ariloxi, en la que el ariloxi es fenoxi; y R^a y R^b se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

5 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II), en la que X es S; L es $(CH_2)_mN(R^7)C(O)N(R^8)(CH_2)_n$; m y n son 0; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 son hidrógeno; y R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, halo y haloalquilo.

10 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II), en la que X es S; L es $(CH_2)_mN(R^7)C(O)N(R^8)(CH_2)_n$; m y n son 0; R^1 es heterociclilalcoxi; R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 son hidrógeno; R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, ariloxi, arilalquilo, carboxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxí, hidroxialquilo, nitro y $-NR^aR^b$; y R^a y R^b se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

15 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II), en la que X es S; L es $(CH_2)_mN(R^7)C(O)N(R^8)(CH_2)_n$; m y n son 0; R^1 es heterociclilalcoxi, en la que el heterociclilo es morfolinilo; R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 son hidrógeno; R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilo, carboxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxí, hidroxialquilo, nitro, $-NR^aR^b$ y ariloxi, en la que el ariloxi es fenoxi; y R^a y R^b se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

20 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II), en la que X es S; L es $(CH_2)_mN(R^7)C(O)N(R^8)(CH_2)_n$; m y n son 0; R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxi, alquilo, halo y haloalcoxi; R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 son hidrógeno; R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilo, carboxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxí, hidroxialquilo, nitro, $-NR^aR^b$ y ariloxi, en la que el ariloxi es fenoxi; y R^a y R^b se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

25 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo terapéuticamente aceptable.

30 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para su uso en la inhibición de la proteína cinasa en un paciente con una necesidad reconocida de dicho tratamiento administrando al paciente una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto de fórmula (II), o dicha sal terapéuticamente aceptable del mismo.

35 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer en un paciente con una necesidad reconocida de dicho tratamiento administrando al paciente una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto de fórmula (II), o dicha sal terapéuticamente aceptable del mismo.

Definiciones

45 Todas las publicaciones, patentes presentadas y solicitudes de patente citadas en este documento se incorporan por la presente por referencia.

Como se usa en este documento, las formas singulares "un", "una" y "el", "la" incluyen la referencia plural a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

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

El término "alqueno", como se usa en este documento, se refiere a un grupo de cadena lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono.

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

El término "alcoxialcoxi", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alcoxi unido al resto molecular de partida a través de otro grupo alcoxi.

El término "alcoxialquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo alcoxi.

60 El término "alcoxicarbonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alcoxi unido al resto molecular de partida a través de un grupo carbonilo.

El término "alquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo obtenido a partir de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono. Los grupos alquilo preferidos de la presente invención son de uno a tres átomos de carbono. Los grupos alquilo más preferidos son metilo y etilo.

65 El término "alquilcarbonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular de partida a través de un grupo carbonilo.

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

El término "arilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo fenilo, o un sistema de anillos condensados bicíclico o tricíclico en el que uno o más de los anillos condensados son un grupo fenilo. Los sistemas de anillos condensados bicíclicos se ilustran por un grupo fenilo condensado a un grupo cicloalqueno monocíclico, como se define en este documento, un grupo cicloalquilo monocíclico, como se define en este documento, u otro grupo fenilo. Los sistemas de anillos condensados tricíclicos se ilustran por un sistema de anillos condensados bicíclico condensado a un grupo cicloalqueno monocíclico, como se define en este documento, un grupo cicloalquilo monocíclico, como se define en este documento, u otro grupo fenilo. Los grupos arilo incluyen, pero sin limitación, antraceno, azuleno, fluoreno, indano, indeno, nafto, fenilo y tetrahidronafto. Los grupos arilo de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alquilo y oxo; en los que el segundo grupo arilo, y la parte arilo del arilalcoxi, el arilalquilo, y el ariloxi, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro y oxo.

El término "arilalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo arilo.

El término "arilcarbonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular de partida a través de un grupo carbonilo.

El término "arilalcoxi", como se usa en este documento, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular de partida a través de un grupo alcoxi.

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

El término "ariloxialquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo ariloxi unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo.

El término "arilsulfonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular de partida a través de un grupo sulfonilo.

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

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

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

El término "cicloalqueno", como se usa en este documento, se refiere a un sistema de anillos no aromático cíclico o bicíclico que tiene de tres a diez átomos de carbono y de uno a tres anillos, en el que cada anillo de cinco miembros tiene un doble enlace, cada anillo de seis miembros tiene uno o dos dobles enlaces, cada anillo de siete y ocho miembros tiene de uno a tres dobles enlaces, y cada anillo de nueve a diez miembros tiene de uno a cuatro dobles enlaces. Los ejemplos de grupos cicloalqueno incluyen, pero sin limitación, ciclohexeno, octahidronaftaleno y norborneno.

El término "cicloalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un sistema de anillos hidrocarburo saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de tres a doce átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo [3,1,1]heptilo y adamantilo.

Los grupos cicloalquilo de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, carboxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alquilo y oxo.

Las expresiones "halo" y "halógeno", como se usa en este documento, se refieren a F, Cl, Br y I.

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

El término "haloalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de halógeno.

El término "haloalquilsulfonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto molecular de partida a través de un grupo sulfonilo.

El término "heterociclilo", como se usa en este documento, representa a sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico en el que uno o más anillos son un anillo de cuatro, cinco, seis o siete miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los sistemas de anillos monocíclicos se ilustran por cualquier anillo de 3 ó 4 miembros que contiene un heteroátomo independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre; o un anillo de 5, 6 ó 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el que los heteroátomos se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos de 3 y 4 miembros no tienen dobles enlaces, el anillo de 5 miembros tiene 0-2 dobles enlaces, y los anillos de 6 y 7 miembros tienen 0-3 dobles enlaces. Los ejemplos representativos de sistemas de anillos monocíclicos incluyen, pero sin limitación, azetidina, azepina, aziridina, diazepina, 1,3-dioxolano, dioxano, ditiano, furano, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolina, isotiazolidina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, morfolina, oxadiazol, oxadiazolina, oxadiazolidina, oxazol, oxazolina, oxazolidina, piperazina, piperidina, pirano,

pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridina, pirimidina, piridazina, pirrol, pirrolina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, tetrazina, tetrazol, tiadiazol, tiadiazolina, tiadiazolidina, tiazol, tiazolina, tiazolidina, tiofeno, tiomorfolina, tiomorfolina sulfona, tiopirano, triazina, triazol y tritiano. Los sistemas de anillos bicíclicos se ilustran por cualquiera de los sistemas de anillos monocíclicos anteriores condensados a un anillo fenilo, un grupo cicloalquilo monocíclico, como se define en este documento, un grupo cicloalqueno monocíclico, como se define en este documento, otro sistema de anillos heterocíclico monocíclico. Los ejemplos representativos de sistemas de anillos bicíclicos incluyen, pero sin limitación, bencimidazol, benzotiazol, benzotiofeno, benzoxazol, benzofurano, benzopirano, benzotiofano, benzodioxina, 1,3-benzodioxol, cinnolina, dihidrobencimidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, naftiridina, isobenzofurano, isobenzotiofeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, ftalazina, piranopiridina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, quinazolina, tetrahidroisoquinolina, tetrahydroquinolina y tiopiranopiridina. Los sistemas de anillos tricíclicos se ilustran por cualquiera de los sistemas de anillos bicíclicos anteriores condensados a un anillo fenilo, un grupo cicloalquilo monocíclico, como se define en este documento, un grupo cicloalqueno monocíclico, como se define en este documento, u otro sistema de anillos heterocíclico monocíclico. Los ejemplos representativos de sistemas de anillos tricíclicos incluyen, pero sin limitación, acridina, carbazol, carbolina, dibenzofurano, dibenzotiofeno, naftofurano, naftotiofeno, oxantreno, fenarina, fenoxatina, fenoxazina, fenotiazina, tiantreno, tioxanteno y xanteno. Los grupos heterocíclico pueden estar unidos al resto molecular de partida a través de un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno en el grupo.

Los grupos heterocíclico de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterocíclico, heterocíclicialquilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alquilo y oxo; en los que el arilo, la parte arilo del arilalcoxi, el arilalquilo, y el ariloxi, el segundo grupo heterocíclico, y la parte heterocíclico del heterocíclicialquilo pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro y oxo.

El término "heterocíclicialqueno", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alqueno sustituido con al menos un grupo heterocíclico.

El término "heterocíclicialcoxi", como se usa en este documento, se refiere a un grupo heterocíclico unido al resto molecular de partida a través de un grupo alcoxi.

El término "heterocíclicialquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo heterocíclico. El término "heterocícliciloxi", como se usa en este documento, se refiere a un grupo heterocíclico unido al resto molecular de partida a través de un átomo de oxígeno.

El término "heterocícliciloxialquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo heterocícliciloxi.

El término "heterocíclicilsulfonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo heterocíclico unido al resto molecular de partida a través de un grupo sulfonilo.

El término "hidroxi", como se usa en este documento, se refiere a $-OH$.

El término "hidroxialcoxi", como se usa en este documento, se refiere a un grupo hidroxi unido al resto molecular de partida a través de un grupo alcoxi.

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

El término "nitro", como se usa en este documento, se refiere a $-NO_2$.

El término " $-NR^aR^b$ ", como se usa en este documento, representa dos grupos, R^a y R^b , que están unidos al resto molecular de partida a través de un átomo de nitrógeno.

R^a y R^b se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilo, heterocíclico, heterocíclicialquilo y heterocíclicilsulfonilo, en el que el arilo, la parte arilo del arilalquilo y el arilcarbonilo, el heterocíclico, la parte heterocíclico del heterocíclicialquilo y el heterocíclicilsulfonilo pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalquilo, haloalcoxi, nitro y oxo.

El término " (NR^aR^b) alqueno", como se usa en este documento, representa un grupo alqueno sustituido con al menos un grupo $-NR^aR^b$.

El término " (NR^aR^b) alcoxi", como se usa en este documento, representa un grupo $-NR^aR^b$ unido al resto molecular de partida a través de un grupo alcoxi.

El término " (NR^aR^b) alquilo", como se usa en este documento, representa un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo $-NR^aR^b$.

El término " (NR^aR^b) alquinilo", como se usa en este documento, representa un grupo alquinilo sustituido con al menos un grupo $-NR^aR^b$.

El término " (NR^aR^b) carbonilo", como se usa en este documento, representa un grupo (NR^aR^b) unido al resto molecular de partida a través de un grupo carbonilo.

El término " (NR^aR^b) carbonialqueno", como se usa en este documento, representa un grupo alqueno sustituido con al menos un grupo (NR^aR^b) carbonilo.

El término " (NR^aR^b) carbonialquilo", como se usa en este documento, representa un grupo alquilo sustituido con

al menos un grupo (NR^aR^b)carbonilo.

El término "-NR^cR^d", como se usa en este documento, representa dos grupos, R^c y R^d, que están unidos al resto molecular de partida a través de un átomo de nitrógeno.

R^c y R^d se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicilo y heterocicilalquilo, en el que el arilo, la parte arilo del arilalquilo, el heterocicilo, y la parte heterocicilo del heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalquilo, haloalcoxi, nitro y oxo.

El término "(NR^cR^d)alquilo", como se usa en este documento, representa un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo -NR^cR^d.

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

El término "sulfonilo", como se usa en este documento, se refiere a -SO₂.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de sales terapéuticamente aceptables. La expresión "sal terapéuticamente aceptable", como se usa en este documento, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos de la presente invención que son solubles o dispersables en agua o aceite, que son adecuados para el tratamiento de enfermedades sin demasiada toxicidad, irritación y respuesta alérgica; que están en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable, y que son eficaces para su uso pretendido. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos o por separado haciendo reaccionar un grupo -NR^aR^b con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácidos representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, lactato, maleato, mesilensulfonato, metanosulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloro-acetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato y undecanoato. Además, los grupos -NR^aR^b en los compuestos de la presente invención pueden cuaternizarse con cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y esterilo; y bromuros de bencilo y fenetilo. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición terapéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos, tales como oxálico, maleico, succínico y cítrico.

Los presentes compuestos también pueden existir en forma de profármacos terapéuticamente aceptables. La expresión "profármaco terapéuticamente aceptable", se refiere a aquellos profármacos y zwitteriones que son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de pacientes sin demasiada toxicidad, irritación y respuesta alérgica, están en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable, y que son eficaces para su uso pretendido. El término "profármaco" se refiere a compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* en precursores de fórmula (II) por ejemplo, por hidrólisis en sangre.

Cuando es posible que, para su uso en terapia, pueden administrarse cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula (II), así como sales terapéuticamente aceptables del mismo, como el producto químico sin procesar, es posible presentar el ingrediente activo en forma de una composición farmacéutica. Por consiguiente, la invención también proporciona composiciones farmacéuticas, que incluyen cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de fórmula (II), o sales terapéuticamente aceptables de los mismos, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula (II), y sales terapéuticamente aceptables de los mismos son como se han descrito anteriormente. El vehículo, o vehículo, el diluyente, o diluyentes, el excipiente, o excipientes, deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no ser perjudiciales para el receptor de los mismos. De acuerdo con otro aspecto de la invención, también se proporciona un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de fórmula (II), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Una unidad de este tipo puede contener, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferentemente 1 mg a 700 mg, más preferentemente 5 mg a 100 mg de un compuesto de fórmula (II), dependiendo de la afección que se esté tratando, la gravedad de la afección, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del compuesto empleado, la duración del tratamiento y la edad, género, peso y condición del paciente o las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosis unitaria que contienen una cantidad predeterminada de un ingrediente activo por dosis. Las formulaciones de dosis unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis o subdosis diaria, como se ha mencionado anteriormente en el presente documento o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo. Además, tales formulaciones farmacéuticas se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para administración mediante cualquier vía apropiada, por ejemplo mediante la vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales

formulaciones se pueden preparar mediante cualquier método conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo poniendo en asociación el ingrediente activo con el vehículo o vehículos o excipiente o excipientes. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar usando tecnología de administración de forma convencional, por ejemplo, endoprótesis vasculares intraarteriales.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral se pueden presentar como unidades separadas tales como cápsulas o comprimidos, polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o en emulsiones líquidas de aceite-en-agua o emulsiones de agua-en-aceite.

10 Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se prepararan pulverizando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un vehículo farmacéutico pulverizado de forma similar tal como un carbohidrato comestible como, por ejemplo, almidón o manitol. También puede estar presente un agente saporífero, conservante, de dispersión y colorante.

15 Las cápsulas se preparan preparando una mezcla en polvo, como se ha descrito anteriormente, y rellenando cubiertas de gelatina formadas. Se pueden añadir emolientes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. También se puede añadir un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando la cápsula se ingiere.

20 Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incluir aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metil celulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o mediante golpeteo, añadiendo un lubricante y disgregante y comprimiendo para formar comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto, pulverizado de forma adecuada, con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente y opcionalmente con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, una solución retardante tal como parafina, un acelerador de resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular humedeciéndola con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzándola a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede hacer pasar a través de la máquina de comprimidos y el resultado es pastas formadas de forma imperfecta que se rompen en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para evitar la adherencia a los troqueles de formación de comprimidos mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada después se comprime en comprimidos. Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con un vehículo fluido inerte y comprimirse en comprimidos directamente sin pasar a través de las etapas de granulación o golpeteo. Se puede proporcionar un recubrimiento transparente u opaco protector que consiste en un recubrimiento de sellado de goma laca, un recubrimiento de material polimérico o azúcar y un recubrimiento pulido de cera. Se pueden añadir colorantes a estos recubrimientos para distinguir entre diferentes dosis unitarias.

25 Los fluidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires se pueden preparar en forma unitaria de dosificación de forma que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa saborizada de forma adecuada, mientras que los elixires se preparan a través del uso de un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de sorbitol de polioxietileno, conservantes, aditivos de sabor tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

30 Cuando sea apropiado, las formulaciones unitarias de dosificación para administración oral se pueden microencapsular. La formulación también se puede preparar para prolongar o mantener la liberación, por ejemplo, recubriendo o incrustando el material particulado en polímeros, cera o similares.

35 Los compuestos de fórmula (II) y las sales terapéuticamente aceptables de los mismos también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposoma, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

40 Los compuestos de fórmula (II) y las sales terapéuticamente aceptables de los mismos, también se pueden suministrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los cuales se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también se pueden acoplar a polímeros solubles como vehículos de fármaco dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano,

- 5 polihidroxi propilmetacrilamidafenol, polihidroxi etilspartamidafenol o polietileno xidopolilisina sustituidos con restos de palmitoilo. Además, los compuestos se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, caprolactona poliépsilon, ácido polihidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.
- 10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica se pueden presentar como parches separados que tienen por objeto permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, el ingrediente activo se puede administrar a partir del parche mediante iontoforesis como se describe de forma general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).
- 15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica se pueden formular como ungüentos; cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.
- 20 Las formulaciones se aplican preferentemente como un ungüento o crema tópicos para uso en tratamientos del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel. Cuando se formulan en un ungüento, el ingrediente activo se puede emplear con una base de ungüento parafínica o miscible en agua. Como alternativa, el ingrediente activo se puede formular en una crema con una base de crema de aceite-en-agua o una base de agua-en-aceite.
- 25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administraciones tópicas al ojo incluyen colirios en los que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente en un disolvente acuoso.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su uso en administración tópica en la boca incluyen grageas, pastillas y enjuagues bucales.
- 30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su uso en administración rectal se pueden presentar como supositorios o como enemas.
- 35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su uso en administración nasal en las que el vehículo es un sólido incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20 a 500 micrómetros que se administra de la manera en que se toma rapé, es decir, mediante inhalación rápida del polvo a través del conducto nasal a partir de un recipiente que se sostiene muy cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para administración como una pulverización nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones acuosas y oleosas del ingrediente activo.
- 40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su uso en administración mediante inhalación incluyen polvos o nieblas de partícula fina, que se pueden generar por medio de diversos tipos de aerosoles presurizados de dosis medida, nebulizadores o aisladores.
- 45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su uso en administración vaginal se pueden presentar como supositorios vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización.
- 50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su uso en administración parenteral incluyen soluciones de inyección estéril acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que vuelven a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitarias o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados y se pueden almacenar en una condición seca por congelación (liofilizada) que requiere únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones de inyección improvisada se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.
- 55 Se ha de comprender que además de los ingredientes mencionados anteriormente de forma particular, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellos adecuados para administración oral pueden incluir agentes saporíferos.
- 60 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de varios factores incluyendo, por ejemplo, la edad y peso del animal, la afección exacta que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración y, en última instancia, será a discreción del médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (II) para el tratamiento de crecimiento neoplásico, por ejemplo carcinoma de colon o mamario, generalmente estará en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y más habitualmente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día.
- 65 Los compuestos de la presente invención y las sales terapéuticamente aceptables de los mismos, se pueden emplear en solitario o en combinación con otros agentes terapéuticos para su uso en el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente. En particular, en terapia anti-cáncer, se prevé la combinación con otros

agentes quimioterapéuticos, hormonales o anticuerpos así como también la combinación con terapia quirúrgica y radioterapia. Las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden por tanto la administración de al menos un compuesto de fórmula (II) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo y el uso de al menos un método de tratamiento de cáncer adicional. Preferentemente, las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un agente farmacéuticamente activo diferente, preferentemente un agente antineoplásico. El compuesto o compuestos de fórmula (II) y el otro u otros agentes farmacéuticamente activos se pueden administrar juntos o por separado y cuando se administran por separado esto se puede producir de forma simultánea o secuencial en cualquier orden. Las cantidades del compuesto o compuestos de fórmula (II) y el otro u otros agentes farmacéuticamente activos y los tiempos de administración relativos se seleccionarán con el fin de conseguir el efecto terapéutico combinado deseado.

Los compuestos de fórmula (II) o sales terapéuticamente aceptables de los mismos y al menos una terapia de tratamiento de cáncer adicional se pueden emplear en combinación de forma simultánea o secuencial en cualquier combinación terapéuticamente apropiada con tales terapias anti-cáncer diferentes. En una realización, la otra terapia anti-cáncer es al menos una terapia quimioterapéutica adicional que incluye administración de al menos un agente antineoplásico. La administración y combinación de un compuesto de fórmula (II) o sales terapéuticamente aceptables de los mismos, con otros agentes antineoplásicos puede estar en combinación de acuerdo con la invención mediante administración simultánea en (1) una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos o (2) composiciones farmacéuticas separadas cada una de las cuales incluye uno de los compuestos. Como alternativa, la combinación se puede administrar por separado de una manera secuencial en la que se administra un agente antineoplásico en primer lugar y el otro en segundo lugar o viceversa. Tal administración secuencial puede ser cercana en el tiempo o lejana en el tiempo.

Los agentes antineoplásicos pueden inducir efectos antineoplásicos de una manera específica de ciclo celular, es decir, son específicos de fase y actúan en una fase específica del ciclo celular o se unen al ADN y actúan de una manera no específica de ciclo celular, es decir, no son específicos del ciclo celular y funcionan mediante otros mecanismos.

Los agentes antineoplásicos útiles en combinación con los compuestos y sales de fórmula (II) incluyen los siguientes:

(1) agentes antineoplásicos específicos de ciclo celular incluyendo, pero sin limitación, diterpenoides tales como paclitaxel y su análogo docetaxel; alcaloides de vinca tales como vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina; epipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido; fluoropirimidinas tales como 5-fluorouracilo y fluorodesoxiuridina; antimetabolitos tales como alopurinol, fluduxabina, metotrexato, cladribina, citarabina, mercaptopurina y tioguanina; y camptotecinas tales como 9-amino camptotecina, irinotecan, topotecan, CPT-11 y las diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperacino-metileno)-10,11-etilenodioxi-20-camptotecina;

(2) agentes quimioterapéuticos citotóxicos incluyendo, pero sin limitación, agentes alquilantes, tales como melfalan, clorambucilo, ciclofosfamida, mecloretamina, hexametilmelamina, busulfan, carmustina, lomustina y dacarbacina; antibióticos antitumorales tales como doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactainomicina y mitramicina; y complejos de coordinación de platino tales como cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; y

(3) otros agentes quimioterapéuticos incluyendo, pero sin limitación, antiestrógenos tales como toremifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno; progestérogénos tales como acetato de megastrol; inhibidores de aromatasa tales como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano; antiandrógenos tales flutamida, nilutamida, bicalutamida y acetato de ciproterona; agonistas y antagonistas de LHRH tales como acetato de goserelina y luprolida, inhibidores de testosterona 5 α -dihidroreductasa tales como finasterida; inhibidores de metaloproteínasa tales como marimastat; antiprogéstógenos; inhibidores de la función del receptor activador de plasminógeno de uroquinasa; inhibidores de la función del factor de crecimiento tales como inhibidores de las funciones del factor de crecimiento de hepatocitos; erb-B2, erb-B4, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR y TIE-2 (diferentes a los inhibidores de VEGFR y TIE-2 descritos en la presente invención)); y otros inhibidores de tirosina quinasa tales como inhibidores de CDK2 e inhibidores de CDK4.

Determinación de actividad biológica

La potencia *in vitro* de los compuestos para inhibir estas proteína quinasa se puede determinar mediante los procedimientos detallados más adelante.

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

Producción de tirosina quinasa KDR usando sistema de baculovirus:

La secuencia codificante para el dominio intracelular de KDR humana (aa 789-1354) se generó a través de PCR

usando ADNc aislados a partir de células HUVEC. Se introdujo una secuencia poli-His₆ en el extremo N de esta proteína también. Este fragmento se clonó en el vector de transfección pVL1393 en el sitio Xba 1 y Not 1. Se generó baculovirus recombinante (BV) a través de cotransfección usando el reactivo de Transfección BaculoGold (PharMingen). El BV recombinante se purificó en placa y se verificó a través de análisis de Western. Para producción de proteína, células SF-9 se cultivaron en medio SF-900-II a 2×10^6 /ml y se infectaron a 0,5 unidades de formación de placa por célula (MOI). Las células se recogieron 48 horas después de la infección.

Purificación de KDR

10 Células SF-9 que expresan (His)₆KDR(aa 789-1354) se lisaron añadiendo 50 ml de tampón de lisis Triton X-100 (Tris 20 mM, pH 8,0, NaCl 137 mM, glicerol al 10%, Triton X-100 al 1%, PMSF 1 mM, 10 µg/ml de aprotinina, 1 µg/ml de leupeptina) al sedimento celular a partir de 1 l de cultivo celular. El lisado se centrifugó a 19.000 rpm en un rotor Sorval SS-34 durante 30 min a 4 °C. El lisado celular se aplicó a una columna de sefarosa quelante de 5 ml de NiCl₂, equilibrada con HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 0,3 M. KDR se eluyó usando el mismo tampón que contenía imidazol

15 0,25 M. Las fracciones de columna se analizaron usando SDS-PAGE y un ensayo de ELISA (más adelante) que mide la actividad de quinasa. La KDR purificada se intercambió en tampón HEPES 25 mM, pH 7,5, NaCl 25 mM, DTT 5 mM y se almacenó a -80 °C.

Los compuestos de la presente invención inhibieron KDR a Cl_{50} entre aproximadamente 0,003 µM y aproximadamente 40 µM. Los compuestos preferidos inhibían KDR a Cl_{50} entre aproximadamente 0,003 µM y aproximadamente 0,1 µM.

Producción y purificación de quinasa Tie-2 humana

25 La secuencia codificante para el dominio intracelular de Tie-2 humana (aa 775-1124) se generó a través de PCR usando ADNc aislados a partir de placenta humana como un molde. Se introdujo una secuencia poli-His₆ en el extremo N y esta construcción se clonó en un vector de transfección pVL 1939 en el sitio Xba 1 y Not 1. Se generó BV recombinante a través de cotransfección usando el reactivo de Transfección BaculoGold (PharMingen). BV recombinante se purificó en placa y se verificó a través de análisis de Western. Para producción de proteína, células de insecto SF-9 se cultivaron en medio SF-900-II a 2×10^6 /ml y se infectaron a una MOI de 0,5. La purificación de la quinasa marcada con His usada en la exploración fue análoga a la descrita para KDR.

30

Producción y purificación de tirosina quinasa Flt-1

35 Se usó el vector de expresión baculoviral pVL 1393 (PharMingen, Los Ángeles, CA). Una secuencia de nucleótidos que codifica poli-His₆ se colocó 5' a la región nucleotídica que codifica el dominio de quinasa intracelular completo de Flt-1 humana (aminoácidos 786-1338). La secuencia de nucleótidos que codifica el dominio de quinasa se generó a través de PCR usando bibliotecas de ADNc aisladas a partir de células HUVEC. Los restos de histidina posibilitaron la purificación por afinidad de la proteína de una forma análoga a la de KDR y ZAP70. Células de insecto SF-9 se infectaron a una multiplicidad de 0,5 y se recogieron 48 horas después de la infección.

40

Fuente de tirosina quinasa de EGFR

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

45

Expresión de ZAP70

El vector de expresión baculoviral usado fue pVL1393. (PharMingen, Los Ángeles, Ca.). La secuencia de nucleótidos que codifica los aminoácidos M(H)₆ LVPR₉S se colocó 5' a la región que codifica ZAP70 en su totalidad (aminoácidos 1-619). La secuencia de nucleótidos que codifica la región codificante de ZAP70 se generó a través de PCR usando bibliotecas de ADNc aisladas a partir de células T inmortalizadas de Jurkat. Los restos de histidina posibilitaron la purificación por afinidad de la proteína (véase más adelante). El puente LVPR₉S constituye una secuencia de reconocimiento para la escisión proteolítica mediante trombina, posibilitando la eliminación de la etiqueta de afinidad de la enzima. Células de insecto SF-9 se infectaron a una multiplicidad de infección de 0,5 y se recogieron 48 horas después de la infección.

50

55

Extracción y purificación de ZAP70

60 Células SF-9 se lisaron en un tampón que consistía en Tris 20 mM, pH 8,0, NaCl 137 mM, glicerol al 10%, Triton X-100 al 1%, PMSF 1 mM, 1 µg/ml de leupeptina, 10 µg/ml de aprotinina y ortovanadato de sodio 1 mM. El lisado soluble se aplicó a una columna HiTrap de sefarosa quelante (Pharmacia) equilibrada en HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 0,3 M. Se eluyó proteína de fusión con imidazol 250 mM. La enzima se almacenó en tampón que contenía HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 50 mM y DTT 5 mM.

65

Fuente de proteína quinasa

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

Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA) para PTK

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

El protocolo divulgado se adaptó para determinar la actividad con respecto a una PTK específica. Por ejemplo, más adelante se proporcionan protocolos preferidos para conducir los experimentos de ELISA. La adaptación de estos protocolos para determinar la actividad de un compuesto para otros miembros de la familia PTK receptora, así como también tirosina quinasa no receptoras, está dentro de las capacidades de los expertos en la materia. Con los fines de determinar la selectividad inhibitora, se empleó un sustrato de PTK universal (por ejemplo, copolímero aleatorio de poli(Glu₄ Tyr), PM 20.000-50.000) junto con ATP (típicamente 5 µM) a concentraciones de aproximadamente el doble de la Km aparente en el ensayo.

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

Tampones y soluciones:

PGTPoli (Glu,Tyr) 4:1

Almacenar polvo a -20 °C. Disolver el polvo en solución salina tamponada con fosfato (PBS) para 50 mg/ml de solución. Almacenar alícuotas de 1 ml a -20 °C. Cuando se preparan las placas diluir a 250 µg/ml en PBS Gibco. Tampón de Reacción: Hepes 100 mM, MgCl₂ 20 mM, MnCl₂ 4 mM, DTT 5 mM, BSA al 0,02%, NaVO₄ 200 µM, pH 7,10

ATP: Almacenar alícuotas de 100 mM a -20 °C. Diluir a 20 µM en agua.

Tampón de Lavado: PBS con Tween 20 al 0,1%

Tampón de Dilución de Anticuerpo: albúmina sérica bovina al 0,1% (BSA) en PBS

Sustrato TMB: mezclar sustrato TMB y soluciones de Peróxido 9:1 inmediatamente antes del uso o usar Sustrato K-Blue de Neogen

Solución de Parada: Ácido Fosfórico 1M

Procedimiento

1. Preparación de Placa:

Diluir solución madre de PGT (50 mg/ml, congelado) en PBS a 250 µg/ml. Añadir 125 µl por pocillo de placas de ELISA de afinidad elevada de fondo plano modificado de Corning (combing N° 25805-96). Añadir 125 µl de PBS a pocillos vacíos. Cubrir con cinta de sellado e incubar durante una noche a 37 °C. Lavar 1x con 250 µl de tampón de lavado y secar durante aproximadamente 2 h en incubador seco a 37 °C. Almacenar las placas recubiertas en bolsa sellada a 4 °C hasta su uso.

2. Reacción de Tirosina Quinasa:

- Preparar soluciones inhibitoras a una concentración 4x en DMSO al 20% en agua.
- Preparar tampón de reacción
- Preparar solución de enzima de forma que las unidades deseadas estén en 50 µl, por ejemplo para KDR preparar 1 ng/µl para un total de 50 ng por pocillo en las reacciones. Almacenar en hielo.
- Preparar solución de ATP 4x a 20 µM a partir de solución madre 10 mM en agua. Almacenar en hielo.
- Añadir 50 µl de la solución de enzima por pocillo (típicamente 5-50 ng de enzima/pocillo dependiendo de la actividad específica de la quinasa)
- Añadir 25 µl de inhibidor 4 x
- Añadir 25 µl de ATP 4x para ensayo inhibitor
- Incubar durante 10 minutos a temperatura ambiente
- Detener la reacción añadiendo 50 µl de HCl 0,05 N por pocillo
- Lavar placa

**Concentraciones Finales para la Reacción: ATP 5µM, DMSO al 5%

3. Unión de Anticuerpo

- 5
- Diluir una alícuota de 1 mg/ml de anticuerpo PY20-HRP (Pierce) (un anticuerpo de fosfotirosina) a 50 ng/ml en BSA al 0,1% en PBS mediante una dilución de 2 etapas (100x, luego 200x)
 - Añadir 100 µl de Ab por pocillo. Incubar 1 h a temperatura ambiente. Incubar 1 h a 4 °C
 - Lavar placa 4x

10 4. Reacción de color

- Preparar sustrato de TMB y añadir 100 µl por pocillo
 - Supervisar DO a 650 nm hasta que se alcanza 0,6.
 - Detener con ácido fosfórico 1 M. Agitar en lector de placa.
- 15
- Leer DO inmediatamente a 450 nm

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

20 Para Lck, el Tampón de Reacción utilizado fue MOPSO 100 mM, pH 6,5, MnCl₂ 4 mM, MgCl₂ 20 mM, DTT 5 mM, BSA al 0,2%, NaVO₄ 200 mM en condiciones de ensayo similares.

25 Compuestos de las fórmulas 1-109 pueden tener utilidad terapéutica en el tratamiento de enfermedades que implican proteínas tirosina quinasas tanto identificadas, incluyendo aquellas que no se mencionan en el presente documento, como también las aún no identificadas que se inhiben por los compuestos de fórmulas 1-109.

Fuente de Cdc2

30 La enzima recombinante humana y el tampón de ensayo se pueden obtener en el mercado (New England Biolabs, Beverly, MA. USA) o purificarse a partir de fuentes naturales o recombinantes conocidas usando métodos convencionales.

Ensayo de Cdc2

35 Un protocolo que se puede usar es aquel proporcionado con los reactivos adquiridos con modificaciones menores. En resumen, la reacción se lleva a cabo en un tampón que consiste en concentraciones finales de Tris 50 mM pH 7,5, NaCl 100 mM, EGTA 1 mM, DTT 2 mM, Brij al 0,01%, DMSO al 5% y MgCl₂ 10 mM (tampón comercial) complementado con ATP 300 µM recién preparado (31 µCi/ml) y 30 µg/ml de histona de tipo IIIss. Un volumen de reacción de 80 µl, que contiene unidades de enzima, se desarrolla durante 20 minutos a 25 grados C en presencia o

40 ausencia de inhibidor. La reacción se termina mediante la adición de 120 µl de ácido acético al 10%. El sustrato se separa del marcador no incorporado aplicando la mezcla de forma puntual sobre papel de fosfoelulosa, seguido por 3 lavados de 5 minutos cada uno con ácido fosfórico 75 mM. Los recuentos se miden mediante un contador beta en presencia de líquido de escintilación.

45 Fuente de quinasa PKC

La subunidad catalítica de PKC se puede obtener en el mercado (Calbiochem).

Ensayo de quinasa PKC

50 Se emplea un ensayo de quinasa radiactiva siguiendo un procedimiento publicado (Yasuda, I., Kirshimoto, A., Tanaka, S., Tominaga, M., Sakurai, A., Nishizuka, Y. Biochemical and Biophysical Research Communication 3: 166, 1220-1227 (1990)). En resumen, todas las reacciones se llevaron a cabo en un tampón de quinasa que consiste en Tris-HCl 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 2 mM, EGTA 1 mM, ATP 100 µM, péptido 8 µM, DMSO al 5% y ³³P ATP (8 Ci/mM). Compuesto y enzima se mezclan en el recipiente de reacción y la reacción se inicia mediante adición del

55 ATP y la mezcla de sustrato. A continuación de la terminación de la reacción mediante la adición de 10 µl de tampón de parada (ATP 5 mM en ácido fosfórico 75 mM), una parte de la mezcla se aplica de forma puntual en filtros de fosfoelulosa. Las muestras aplicadas de forma puntual se lavan 3 veces en ácido fosfórico 75 mM a temperatura ambiente durante 5 a 15 minutos. La incorporación de etiquetas radiactivas se cuantifica mediante recuento de

60 escintilación líquida.

Fuente de enzima Erk2

65 La enzima murina recombinante y el tampón de ensayo se pueden obtener en el mercado (New England Biolabs, Beverly, MA. USA) o purificarse a partir de fuentes naturales o recombinantes conocidas usando métodos

convencionales.

Ensayo de enzima Erk2

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

10

Ensayos de PTK receptores celulares

El siguiente ensayo celular se usó para determinar el nivel de actividad y el efecto de los diferentes compuestos de la presente invención sobre KDR/VEGFR2. Ensayos de PTK receptoras similares que emplean un estímulo de ligando específico se pueden diseñar a lo largo de las mismas líneas para otras tirosina quinasas usando técnicas bien conocidas en la técnica.

15

Fosforilación de KDR inducida por VEGF en células Endoteliales de Vena Umbilical Humana (HUVEC) Medida mediante Transferencia de Western:

20

1. Células HUVEC (a partir de donantes combinados) se pueden adquirir en Clonetics (San Diego, CA) y cultivarse de acuerdo con las direcciones del fabricante. Únicamente se usan pasajes tempranos (3-8) para este ensayo. Las células se cultivan en placas de 100 mm (Falcon para cultivo tisular; Becton Dickinson; Plymouth, Inglaterra) usando medio EBM completo (Clonetics).

25

2. Para evaluar la actividad inhibitoria de un compuesto, las células se tratan con tripsina y se siembran a 0,5-1,0 x 10⁵ células/pocillo en cada pocillo de placas de grupos de 6 pocillos (Costar; Cambridge, MA).

3. 3-4 días después de la siembra, las placas tienen una confluencia típicamente del 90-100%. El medio se elimina de todos los pocillos, las células se enjuagan con 5-10 ml de PBS y se incuban 18-24 h con 5 ml de medio base EBM sin suplementos añadidos (es decir, ayuno de suero).

30

4. Se añaden diluciones en serie de inhibidores en 1 ml de medio EBM (concentración final 25 μM, 5 μM o 1 μM a células y se incuban durante una hora a 37 °C. Después se añade VEGF₁₆₅ recombinante humano (R&D Systems) a todos los pocillos en 2 ml de medio EBM a una concentración final de 50 ng/ml y se incuban a 37 °C durante 10 minutos. Las células de control no tratadas o tratadas con VEGF se usan únicamente para evaluar la fosforilación de fondo y la inducción de fosforilación mediante VEGF.

35

Después todos los pocillos se enjuagan con 5-10 ml de PBS frío que contiene Ortovanadato de Sodio 1 mM (Sigma) y las células se lisan y se raspan en 200 μl de tampón RIPA (Tris-HCl 50 mM) pH 7, NaCl 150 mM, NP-40 al 1%, desoxicolato de sodio al 0,25%, EDTA 1mM) que contiene inhibidores de proteasa (PMSF 1 mM, 1 μg/ml de aprotinina, 1 μg/ml de pepstatina, 1 μg/ml de leupeptina, vanadato de Na 1 mM, fluoruro de Na 1mM) y 1 μg/ml de ADNasa (todos los químicos de Sigma Chemical Company, St Louis, MO). El lisado se centrifuga a 14.000 rpm durante 30 min, para eliminar los núcleos.

40

Después se precipitan cantidades iguales de proteínas mediante adición de Etanol frío (-20 °C) (2 volúmenes) durante un mínimo de 1 hora o un máximo de una noche. Los sedimentos se reconstituyen en tampón de muestra Laemli que contiene mercaptoetanol al 5% (BioRad; Hercules, CA) y se hierve durante 5 min. Las proteínas se resuelven mediante electroforesis en gel de poliacrilamida (6%, 1,5 mm Novex, San Diego, CA) y se transfieren a una membrana de nitrocelulosa usando el sistema Novex. Después de bloqueo con albúmina sérica bovina (3%), las proteínas se sondan durante una noche con anticuerpo policlonal anti-KDR (C20, Santa Cruz Biotechnology; Santa Cruz, CA) o con anticuerpo monoclonal anti-fosfotirosina (4G10, Upstate Biotechnology, Lake Placid, NY) a 4 °C. Después de lavado e incubación durante 1 hora con F(ab)₂ conjugado con HRP de IgG anti-conejo de cabra o anti-ratón de cabra las bandas se visualizan usando el sistema de quimioluminiscencia de emisión (ECL) (Amersham Life Sciences, Arlington Heights, IL).

50

Modelo de edema uterino *in vivo*

55

Este ensayo mide la capacidad de los compuestos de inhibir el aumento agudo en el peso uterino en ratones que se produce en las primeras horas a continuación de la estimulación con estrógeno. Esta aparición temprana de aumento de peso uterino se conoce que se debe a edema causado por la permeabilidad aumentada de la vasculatura uterina. Cullinan-Bove y Koss (Endocrinology (1993), 133: 829-837) demostraron una relación temporal cercana de edema uterino estimulado por estrógeno con expresión aumentada de ARNm de VEGF en el útero. Estos resultados se han confirmado mediante el uso de anticuerpo monoclonal neutralizante frente a VEGF que reduce significativamente el aumento agudo en el peso uterino a continuación de la estimulación con estrógeno (documento WO 97/42187). Por tanto, este sistema puede servir como un modelo para inhibición *in vivo* de señalización de VEGF y la hiperpermeabilidad y edema asociados.

65

Materiales: Todas las hormonas se pueden adquirir en Sigma (St. Louis, MO) o Cal Biochem (La Jolla, CA) como polvos liofilizados y prepararse de acuerdo con las instrucciones del proveedor. Los componentes de vehículo (DMSO, Cremaphor EL) se pueden adquirir en Sigma (St. Louis, MO). Los ratones (Balb/c, 8-12 semanas de edad) se pueden adquirir en Taconic (Germantown, NY) y alojarse en una instalación para animales sin patógenos de acuerdo con las directrices del Comité Institucional para el Cuidado y Uso de los Animales.

Método:

Día 1: A ratones Balb/c se proporciona una inyección intraperitoneal (i.p.) de 12,5 unidades de gonadotropina sérica de yegua preñada (PMSG).

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

Día 4: Los ratones se aleatorizan y se dividen en grupos de 5-10. Los compuestos de ensayo se administran mediante las vías i.p., i.v. o p.o. dependiendo de la solubilidad y el vehículo a dosis que varían desde 1 -100 mg/kg. El grupo de control de vehículo recibe vehículo únicamente y dos grupos se dejan sin tratar.

Treinta minutos más tarde, se proporciona a los grupos experimental, de vehículo y uno de los no tratados una inyección i.p. de 17-estradiol (500 mg/kg). Después de 2-3 horas, los animales se sacrifican mediante inhalación de CO₂. A continuación de una incisión de la línea media, cada útero se aisló y se retiró mediante corte inmediatamente por debajo del cérvix y en las uniones del útero y los oviductos. La grasa y el tejido conectivo se eliminaron con cuidado de no alterar la integridad del útero antes del pesado (peso húmedo). Los úteros se secaron para eliminar el fluido mediante compresión entre dos láminas de papel de filtro con una botella de vidrio de un litro llena con agua. Los úteros se pesan a continuación del secado (peso seco). La diferencia entre los pesos húmedo y seco se toma como el contenido de fluido del útero. El contenido de fluido medio de grupos tratados se compara con grupos no tratados o tratados con vehículo. La significancia se determina mediante ensayo de Student. El grupo de control no estimulado se usa para supervisar la respuesta de estradiol.

Determinados compuestos de la presente invención que son inhibidores de tirosina quinasas receptoras angiogénicas también pueden demostrar ser activos en modelo de implante de Matrigel de neovascularización. El modelo de neovascularización de Matrigel implica la formación de nuevos vasos sanguíneos dentro de una canica transparente de matriz extracelular implantada por vía subcutánea que se induce mediante la presencia de células tumorales que producen factor proangiogénico (por ejemplo véase: Passaniti, A., *et al*, Lab. Investig. (1992), 67(4), 519-528; Anat. Rec. (1997), 249(1), 63-73; Int. J. Cancer (1995), 63(5), 694-701; Vase. Biol. (1995), 15(11), 1857-6). El modelo preferentemente se desarrolla a lo largo de 3-4 días y los puntos finales incluyen la valoración macroscópica visual/de imagen de neovascularización, determinaciones de densidad de microvasos microscópicos y cuantificación de hemoglobina (método Drabkin) a continuación de la eliminación del implante frente a controles de animales no tratados con inhibidores. El modelo puede emplear de forma alternativa bFGF o HGF como el estímulo.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en tratamiento de afecciones mediadas por proteína quinasa, tales como enfermedades proliferativas o benignas y neoplásicas y trastornos del sistema inmune. Tales enfermedades incluyen enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide, tiroiditis, diabetes de tipo 1, esclerosis múltiple, sarcoidosis, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, miastenia grave y lupus eritematoso sistémico; psoriasis, rechazo de trasplante de órgano (por ejemplo, rechazo de riñón, enfermedad de injerto contra huésped), enfermedades proliferativas benignas y neoplásicas, cánceres humanos tales como cáncer de pulmón, mamario, de estómago, de vejiga, de colon, pancreático, ovárico, de próstata y rectal y malignidades hematopoyéticas (leucemia y linfoma), glioblastoma, hemangioma infantil y enfermedades que implican vascularización inapropiada (por ejemplo retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, neovascularización coroidea debida a degeneración macular relacionada con la edad y hemangiomas infantiles en seres humanos). Tales inhibidores pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos que implican edema, ascitis, efusiones y exudados mediados por VEGF, incluyendo por ejemplo edema macular, edema cerebral, lesión pulmonar aguda y síndrome de distrés respiratorio adulto (ARDS). Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de hipertensión pulmonar, particularmente en pacientes con enfermedad tromboembólica (J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2001, 122 (1), 65-73).

Procedimientos Sintéticos

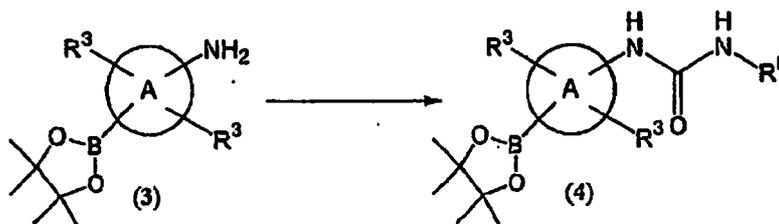
Las abreviaturas que se han usado en las descripciones del esquema y los ejemplos que se indican a continuación son: AIBN para 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo); THF para tetrahidrofurano; MTBE para metil terc-butil éter, PPh₃ para trifenilfosfina; o-tol₃P para tri-o-tolilfosfina; dppf para difenilfosfinoferroceno; DMF para N,N-dimetilformamida; DME para 1,2-dimetoxietano; NBS para N-bromosuccinimida; NMP para N-metilpirrolidinona; DMSO para dimetilsulfóxido; LDA para diisopropilamida de litio; TFA para ácido trifluoroacético; min para minutos; TBTU para tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio; y DEAD para azodicarboxilato de dietilo.

Los compuestos y procesos de la presente invención se entenderán mejor junto con los siguientes esquemas que ilustran los métodos mediante los cuales pueden prepararse los compuestos de la invención. Los materiales de partida pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales o prepararse mediante métodos bibliográficos ya establecidos conocidos por los expertos en la técnica. Los grupos A, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han

definido anteriormente a menos que se indique otra cosa a continuación.

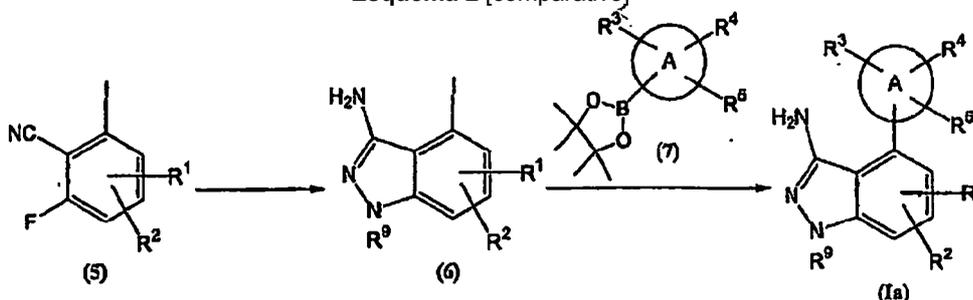
Esta invención pretende incluir compuestos que tienen la fórmula (I) cuando se preparan mediante procesos sintéticos o mediante procesos metabólicos. La preparación de los compuestos de la invención mediante procesos metabólicos incluyen los que tienen lugar en el cuerpo humano o animal (*in vivo*) o procesos que tienen lugar *in vitro*.

Esquema 1



El Esquema 1 muestra la síntesis de compuestos de fórmula (4). Los compuestos de fórmula (3) pueden hacerse reaccionar con un isocianato (R^6NCO) apropiadamente sustituido para proporcionar compuestos de fórmula (4). Los ejemplos de disolventes usados en estas reacciones incluyen THF, diclorometano y MTBE. La reacción se realiza típicamente a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 14 horas.

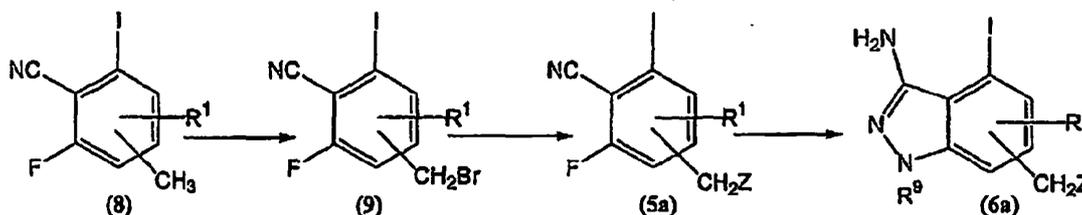
Esquema 2 [comparativo]



Los compuestos de fórmula (1a) pueden prepararse siguiendo los procedimientos descritos en el Esquema 2. Los compuestos de fórmula (5) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (6) por tratamiento con hidrazina. Los ejemplos de disolventes incluyen n-butanol, etanol, n-pentanol y n-hexanol. La reacción se realiza típicamente de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 120 °C durante aproximadamente 2 a aproximadamente 12 horas. Los compuestos de fórmula (6), en la que R^9 es hidrógeno pueden convertirse en los compuestos de fórmula (6), en la que R^9 es alqueno, alcoxilquilo, alquilo, heterociclicualquilo, hidroxialquilo o (NR^9R^b) alquilo por tratamiento con el agente de alquilación apropiadamente sustituido en presencia de una base en condiciones conocidas por los expertos en la técnica.

La conversión de los compuestos de fórmula (6) en los compuestos de fórmula (1a) puede realizarse por tratamiento con compuestos de fórmula (7) en presencia de un catalizador de paladio y una base. Los catalizadores de paladio representativos incluyen $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(o-tol_3P)_2Cl_2$, $PdCl_2(dppf)$ y $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$. Los ejemplos de bases incluyen carbonato sódico, carbonato de cesio y carbonato potásico. Los disolventes usados típicamente en estas reacciones incluyen DMF, DME, tolueno, etanol, agua y mezclas de los mismos. La reacción se realiza típicamente a temperaturas entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 130 °C (opcionalmente en un microondas durante aproximadamente 5 a aproximadamente 25 minutos) durante aproximadamente 4 a aproximadamente 24 horas.

Esquema 3 [comparativo]

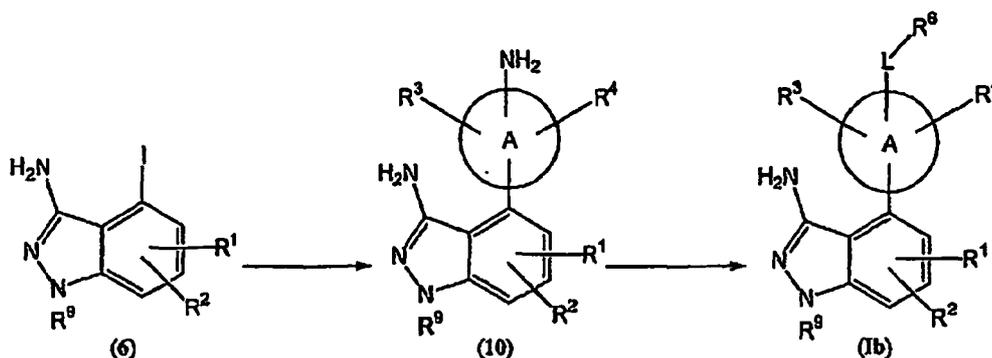


Como se muestra en el Esquema 3, los compuestos de fórmula (8) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (9) por tratamiento con NBS en presencia de un iniciador radical, tal como peróxido de benzoílo, AIBN. Los ejemplos de disolventes usados en esta reacción incluyen CCl₄, benceno y CHCl₃. La reacción se realiza típicamente de aproximadamente 60 a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 4 a aproximadamente 48 horas.

Los compuestos de fórmula (9) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (5a) por tratamiento con un nucleófilo (Z) (por ejemplo, una amina o un alcohol). Los ejemplos de disolventes usados en estas reacciones incluyen THF, DMF, NMP y DME. La reacción se realiza típicamente de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 12 a aproximadamente 24 horas.

La conversión de los compuestos de fórmula (5a) en compuestos de fórmula (6a) puede realizarse mediante los métodos que se han descrito en el Esquema 2.

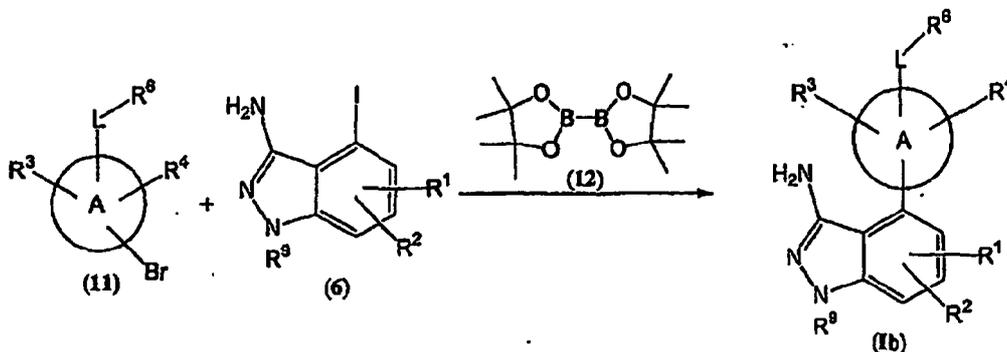
Esquema 4 [comparativo]



El Esquema 4 muestra la síntesis de compuestos de fórmula (1b). Los compuestos de fórmula (6) (preparados mediante los métodos que se han descrito en el Esquema 2) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (10) por tratamiento con un borano otro reactivo organometálico apropiadamente sustituido, tal como un reactivo de estannano o de organocinc en presencia de un catalizador de paladio y opcionalmente una base. Los catalizadores de paladio representativos incluyen Pd(PPh₃)₄, Pd(o-tol₃P)₂Cl₂, PdCl₂(dppf) y PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂. Los ejemplos de bases incluyen carbonato sódico, carbonato de cesio y carbonato potásico. Los disolventes usados típicamente en estas reacciones incluyen DMF, DME, tolueno, etanol, agua, y mezclas de los mismos. La reacción se realiza típicamente a temperaturas entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 130 °C durante aproximadamente 4 a aproximadamente 24 horas.

Los compuestos de fórmula (10) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (1b) por tratamiento con el electrófilo apropiadamente sustituido para generar L (es decir, un isocianato de fórmula R⁶NCO). Los ejemplos de disolventes incluyen diclorometano, cloroformo, THF, DMF y MTBE. La reacción se realiza típicamente de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 12 a aproximadamente 24 horas.

Esquema 5 [comparativo]

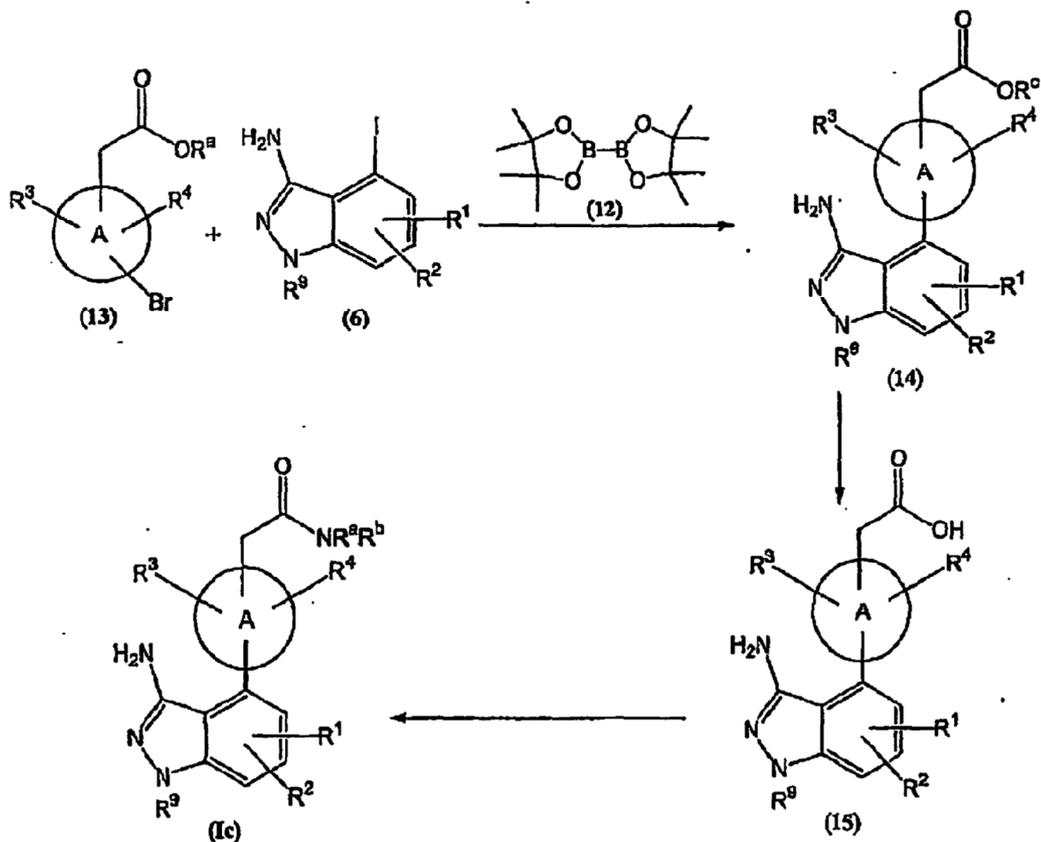


Como se muestra en el Esquema 5, los compuestos de fórmula (11) pueden hacerse reaccionar con el compuesto de fórmula (12), un catalizador de paladio y acetato potásico, después se tratan con compuestos de fórmula (6) en presencia de un catalizador de paladio y una base para proporcionar compuestos de fórmula (1b). Los catalizadores de paladio representativos incluyen Pd(PPh₃)₄, Pd(o-tol₃P)₂Cl₂, PdCl₂(dppf) y PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂. Los ejemplos de bases incluyen carbonato sódico, carbonato de cesio y carbonato potásico. Los disolventes usados típicamente en

estas reacciones incluyen DMF, DME, tolueno, etanol, agua, y mezclas de los mismos. La reacción se realiza típicamente a temperaturas entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 130 °C durante aproximadamente 4 a aproximadamente 24 horas.

5

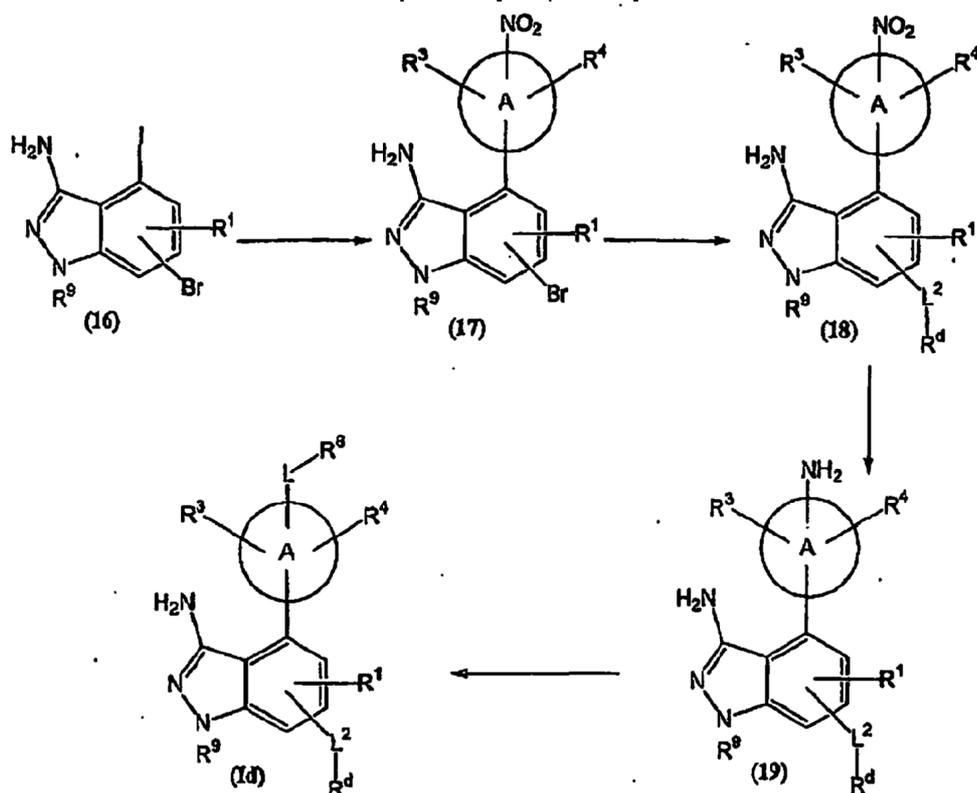
Esquema 6 [comparativo]



La síntesis de compuestos de fórmula (1c) se muestra en el Esquema 6. Los compuestos de fórmula (13) pueden hacerse reaccionar con el compuesto de fórmula (12) y después con compuestos de fórmula (6) usando las condiciones que se han descrito en el Esquema 5 para proporcionar los compuestos de fórmula (14). Los compuestos de fórmula (14) pueden hidrolizarse para dar los compuestos de fórmula (15) usando las condiciones conocidas por los expertos en la técnica (es decir, KOH). Los compuestos de fórmula (15) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (1c) por tratamiento con una amina apropiadamente sustituida en presencia de un agente de acoplamiento en las condiciones conocidas por los expertos en la técnica.

15

Esquema 7 [comparativo]

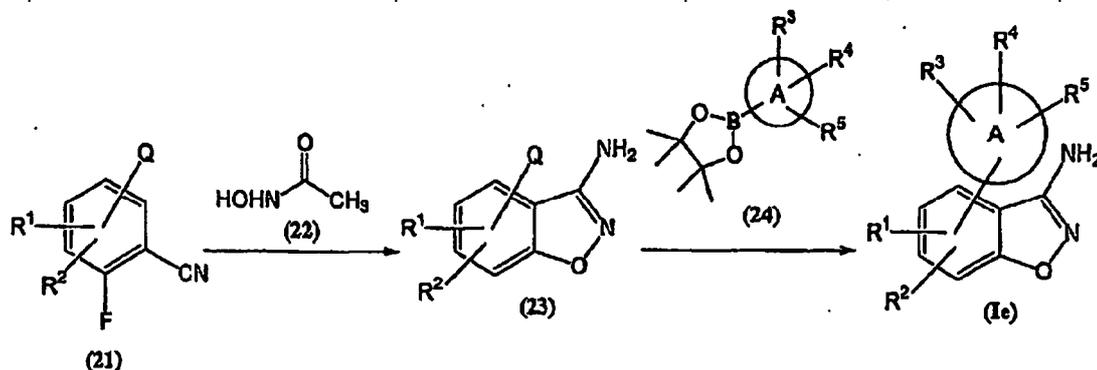


Los compuestos de fórmula (Id) pueden prepararse como se ha descrito en el Esquema 7. Los compuestos de fórmula (16) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (17) usando las condiciones que se han descrito en los Esquemas 2 y 4. Los compuestos de fórmula (17) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (18) (en la que L² es un grupo alquenilo y R^d es (NR^aR^b)carbonilo o alcocarbonilo) por tratamiento con un catalizador de paladio y una base tal como trietilamina o diisopropilamina. Los ejemplos de disolventes incluyen THF y 1,4-dioxano. La reacción se realiza típicamente de aproximadamente 80 a aproximadamente 150 °C durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 6 horas.

La conversión de compuestos de fórmula (18) en los compuestos de fórmula (19) puede realizarse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Los compuestos de fórmula (19) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (Id) mediante los métodos que se han descrito en el Esquema 4.

Esquema 8

Este compuesto muestra la síntesis de compuestos de acuerdo con la presente invención, en la medida aplicable.



El Esquema 8 muestra la síntesis de compuestos de fórmula (Ie). Los compuestos de fórmula (21) (en la que Q es Br o I) pueden hacerse reaccionar con el compuesto de fórmula (22) en presencia de terc-butóxido potásico para proporcionar los compuestos de fórmula (23). Los ejemplos de disolventes usados en esta reacción incluyen DMF, DME y NMP. La reacción se realiza típicamente de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 35 °C durante aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 12 horas.

Los compuestos de fórmula (23) pueden acoplarse con compuestos de fórmula (24) usando las condiciones que se han descrito en los Esquemas 2, 4 y 7 para proporcionar compuestos de fórmula (1e).

- 5 La presente invención se describirá ahora junto con ciertas realizaciones preferidas. Por lo tanto, los siguientes ejemplos, que incluyen las realizaciones preferidas, ilustrarán la práctica preferida de la presente invención, entendiéndose que los ejemplos son con fines de ilustración de ciertas realizaciones preferidas y se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de sus procedimientos y aspectos conceptuales.
- 10 Los compuestos de la invención se nombrarán mediante el software ACD/ChemSketch versión 5.0 (desarrollado por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canadá).

A continuación, los Ejemplos 1-94; 117-260 y 332-380 son comparativos.

15 Ejemplo 1

N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

20 Ejemplo 1A

4-Yodo-1H-indazol-3-amina

- Una mezcla de 2-fluoro-6-yodobenzonitrilo (2 g, 8,1 mmol) e hidrazina hidrato (4 ml) en n-butanol (40 ml) se calentó a 105-110 °C durante 5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 1,88 g del producto deseado. $F_r = 0,25$ (metanol al 5%/diclorometano).
- 25

Ejemplo 1B

30 N-(3-metilfenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea

- Una mezcla a 0 °C de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (5,03 g, 23 mmol) y 1-isocianato-3-metilbenceno (2,95 ml, 23 mmol) en THF (90 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró, se suspendió en acetonitrilo y se filtró. La torta de filtro se secó para proporcionar 8,09 g del producto deseado.
- 35

Ejemplo 1C

N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

- 40 Una mezcla del Ejemplo 1A (60 mg, 0,24 mmol), Ejemplo 1B (103 mg, 0,29 mmol) y Na₂CO₃ (64 mg, 0,6 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se trató con DME (8 ml), agua (2 ml) y Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 0,012 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno burbujeante durante 2 minutos, se calentó a 80-90 °C durante aproximadamente 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 5-8%/diclorometano para proporcionar 56 mg (rendimiento del 66%) del producto deseado. MS (ESI(+)) m/e 358 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H), 4,33 (s, 2H), 6,76-6,83 (m, 2H), 7,17 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 11,70 (s, 1H).
- 45

50 Ejemplo 2

N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3,5-dimetoxifenil)urea

- El producto deseado se preparó sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno en los Ejemplos 1B-C por 1-isocianato-3,5-dimetoxibenceno. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,73 (s, 6H), 4,33 (s, 2H), 6,15 (t, J = 2,20 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,03 Hz, 2H), 6,78 (dd, J = 5,76, 2,37 Hz, 1H), 7,22-7,31 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 11,71 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 404 (M+H)⁺.
- 55

Ejemplo 3

60 N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-clorofenil)urea

- El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno en los Ejemplos 1B-C por 1-cloro-3-isocianatobenceno y purificando el producto en bruto por HPLC preparativa sobre una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, 7 μm de tamaño de partícula) usando un gradiente de acetonitrilo del 10% al 100%/TFA acuoso al 0,1% durante 8 minutos (10 minutos de tiempo de realización) a un caudal de 40
- 65

ml/min. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,89 (dd, J = 6,44, 1,70 Hz, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 4H), 7,42 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,74 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,03 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 378 (M+H) $^+$; Anál. calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}\cdot\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$: C, 52,76; H, 3,62; N, 13,98. Observado: C, 52,40; H, 3,50; N, 13,86.

5 Ejemplo 4

N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea

El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno en los Ejemplos 1B-C y purificando el producto por HPLC preparativa usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 3. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,86 (dd, J = 6,10, 2,03 Hz, 1H), 7,29-7,35 (m, 3H), 7,42 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 7,53 (t, J = 7,97 Hz, 1H), 7,58-7,65 (m, 3H), 8,05 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,16 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 412 (M+H) $^+$; Anál. calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}\cdot 0,7\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$: C, 54,77; H, 3,43; N, 14,26. Observado: C, 54,64; H, 3,32; N, 14,12.

15 Ejemplo 5

N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

20 Ejemplo 5A

N-(2-fluoro-5-metilfenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea

Una mezcla a 0 °C de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,5 g, 2,28 mmol) y 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno (0,297 ml, 2,28 mmol) en diclorometano (15 ml) se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La suspensión resultante se diluyó con hexanos dando como resultado la formación de más cantidad de precipitado, que se recogió por filtración para proporcionar 0,68 g del producto deseado. MS (ESI(+)) m/e 370,7 (M+H) $^+$.

30 Ejemplo 5B

N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

Una mezcla del Ejemplo 1A (80 mg, 0,32 mmol), Ejemplo 5A (144 mg, 0,39 mmol) y Na_2CO_3 (58 mg) en DME (3 ml) y agua (1 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 2 minutos, se trató con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (19 mg, 0,0161 mmol) y se desgasificó con nitrógeno durante 2 minutos más. El vial se tapó y se calentó a 160 °C durante 10 minutos con agitación en un horno microondas Smith Synthesizer (a 300 W). La reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC usando las condiciones del Ejemplo 3 para proporcionar 63 mg del producto deseado en forma de la sal trifluoroacetato. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,28 (s, 3H), 6,78-6,85 (m, 1H), 6,87 (dd, J = 6,10, 1,70 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 11,53, 8,48 Hz, 1H), 7,30-7,39 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,01 (dd, J = 7,80, 2,37 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 9,23 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 376 (M+H) $^+$; Anál. calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}\cdot 0,8\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$: C, 58,17; H, 4,06; N, 15,01. Observado: C, 58,17; H, 4,29; N, 15,12.

45 Ejemplo 6

N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno en los Ejemplos 5A-B y purificando el producto en bruto como se ha descrito en el Ejemplo 1C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,33 (s, 2H), 6,79 (dd, J = 5,26, 2,54 Hz, 1H), 7,24-7,31 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,52 (m, 1H), 7,61 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,65 (dd, J = 7,29, 2,20 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 9,32 (s, 1H), 11,72 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 430 (M+H) $^+$.

55 Ejemplo 7

N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-bromofenil)urea

El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 1-bromo-3-isocianatobenceno en los Ejemplos 5A-B. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,87 (dd, J = 6,10, 1,70 Hz, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,25 (t, J = 7,97 Hz, 1H), 7,31-7,26 (m, 3H), 7,42 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,88 (t, J = 1,86 Hz, 1H), 8,99 (s, 1H); MS (ESI(-)) m/e 420, 422 (M-H) $^-$.

65 Ejemplo 8

N-[4-(3-amino-1H-imidazol-4-il)fenil]-N'-(3-bromo-4-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 2-bromo-4-isocianato-1-metilbenceno en los Ejemplos 5A-B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,33 (s, 3H), 6,88 (dd, J = 6,10, 1,70 Hz, 1H), 7,25-7,50 (m, 7H), 7,61 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,85 (s, 1H), 8,93 (s, 1H); MS (ESI(-)) m/e 434, 435 (M-H)⁻.

5

Ejemplo 9N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-etilfenil)urea

10 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 1-etil-3-isocianatobenceno en los Ejemplos 5A-B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,19 (t, J = 7,63 Hz, 3H), 2,58 (c, J = 7,68 Hz, 2H), 6,81-6,88 (m, 2H), 7,19 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,25-7,36 (m, 4H), 7,40 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,85 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 372 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 10N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-fenilurea

20 El producto deseado se preparó sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por isocianatobenceno en los Ejemplos 5A-B y purificando el producto en bruto como se ha descrito en el Ejemplo 1C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,33 (s, 2H), 6,78 (dd, J = 5,42, 2,37 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 7,29 Hz, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,39 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 7,46 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 11,70 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 344 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 11N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-fluoro-4-metilfenil)urea

30 El producto deseado se preparó sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 2-fluoro-4-isocianato-1-metilbenceno en los Ejemplos 5A-B y purificando el producto en bruto como se ha descrito en el Ejemplo 1C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,17 (s, 3H), 4,33 (s, 2H), 6,78 (dd, J = 5,42, 2,71 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,14, 2,03 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,65 Hz, 1H), 7,23-7,30 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 12,54, 2,03 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 8,84 (s, 2H), 11,70 (s, 1H); MS ESI(+)) m/e 376 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 12N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluorofenil)urea

40 El producto deseado se preparó sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 1-fluoro-2-isocianatobenceno en los Ejemplos 5A-B y purificando el producto en bruto como se ha descrito en el Ejemplo 1C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,33 (s, 2H), 6,79 (dd, J = 5,42, 2,71 Hz, 1H), 6,97-7,06 (m, 1H), 7,16 (t, J = 7,63 Hz, 1H), 7,22-7,30 (m, 3H), 7,41 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,18 (m, 1H), 8,61 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 9,22 (s, 1H), 11,71 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 362 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 13N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(4-fluorofenil)urea

50 El producto deseado se preparó sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 1-fluoro-4-isocianatobenceno en los Ejemplos 5A-B y purificando el producto en bruto como se ha descrito en el Ejemplo 1C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,33 (s, 2H), 6,78 (dd, J = 5,43, 2,37 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8,99 Hz, 2H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,59 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 8,80 (d, J = 15,50 Hz, 2H), 11,70 (s, 1H); MS (ESI(+)) 362 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 14N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-fluorofenil)urea

60 El producto deseado se preparó sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 1-fluoro-3-isocianatobenceno en los Ejemplos 5A-B y purificando el producto en bruto como se ha descrito en el Ejemplo 1C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,33 (s, 2H), 6,75-6,83 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,23-7,36 (m, 3H), 7,40 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,89 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 11,71 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 362 (M+H)⁺.

65 Ejemplo 15N-[4-[3-amino-7-(4-morfolinilmetil)-1H-indazol-4-il]fenil]-N'-(3-fluorofenil)urea

65

Ejemplo 15Aácido 2-fluoro-6-yodo-3-metilbenzoico

- 5 Una solución a -78 °C de 2-fluoro-4-yodo-1-metilbenceno (25 g, 105,9 mmol) en THF (200 ml) se trató gota a gota con LDA (solución 2 M en THF, 58,5 ml, 116 mmol), se agitó a -78 °C durante 1 hora, se trató con exceso de hielo seco en polvo, se agitó a -78 °C durante 30 minutos y se calentó a temperatura ambiente gradualmente durante aproximadamente 18 horas. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre NaOH 4 N y éter dietílico. La fase acuosa se ajustó a pH 2 con HCl 2 N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar 19,4 g (rendimiento del 66%) del producto deseado. MS (ESI(+)) m/e 279 (M+H)⁺.

Ejemplo 15B15 2-fluoro-6-yodo-3-metilbenzamida

- Una solución del Ejemplo 15A (19,3 g, 69,1 mmol) en cloruro de tionilo (60 ml) se calentó a 80 °C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en THF (100 ml), se enfrió a 0 °C, se trató con NH₄OH concentrado (80 ml), se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas y se concentró. El concentrado se suspendió en agua y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua y se secó para proporcionar 18,67 g del producto deseado. MS (CI/NH₃) m/e 280 (M+H)⁺.

Ejemplo 15C25 2-fluoro-6-yodo-3-metilbenzotrilo

- Una solución del Ejemplo 15B (18,6 g, 66,7 mmol) en DMF (190 ml) se trató gota a gota con cloruro de tionilo (24 ml, 333 mmol), se calentó a 115 °C durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en hielo y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 25%/hexanos para proporcionar 12,35 g (rendimiento del 71%) del producto deseado. MS (CI/NH₃) m/e 279 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 15D35 3-(bromometil)-2-fluoro-6-yodobenzonitrilo

- Una mezcla del Ejemplo 15C (8,0 g, 30,6 mmol), NBS (6,54 g, 36,78 mmol), y peróxido de benzoílo (0,5 g) en CCl₄ (100 ml) se calentó a reflujo durante 36 horas tiempo durante el cual se añadió en 3 porciones más cantidad de NBS (9 g) y peróxido de benzoílo (1,5 g). La suspensión se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20%/hexanos para proporcionar 4,83 g (rendimiento del 46%) del producto deseado. F_r = 0,27 (acetato de etilo al 20%/hexanos).

Ejemplo 15E45 2-fluoro-6-yodo-3-(4-morfolinilmetil)benzotrilo

- Una solución del Ejemplo 15D (710 mg, 2,09 mmol) y morfolina (0,546 ml, 6,25 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se vertió en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar 0,71 g del producto deseado. F_r = 0,4 (acetato de etilo).

Ejemplo 15F55 4-yodo-7-(4-morfolinilmetil)-1H-indazol-3-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-fluoro-6-yodobenzonitrilo por el Ejemplo 15E en el Ejemplo 1A. F_r = 0,18 (acetato de etilo).

60 Ejemplo 15G4-(4-aminofenil)-7-(4-morfolinilmetil)-1H-indazol-3-amina

- El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y 1B por el Ejemplo 15F y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina, respectivamente, en el Ejemplo 1C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,42 (d, J = 4,07 Hz, 4H), 3,58 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,66 (dd, J = 7,80, 4,41 Hz, 3H), 7,12 (m, 3H), 11,45 (s,

1H); MS (ESI(+)) m/e 324 (M+H)⁺.

Ejemplo 15H

5 N-{4-[3-amino-7-(4-morfolinilmetil)-1H-indazol-4-il]fenil}-N'-(3-fluorofenil)urea

Una solución del Ejemplo 15G (50 mg, 0,155 mmol) en diclorometano se enfrió a 0 °C, se trató con 1-fluoro-3-isocianatobenceno (0,021 ml), se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró. El concentrado se purificó por HPLC preparativa sobre una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, 7 µm de tamaño de partícula) usando un gradiente de acetonitrilo del 10% al 100%/TFA acuoso al 0,1% durante 8 minutos (10 minutos de tiempo de realización) a un caudal de 40 ml/min para proporcionar 24 mg del producto deseado en forma de la sal trifluoroacetato. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,20-4,20 (m, 8H), 4,56 (s, 2H), 6,79 (m, 1H), 6,92 (d, J = 7,12 Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,52 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 9,12 (s, 1H), 9,16 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 461 (M+H)⁺.

Ejemplo 16

20 N-{4-[3-amino-7-(4-morfolinilmetil)-1H-indazol-4-il]fenil}-N'-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por 1-isocianato-3-metilbenceno en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H), 3,20-4,20 (m, 8H), 4,56 (s, 2H), 6,80 (d, J = 7,12 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,12 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,80 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 7,23 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,63 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,98 (s, 1H).

Ejemplo 17

25 N-{4-[3-amino-7-(4-morfolinilmetil)-1H-indazol-4-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,20-4,10 (m, 8H), 4,56 (s, 2H), 6,92 (d, J = 7,12 Hz, 1H), 7,38-7,47 (m, 4H), 7,52 (m, 1H), 7,64 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 8,64 (dd, J = 7,46, 2,03 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 9,40 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 529 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

35 N-{4-[3-amino-7-(4-morfolinilmetil)-1H-indazol-4-il]fenil}-N'-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por 1-fluoro-4-isocianato-2-(trifluorometil)benceno en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,15-4,05 (m, 8H), 4,56 (s, 2H), 6,92 (d, J = 7,12 Hz, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,64 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 7,66 (m, 1H), 8,05 (dd, J = 6,44, 2,71 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,30 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 529 (M+H)⁺.

Ejemplo 19

45 N-{4-[3-amino-7-(4-morfolinilmetil)-1H-indazol-4-il]fenil}-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

Una solución del Ejemplo 15F (80 mg, 0,22 mmol) y N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea (108 mg, 0,268 mmol) en tolueno (2 ml) y etanol (1,5 ml) se trató con una solución de Na₂CO₃ (58 mg) en agua (1 ml), se desgasificó con nitrógeno durante 2 minutos, se trató con Pd(PPh₃)₄ (13 mg, 0,011 mmol) y se desgasificó con nitrógeno durante 2 minutos más. El vial se tapó y se calentó a 140-150 °C durante 8-10 minutos con agitación en un horno microondas Smith Synthesizer (a 300 W). La reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El concentrado se purificó por HPLC usando las condiciones del Ejemplo 15H para proporcionar 55 mg del producto deseado en forma de la sal trifluoroacetato. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,10-4,08 (m, 8H), 4,55 (s, 2H), 6,92 (d, J = 7,12 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,38-7,47 (m, 3H), 7,53 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,58-7,69 (m, 3H), 8,06 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,30 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 511 (M+H)⁺.

Ejemplo 20

60 N-(4-{3-amino-7-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-clorofenil)urea

Ejemplo 20A

65 4-yodo-7-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indazol-3-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo morfolina por 1-metilpiperazina en los Ejemplos 15E-F. MS (ESI(+)) m/e 372 (M+H)⁺.

Ejemplo 20B

5

N-(4-{3-amino-7-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-clorofenil)urea

El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 15F y N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea por el Ejemplo 20A y N-(3-clorofenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea, respectivamente, en el Ejemplo 19. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,97 (s, 2H), 6,85 (d, J = 7,12 Hz, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,25-7,33 (m, 3H), 7,40 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,74 (m, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,17 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 490 (M+H)⁺.

Ejemplo 21

15

N-(4-{3-amino-7-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 15F y N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea por el Ejemplo 20A y N-(3-metilfenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea, respectivamente, en el Ejemplo 19. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,95 (s, 2H), 6,80 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,63 Hz, 1H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 8,76 (s, 1H), 8,94 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 470 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

25

N-(4-{3-amino-7-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea

El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 15F y N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea por el Ejemplo 20A y N-(3-fluorofenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea, respectivamente, en el Ejemplo 19. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,95 (s, 2H), 6,75-6,86 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,62 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 9,09 (s, 1H), 9,15 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 474 (M+H)⁺.

Ejemplo 23

35

N-(4-{3-amino-7-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 15F por el Ejemplo 20A en el Ejemplo 19. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,97 (s, 2H), 6,85 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,12 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 7,58-7,66 (m, 3H), 8,06 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,32 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 524 (M+H)⁺.

Ejemplo 24

45

N-(4-{3-amino-7-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea

El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 15F y N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea por el Ejemplo 20A y N-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea, respectivamente, en el Ejemplo 19. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,95 (d, J = 2,37 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 7,12 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,12 Hz, 1H), 7,38-7,45 (m, 3H), 7,52 (m, 1H), 7,62 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,64 (dd, J = 7,29, 2,20 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 542 (M+H)⁺.

Ejemplo 25

55

N-(4-{3-amino-7-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 15F y N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea por el Ejemplo 20A y N-(2-fluoro-5-metilfenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea, respectivamente, en el Ejemplo 19. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,96 (s, 2H), 6,78-6,86 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 11,36, 8,31 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,99 (dd, J = 7,97, 1,86 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 9,25 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 488 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 26N-[4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-bromofenil)urea5 Ejemplo 26A2,3-difluoro-6-yodobenzonitrilo

10 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-fluoro-4-yodo-1-metilbenceno por 1,2-difluoro-4-yodobenceno en los Ejemplos 15A-C.

Ejemplo 26B4-(4-aminofenil)-7-fluoro-1H-indazol-3-amina

15 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15E por el Ejemplo 26A en los Ejemplos 15F-G. MS (ESI(+)) m/e 243 (M+H)⁺.

Ejemplo 26C

20 N-[4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-bromofenil)urea

25 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 26B y 1-bromo-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,73 (dd, J = 7,80, 4,07 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 11,19, 7,80 Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,25 (t, J = 7,97 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,38 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,88 (t, J = 2,03 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,94 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 440, 442 (M+H)⁺.

Ejemplo 27

30 N-[4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-clorofenil)urea

35 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 26B y 1-cloro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,74 (dd, J = 7,80, 4,07 Hz, 1H), 7,03 (td, J = 4,41, 2,37 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 11,19, 7,80 Hz, 1H), 7,27-7,35 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,74 (m, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,96 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 396 (M+H)⁺.

Ejemplo 28

40 N-[4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

45 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 26B y 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,75 (dd, J = 7,80, 4,07 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 11,19, 7,80 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,53 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,61 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,14 (s, 1H); MS (ESI(-)) m/e 615 (M-H)⁻.

Ejemplo 29

50 N-[4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

55 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 26B y 1-isocianato-3-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H), 6,75 (dd, J = 7,80, 4,41 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,82 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 376 (M+H)⁺.

Ejemplo 30

60 N-[4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-cianofenil)urea

65 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 26B y 3-isocianatobenzonitrilo, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,73 (dd, J = 7,80, 4,41 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 11,19, 7,80 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 7,43

(dt, J = 7,71, 1,40 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,97 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,70 (ddd, J = 8,22, 2,29, 1,36 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 1,70 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,09 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 387 (M+H)⁺.

Ejemplo 31

5

N-(4-{3-amino-7-[(dimetilamino)metil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

Ejemplo 31 A

10 7-[(dimetilamino)metil]-4-yodo-1H-indazol-3-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo morfolina por N,N-dimetilamina en los Ejemplos 15E-F. MS (ESI(+)) m/e 317 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 31B

N-(4-{3-amino-7-[(dimetilamino)metil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

20 El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 15F y N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea por el Ejemplo 31A y N-(2-fluoro-5-metilfenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea, respectivamente, en el Ejemplo 19. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 3H), 2,82 (s, 6H), 4,51 (s, 2H), 6,82 (m, 1H), 6,91 (d, J = 7,12 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 11,53, 8,48 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 6,78 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 6,44 Hz, 2H), 7,99 (dd, J = 7,80, 2,03 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 9,26 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 433 (M+H)⁺; Anál. calc. para C₂₄H₂₅FN₆O·2,3CF₃CO₂H: C, 49,44; H, 3,96; N, 12,10. Observado: C, 49,51; H, 3,78; N, 12,31.

Ejemplo 32

30 N-(4-{3-amino-7-[(dimetilamino)metil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-clorofenil)urea

El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 15F y N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea por el Ejemplo 31A y N-(3-clorofenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea, respectivamente, en el Ejemplo 19. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,82 (s, 6H), 4,50 (s, 2H), 6,91 (d, J = 7,12 Hz, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,40-7,45 (m, 3H), 7,63 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,74 (m, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,09 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 435 (M+H)⁺; Anál. calc. para C₂₃H₂₃ClN₆O·2,2CF₃CO₂H: C, 47,99; H, 3,70; N, 12,25. Observado: C, 48,01; H, 3,41; N, 12,52.

Ejemplo 33

40 N-(4-{3-amino-7-[(dimetilamino)metil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 15F por el Ejemplo 31A en el Ejemplo 19. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,82 (s, 6H), 4,50 (s, 2H), 6,91 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,06 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,26 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 469 (M+H)⁺.

Ejemplo 34

50 N-[4-(3-amino-1-metil-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

Ejemplo 34A

4-yodo-1-metil-1H-indazol-3-amina

55 El producto deseado se preparó sustituyendo hidrazina hidrato por N-metilhidrazina en el Ejemplo 1A. MS (ESI(+)) m/e 274 (M+H)⁺.

Ejemplo 34B

60 4-(4-aminofenil)-1-metil-1H-indazol-3-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y 1B por el Ejemplo 34A y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina, respectivamente, en el Ejemplo 1C. MS (ESI(+)) m/e 239 (M+H)⁺.

65 Ejemplo 34C

N-[4-(3-amino-1-metil-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

5 El producto deseado se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno y el Ejemplo 15G por 1-isocianato-3-metilbenceno y el Ejemplo 34B, respectivamente, en el Ejemplo 15H. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 5-8%/diclorometano para proporcionar el producto deseado. MS (ESI(+)) m/e 372 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 6,79 (dd, J = 6,10, 1,70 Hz, 2H), 7,17 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,24-7,40 (m, 6H), 7,59 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,80 (s, 1H).

10 Ejemplo 35N-[4-(3-amino-1-metil-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-fenilurea

15 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno y el Ejemplo 15G por isocianatobenceno y el Ejemplo 34B, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 372 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,79 (s, 3H), 6,80 (dd, J = 6,55, 0,94 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 7,49 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,28-7,36 (m, 4H), 7,47 (d, J = 7,49 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,80 (s, 1H).

20 Ejemplo 36N-[4-(3-amino-1-metil-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-metilfenil)urea

25 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno y el Ejemplo 15G por 1-isocianato-2-metilbenceno y el Ejemplo 34B, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 372 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,27 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 6,80 (d, J = 6,55 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 7,96 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,18 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,49 Hz, 1H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 6,55 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 7,18 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 9,15 (s, 1H).

30 Ejemplo 37N-[4-(3-amino-1-metil-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(4-metilfenil)urea

35 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno y el Ejemplo 15G por 1-isocianato-4-metilbenceno y el Ejemplo 34B, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 372 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,25 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 6,80 (dd, J = 6,55, 1,25 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,11 Hz, 2H), 7,30-7,39 (m, 6H), 7,58 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,76 (s, 1H).

Ejemplo 3840 N-[4-(3-amino-1-metil-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-metoxifenil)urea

45 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno y el Ejemplo 15G por 1-isocianato-3-metoxibenceno y el Ejemplo 34B, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 388 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,74 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,57 (dd, J = 8,11, 2,50 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 6,71, 1,09 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 7,96, 1,09 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 8,11 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 2,18 Hz, 1H), 7,32-7,40 (m, 4H), 7,59 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,81 (s, 1H).

Ejemplo 3950 N-[4-(3-amino-1-metil-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-fluorofenil)urea

55 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 15G por el Ejemplo 34B en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 376 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,79 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 6,77-6,81 (m, 1H), 6,80 (dd, J = 6,55, 1,25 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,11, 1,25 Hz, 1H), 7,29-7,36 (m, 3H), 7,40 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,51 (dt, J = 11,85, 2,18 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 8,87 (s, 1H), 8,94 (s, 1H).

Ejemplo 4060 N-[4-(3-amino-1-metil-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-clorofenil)urea

65 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno y el Ejemplo 15G por 1-cloro-3-isocianatobenceno y el Ejemplo 34B, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 376 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,79 (s, 3H), 4,22-4,56 (s a, 2H), 6,80 (dd, J = 6,55, 1,25 Hz, 1H), 7,03 (dt, J = 6,63, 2,14 Hz, 1H), 7,28-7,36 (m, 4H), 7,40 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,93 (s, 1H).

Ejemplo 41N-[4-(3-amino-1-metil-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-bromofenil)urea

5 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno y el Ejemplo 15G por 1-bromo-3-isocianatobenceno y el Ejemplo 34B, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 384, 386 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,79 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 6,80 (dd, J = 6,71, 1,09 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,96 Hz, 1H), 7,30-7,36 (m, 3H), 7,39 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,88 (t, J = 1,87 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,91 (s, 1H).

10

Ejemplo 42N-[4-(3-amino-1-metil-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

15 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno y el Ejemplo 15G por 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno y el Ejemplo 34B, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 426 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,80 (s, 3H), 6,81 (dd, J = 6,71, 1,09 Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 3H), 7,40 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,53 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,05 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,10 (s, 1H).

20

Ejemplo 43N[4-(3-amino-1-metil-1H-imidazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

25 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno y el Ejemplo 15G por 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno y el Ejemplo 34B, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 390 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,81 (d, J = 5,93 Hz, 2H), 7,11 (dd, J = 11,39, 8,27 Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 8,00 (dd, J = 7,64, 1,72 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 9,20 (s, 1H).

30

Ejemplo 44N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)-2-fluorofenil]N'-(3-metilfenil)urea35 Ejemplo 44AN-(4-bromo-2-fluorofenil)-N'-(3-metilfenil)urea

40 Una solución a 0 °C de 4-bromo-2-fluoroanilina (1 g, 5,26 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató gota a gota con 1-isocianato-3-metilbenceno (0,71 ml, 5,26 mmol), se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 18 horas y se filtró. La torta de filtro se lavó con diclorometano y se secó para proporcionar 0,62 g del producto deseado. MS (ESI(-)) m/e 321 (M-H)⁻.

45 Ejemplo 44BN-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)-2-fluorofenil]-N'-(3-metilfenil)urea

Una mezcla del Ejemplo 44A (100 mg, 0,31 mmol), bis(pinacolato)diboro (86 mg, 0,33 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (10 mg) y acetato potásico (270 mg) en DMF (3 ml) se calentó a 80 °C durante 2 horas, se trató con el Ejemplo 1A (64 mg, 0,24 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (6 mg), Na₂CO₃ (78 mg) y agua (1 ml), se calentó a 80 °C durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El concentrado se purificó por HPLC preparativa usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 15H para proporcionar 27 mg del producto deseado en forma de la sal trifluoroacetato. MS (ESI(+)) m/e 376 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,28 (d, J = 7,12 Hz, 3H), 6,82 (d, J = 6,78 Hz, 1H), 6,86 (t, J = 3,90 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,63 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,31-7,34 (m, 3H), 7,37 (dd, J = 12,21, 1,70 Hz, 1H), 8,30 (t, J = 8,65 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 9,05 (s, 1H).

55

Ejemplo 45N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)-2-fluorofenil]-N'-(3-fluorofenil)urea

60

El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 1-fluoro-3-isocianatobenceno en los Ejemplos 44A-B. MS (ESI(+)) m/e 380 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,82 (td, J = 8,42, 1,87 Hz, 1H), 6,86 (t, J = 3,90 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,11, 1,25 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,27, 1,72 Hz, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,38 (dd, J = 12,01, 2,03 Hz, 1H), 7,53 (dt, J = 11,55, 2,18 Hz, 1H), 8,26 (t, J = 8,42 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 9,33 (s, 1H).

65

Ejemplo 46N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)-2-fluorofenil]-N'-(3,5-dimetilfenil)urea

- 5 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 1-isocianato-3,5-dimetilbenceno en los Ejemplos 44A-B. MS (ESI(+)) m/e 390 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,25 (s, 6H), 6,65 (s, 1H), 6,85 (t, J = 3,90 Hz, 1H), 7,10 (s a, 2H), 7,26 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 4,06 Hz, 2H), 7,36 (dd, J = 12,32, 1,72 Hz, 1H), 8,29 (t, J = 8,42 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H).

10 Ejemplo 47N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)-2-fluorofenil]-N'-(3-etilfenil)urea

- 15 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 1-isocianato-3-etilbenceno en los Ejemplos 44A-B. MS (ESI(+)) m/e 390 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,19 (t, J = 7,49 Hz, 3H), 2,59 (c, J = 7,80 Hz, 2H), 6,85-6,87 (m, 2H), 7,21 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,28 (m, J = 4,06 Hz, 2H), 7,31 (s a, 1H), 7,32 (s a, 1H), 7,34 (s a, 1H), 7,37 (dd, J = 12,17, 1,87 Hz, 1H), 8,30 (t, J = 8,42 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H).

20 Ejemplo 48N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)-2-fluorofenil]-N'-(3-cloro-4-fluorofenil)urea

- 25 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo 2-cloro-1-isocianato-3-metilbenceno por 1-fluoro-4-isocianatobenceno en los Ejemplos 44A-B. MS (ESI(+)) m/e 414 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,83 (dd, J = 4,68, 3,12 Hz, 1H), 7,24-7,40 (m, 6H), 7,84 (dd, J = 6,55, 2,50 Hz, 1H), 8,23 (t, J = 8,58 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,28 (s, 1H).

Ejemplo 49

- 30 N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)-2-fluorofenil]-N'-(3-fluoro-4-metilfenil)urea

- 35 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 2-fluoro-4-isocianato-1-metilbenceno en los Ejemplos 44A-B. MS (ESI(+)) m/e 394 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,18 (s, 3H), 6,85 (m, 1H), 7,03 (dd, J = 8,11, 1,87 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 8,58 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,27, 1,72 Hz, 1H), 7,30 (s a, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 12,17, 2,18 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 12,48, 2,18 Hz, 1H), 8,26 (t, J = 8,58 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 9,20 (s, 1H).

Ejemplo 50

- 40 N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)-2-fluorofenil]-N'-(3-clorofenil)urea

- 45 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 1-cloro-3-isocianatobenceno en los Ejemplos 44A-B. MS (ESI(-)) m/e 394 (M-H)⁻; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,85 (t, J = 3,84 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,80, 1H), 7,26-7,35 (m, 5H), 7,38 (dd, J = 12,17, 1,87 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 2,03 Hz, 1H), 8,25 (t, J = 8,42 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 9,30 (s, 1H).

Ejemplo 51

- 50 N-[4-(3-amino-7-bromo-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

- 55 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-fluoro-6-yodobenzonitrilo por 3-bromo-2-fluoro-6-yodobenzonitrilo en los Ejemplos 1A-C. MS (ESI(-)) m/e 434, 436 (M-H)⁻; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 6,73 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 6,78 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,63 Hz, 1H), 7,24-7,32 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,14 Hz, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 12,08 (s, 1H).

Ejemplo 52

- 60 N-[4-[3-amino-1-(2-hidroxietil)-1H-indazol-4-il]fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

- 65 El producto deseado se preparó sustituyendo hidrazina hidrato por 2-hidrazinoetanol en los Ejemplos 1A-C. MS (ESI(+)) m/e 402 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H), 3,74 (t, J = 5,76 Hz, 2H), 4,20 (t, J = 5,59 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 6,78 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,12 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,63 Hz, 1H), 7,23-7,40 (m, 6H), 7,59 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,80 (s, 1H).

Ejemplo 532-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N-fenilacetamida5 Ejemplo 53A[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]acetato de metilo

10 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 44A y Na₂CO₃ por (4-bromofenil)acetato de metilo y K₃PO₄, respectivamente, en el Ejemplo 44B. Además la reacción se realizó en condiciones anhidras. MS (ESI(+)) m/e 304 (M+H)⁺.

Ejemplo 53B15 ácido [4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]acético

Una solución del Ejemplo 53A (140 mg) en 1:1 de metanol/NaOH al 10% (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se ajustó a pH 3 con HCl al 10%. El precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar 108 mg del producto deseado. MS (ESI(+)) m/e 268 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 53C2-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N-fenilacetamida

25 Una mezcla del Ejemplo 53B (40 mg, 015 mmol), diisopropiletilamina (0,078 ml, 0,45 mmol), TBTU (57 mg, 0,18 mmol) y anilina en THF (1 ml) se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 15H para proporcionar 15 mg del producto deseado en forma de la sal trifluoroacetato. MS (ESI(+)) m/e 343 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,74 (s, 2H), 6,84 (dd, J = 5,09, 3,05 Hz, 1H), 7,02-7,07 (m, 1H), 7,28-7,33 (m, 4H), 7,43-7,50 (m, 4H), 7,62 (d, J = 7,80 Hz, 2H).

30

Ejemplo 542-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N-(3-clorofenil)acetamida

35

El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo anilina por 3-cloroanilina en el Ejemplo 53C. MS (ESI(+)) m/e 377 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,75 (s, 1H), 6,84 (dd, J = 5,30, 2,50 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 7,96, 2,03 Hz, 1H), 7,31-7,36 (m, 3H), 7,44-7,49 (m, 6H), 7,85 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 10,39 (s, 1H).

40 Ejemplo 552-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N-(4-fluoro-3-metilfenil)acetamida

45 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo anilina por 4-fluoro-3-etilanilina en el Ejemplo 53C. MS (ESI(+)) m/e 375 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,20 (d, J = 1,56 Hz, 3H), 3,71 (s, 2H), 6,84 (dd, J = 5,46, 2,34 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 9,20 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,32 (d, J = 3,43 Hz, 1H), 7,40-7,60 (m, 3H), 7,45 (d, J = 4,99 Hz, 2H), 7,54 (dd, J = 7,02, 2,34 Hz, 1H), 10,16 (s, 1H).

50 Ejemplo 562-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida

55 El producto deseado se preparó sustituyendo anilina por 3-(trifluorometil)anilina en el Ejemplo 53C, después purificando el producto resultante por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 5-8%/diclorometano. MS (ESI(+)) m/e 411 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,77 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 6,79 (dd, J = 4,41, 3,39 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,28 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 7,40-7,49 (m, 3H), 7,46 (d, J = 3,39 Hz, 2H), 7,56 (t, J = 7,63 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,83 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 11,74 (s, 1H).

60 Ejemplo 572-[4-(3-amino-1H-indazol-il)fenil]-N-(3-metilfenil)acetamida

65 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo anilina por 3-metilfanilina en el Ejemplo 53C. MS (ESI(+)) m/e 357 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,27 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 6,83 (dd, J = 4,75, 3,05 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,32 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 7,39-

7,49 (m, 6H), 10,13 (s, 1H).

Ejemplo 58

5 N-[4-(3-amino-7-metoxi-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

Ejemplo 58A

10 2-fluoro-6-yodo-3-metoxibenzonitrilo

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-fluoro-4-yodo-1-metilbenceno por 2-fluoro-4-yodo-1-metoxibenceno en los Ejemplos 15A-C.

Ejemplo 58B

15 4-(4-aminofenil)-7-metoxi-1H-indazol-3-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15E por el Ejemplo 58A en los Ejemplos 15F-G. MS (ESI(+)) m/e 290 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 58C

N-[4-(3-amino-7-metoxi-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

25 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 58B y 1-isocianato-3-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H, y después purificando el producto resultante por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 5-8%/diclorometano. MS (ESI(+)) m/e 388 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 6,69 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 7,79 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,1,6 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,34(d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 11,86 (s, 1H).

Ejemplo 59

35 N-[4-(3-amino-7-metoxi-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

40 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 58B y 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H, y después purificando el producto resultante por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 5-8%/diclorometano. MS (ESI(-)) m/e 458 (M-H)⁻; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,93 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 6,71 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,50 (d, J = 10,85 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 8,65 (dd, J = 7,46, 2,03 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 9,29 (s, 1H), 11,88 (s, 1H).

Ejemplo 60

45 N-[4-(3-amino-7-metoxi-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-fenilurea

50 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 58B y isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 374 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,94 (s, 3H), 6,75 (d, J = 7,49 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 7,33 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,95 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,74 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 7,49 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 8,71 (s, 1H), 8,79 (s, 1H).

Ejemplo 61

55 N-[4-(3-amino-7-metoxi-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-bromofenil)urea

60 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 58B y 1-bromo-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 452 y 454 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,94 (s, 3H), 6,73 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,11 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9,36 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,74 Hz, 2H), 7,88 (t, J = 1,87 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,92 (s, 1H).

Ejemplo 62

65 N-[4-(3-amino-7-metoxi-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-etilfenil)urea

El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-

isocianatobenceno por el Ejemplo 58B y 1-isocianato-3-etilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 402 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,19 (t, J = 7,64 Hz, 3H), 2,58 (c, J = 7,70 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 6,73 (d, J = 7,49 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 7,80 Hz, 2H), 7,19 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,75 (s, 1H).

5

Ejemplo 63N-[4-(3-amino-7-metoxi-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-fluoro-4-metilfenil)urea

10 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 58B y 2-fluoro-4-isocianato-1-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 406 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,17 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 6,75 (d, J = 7,49 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,27, 2,03 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,58 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 12,48, 1,87 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 8,82 (s, 1H), 8,83 (s, 1H).

15

Ejemplo 64N-[4-(3-amino-7-metoxi-1H-indazol-4-il)fenil]N'-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea

20 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 58B y 1-fluoro-4-isocianato-2-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 460 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,95 (s, 3H), 6,79 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 9,67 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 7,67 (dt, J = 8,66, 3,78 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 6,40, 2,65 Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,17 (s, 1H).

25

Ejemplo 65N-[4-(3-amino-7-metoxi-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-clorofenil)urea

30 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 58B y 1-cloro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 408 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,94 (s, 3H), 6,76 (d, J = 7,49 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,02 (dt, J = 6,63, 2,14 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,74 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,74 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,96 (s, 1H).

35

Ejemplo 66N-[4-(3-amino-7-metoxi-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

40 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 58B y 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 442 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,94 (s, 3H), 6,76 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,52 (t, J = 7,95 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,57-7,61 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,14 (s, 1H).

45

Ejemplo 67N-[4-(3-amino-7-metoxi-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-fluorofenil)urea

50 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 15G por el Ejemplo 58B en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 392 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,94 (s, 3H), 6,77 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,77-6,81 (m, 1H), 6,85 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,11, 0,94 Hz, 1H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 7,51 (dt, J = 11,93, 2,30 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 8,89 (s, 1H), 8,98 (s, 1H).

55

Ejemplo 68N-[4-[3-amino-7-(2-metoxietoxi)-1H-indazol-il]fenil]-N'-(3-metilfenil)ureaEjemplo 68A

60

2-fluoro-3-hidroxi-6-yodobenzonitrilo

Una solución a -78 °C de 2-fluoro-6-yodo-3-metoxibenzonitrilo (1,48 mg, 0,53 mmol) en diclorometano (5 ml) se trató gota a gota con BBr₃ (2,5 ml, 1 M en diclorometano, 2,5 mmol), se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 18 horas, se vertió en agua y se extrajo con éter dietílico. El extracto se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El

65

residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20%/hexanos para proporcionar 110 mg del producto deseado. MS (ESI(-)) m/e 262 (M-H)-.

Ejemplo 68B

5

2-fluoro-6-yodo-3-(2-metoxietoxi)benzonitrilo

Una mezcla del Ejemplo 68A (104 mg, 0,39 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (0,088 ml) y K₂CO₃ (163 mg) en acetona (3 ml) se calentó a 60 °C durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre éter dietílico y agua. El extracto se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 122 mg del producto deseado. MS (ESI(+)) m/e 334 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 68C

4-(4-aminofenil)-7-(2-metoxietoxi)-1H-indazol-3-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15E por el Ejemplo 68B en los Ejemplos 15F-G. MS (ESI(+)) m/e 299 (M+H)⁺.

Ejemplo 68D

N-{4-[3-amino-7-(2-metoxietoxi)-1H-indazol-4-il]fenil}-N'-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 68C y 1-isocianato-3-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15, y después purificando el producto resultante por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 5-8%/diclorometano. MS (ESI(+)) m/e 432 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,76 (dd, J = 5,09, 3,73 Hz, 2H), 4,27 (t, J = 3,05 Hz, 2H), 4,29 (s, 2H), 6,67 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,80 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 7,63 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 11,83 (s, 1H).

25

30

Ejemplo 69

N-{4-[3-amino-7-(2-metoxietoxi)-1H-indazol-4-il]fenil}-N'-fenilurea

El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 68C e isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 418 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,36 (s, 3H), 3,76 (t, J = 4,41 Hz, 2H), 4,30 (t, J = 4,75 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 7,29 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,46 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 7,46 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,80 (s, 1H).

35

40

Ejemplo 70

N-{4-[3-amino-7-(2-metoxietoxi)-1H-indazol-4-il]fenil}-N'-(3-fluorofenil)urea

El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 15G por el Ejemplo 68C en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 436 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,36 (s, 3H), 3,75-3,77 (m, 2H), 4,28-4,30 (m, 2H), 6,73 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,79 (td, J = 8,58, 2,18 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,27, 1,09 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,74 Hz, 2H), 7,51 (dt, J = 11,93, 2,30 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 8,89 (s, 1H), 8,98 (s, 1H).

45

50

Ejemplo 71

N-{4-[3-amino-7-(2-metoxietoxi)-1H-indazol-4-il]fenil}-N'-(3-bromofenil)urea

El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 68C y 1-bromo-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 496 y 498 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,36 (s, 3H), 3,75-3,77 (m, 2H), 4,28-4,30 (m, 2H), 6,73 (d, J = 7,49 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,95 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,27, 1,09 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,88 (t, J = 1,87 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,92 (s, 1H).

55

60

Ejemplo 72

N-{4-[3-amino-7-(2-metoxietoxi)-1H-indazol-4-il]fenil}-N'-(3-clorofenil)urea

El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-

65

isocianatobenceno por el Ejemplo 68C y 1-cloro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 452 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,36 (s, 3H), 3,76 (t, J = 4,68 Hz, 2H), 4,29 (t, J = 4,68 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,02 (dt, J = 6,86,2,03 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,95 (s, 1H).

5

Ejemplo 73N-{4-[3-amino-7-(2-metoxietoxi)-1H-indazol-4-il]fenil}-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

10 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 68C y 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 486 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,36 (s, 3H), 3,75-3,77 (m, 2H), 4,29-4,31 (m, 2H), 6,75 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,52 (t, J = 7,95 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,58-7,61 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,12 (s, 1H).

15

Ejemplo 74N-{4-[3-amino-7-(2-metoxietoxi)-1H-indazol-4-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

20 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 68C y 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 504 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,36 (s, 3H), 3,76 (t, J = 4,68 Hz, 2H), 4,29 (t, J = 4,68 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,74 Hz, 2H), 7,39-7,41 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 8,64 (dd, J = 7,18, 2,18 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 2,81 Hz, 1H), 9,28 (s, 1H).

25

Ejemplo 75N-(4-{3-amino-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]-1H-indazol-4-il]fenil}-N'-(3-metilfenil)urea30 Ejemplo 75A2-fluoro-6-yodo-3-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzonitrilo

35 Una mezcla del Ejemplo 68A (250 mg, 0,95 mmol), 2-(4-morfolinil)etanol (0,19 ml) y trifetilfosfina sobre resina (630 mg, 3 mmol/g, 1,9 mmol) en THF (5 ml) se trató con DEAD (0,179 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó dos veces por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, primero eluyendo con metanol al 5%/diclorometano y después con acetato de etilo al 50%/hexanos para proporcionar 180 mg del producto deseado. MS (ESI(+)) m/e 377 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 75B4-(4-aminofenil)-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]-1H-indazol-3-amina

45 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15E por el Ejemplo 75A en los Ejemplos 15F-G. MS (ESI(+)) m/e 354 (M+H)⁺.

Ejemplo 75C50 N-(4-{3-amino-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]-1H-indazol-4-il]fenil}-N'-(3-metilfenil)urea

55 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 75B y 1-isocianato-3-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H, y después purificando el producto resultante por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 5-8%/diclorometano. MS (ESI(+)) m/e 487 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H), 2,52-2,55 (m, 4H), 2,79 (t, J = 5,76 Hz, 2H), 3,57-3,60 (m, 4H), 4,26 (t, J = 5,76 Hz, 2H), 4,30 (s, 2H), 6,68 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,80 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 11,81 (s, 1H).

60 Ejemplo 76N-(4-{3-amino-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]-1H-indazol-4-il]fenil}-N'-fenil)urea

65 El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 75B e isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e

473 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,66 (m, 2H), 3,33-4,45 (m a, 8H), 4,54 (m, 2H), 6,75 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 7,33 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,80 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 7,49 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 8,86 (s, 1H), 8,95 (s, 1H).

5 Ejemplo 77

N-(4-{3-amino-7-[2-(4-morfolinil)etoxil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea

10 El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 15G por el Ejemplo 75B en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 491 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,66 (t, J = 4,37 Hz, 2H), 3,71 (m a, 8H), 4,53 (t, J = 4,99 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,79 (td, J = 8,42, 1,87 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,27, 1,09 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,74 Hz, 2H), 7,52 (dt, J = 12,09, 2,22 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,74 Hz, 2H), 8,97 (s, 1H), 9,06 (s, 1H).

15 Ejemplo 78

N-(4-{3-amino-7-[2-(4-morfolinil)etoxil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-bromofenil)urea

20 El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 75B y 1-bromo-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 551 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,66 (t, J = 4,36 Hz, 2H), 3,30-4,32 (m a, 8H), 4,54 (t, J = 4,68 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 7,49 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,95 Hz, 1H), 7,34-7,35 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,89 (t, J = 1,87 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,11 (s, 1H).

25

Ejemplo 79

N-(4-{3-amino-7-[2-(4-morfolinil)etoxil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-etilfenil)urea

30 El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 75B y 1-etil-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 501 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,19 (t, J = 7,49 Hz, 3H), 2,58 (c, J = 7,49 Hz, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,31-4,01 (m a, 8H), 4,53 (m, 2H), 6,74 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,49 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,35 (m, J = 8,42 Hz, 3H), 7,58 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,82 (s, 1H).

35

Ejemplo 80

N-(4-{3-amino-7-[2-(4-morfolinil)etoxil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

40

El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 75B y 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(-)) m/e 557 (M-H); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,66 (t, J = 4,68 Hz, 2H), 3,32-4,20 (m a, 8H), 4,54 (t, J = 4,68 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 7,49 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 7,41 (m, J = 4,06 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,73 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 8,64 (dd, J = 7,33, 2,03 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 2,81 Hz, 1H), 9,34 (s, 1H).

45

Ejemplo 81

50 N-(4-{3-amino-7-[2-(4-morfolinil)etoxil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 75B y 1-fluoro-4-isocianato-2-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(-)) m/e 557 (M-H); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,66 (m, 2H), 3,83 (m, 8H), 4,53 (m, 2H), 6,74 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 9,67 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 7,66 (dt, J = 8,74, 3,74 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 6,40, 2,65 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,25 (s, 1H).

55

Ejemplo 82

60 N-(4-{3-amino-7-[2-(4-morfolinil)etoxil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-clorofenil)urea

El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 75B y 1-cloro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 507 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,31-4,00 (m a, 8H), 3,65 (m, 2H), 4,53 (m, 2H), 6,75 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,01 (td, J = 4,45, 2,03 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 4,99 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,42

65

Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,15 (s, 1H).

Ejemplo 83

5 N-(4-{3-amino-7-[2-(4-morfolinil)etoxil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 75B y 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(-)) m/e 539 (M-H); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,66 (m, 2H), 3,32-4,11 (m, 8H), 4,54 (m, 2H), 6,75 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,62 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,36 (s, 1H).

Ejemplo 84

15 (2E)-3-{3-amino-4-[4-((3-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenil-1H-indazol-7-il}-N,N-dimetilacrilamida

Ejemplo 84A

7-bromo-4-yodo-1H-indazol-3-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-fluoro-6-yodobenzonitrilo por 4-bromo-2-fluoro-6-yodobenzonitrilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 84B

25 7-bromo-4-(4-nitrofenil)-1H-indazol-3-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y el Ejemplo 1B por el Ejemplo 84A y ácido 4-nitrofenilborónico, respectivamente, en el Ejemplo 1C. MS (ESI(+)) m/e 333, 335 (M+H)⁺.

Ejemplo 84C

(2E)-3-{3-amino-4-(4-nitrofenil)-1H-indazol-7-il}-N,N-dimetilacrilamida

35 Una mezcla del Ejemplo 84B (165 mg), N,N-dimetilacrilamida (0,102 ml), trietilamina (0,207 ml) y Pd(o-tol₃P)₂Cl₂ (30 mg) en THF (2 ml) en un tubo cerrado herméticamente se calentó en un horno microondas Smith Synthesizer (a 300 W) a 150 °C y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 3%/diclorometano para proporcionar 163 mg del producto deseado. MS (ESI(+)) m/e 352 (M+H)⁺.

Ejemplo 84D

(2E)-3-{3-amino-4-(4-aminofenil)-1H-indazol-7-il}-N,N-dimetilacrilamida

45 Una solución del Ejemplo 84C (113 mg, 0,32 mmol) en una mezcla de etanol (1 ml), metanol (1 ml) y THF (1 ml) se trató con polvo de hierro (144 mg) y NH₄Cl (17 mg), se calentó a 85 °C durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió entre agua y acetato de etilo y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 5%/diclorometano para proporcionar 75 mg del producto deseado. MS (ESI(+)) m/e 322 (M+H)⁺.

Ejemplo 84E

(2E)-3-{3-amino-4-[4-((3-metilfenil)amino)carbonil]amino}fenil-1H-indazol-7-y}-N,N-dimetilacrilamida

55 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 84D y 1-isocianato-3-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 455 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 6,80 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 15,60 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,83 (s, 1H).

Ejemplo 85

(2E)-3-{3-amino-4-[4-((3-clorofenil)amino)carbonil]amino}fenil-1H-indazol-7-il}-N,N-dimetilacrilamida

65 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 84D y 1-cloro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H, y después purificando el producto resultante por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 5-8%/diclorometano. MS (ESI(+)) m/e 475

(M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,97 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 6,86 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,01-7,06 (m, 1H), 7,23 (d, J = 15,60 Hz, 1H), 7,30-7,32 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,85 (d, J = 15,60 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 12,17 (s, 1H).

5 Ejemplo 86

(2E)-3-(3-amino-4-{4-[(3-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil)amino}fenil)-1H-indazol-7-il)-N,N-dimetilacrilamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 84D y 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H, y después purificando el producto resultante por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 5-8%/diclorometano. MS (ESI(-)) m/e 507 (M-H)⁻; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,97 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 6,86 (d, J = 7,12 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 15,60 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,53 (t, J = 7,97 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 15,26 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 12,17 (s, 1H).

Ejemplo 87

N-(4-{3-amino-7-[2-(dimetilamino)etoxil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-fenilurea

20

Ejemplo 87A

4-(4-aminofenil)-7-[2-(dimetilamino)etoxil]-1H-indazol-3-amina

25 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(4-morfolinil)etanol por 2-(dimetilamino)etanol en el Ejemplo 75A-B. MS (ESI(+)) m/e 312 (M+H)⁺.

Ejemplo 87B

30 N-(4-{3-amino-7-[2-(dimetilamino)etoxil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-fenilurea

El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 87A e isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 431 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,95 (s, 6H), 3,61 (s a, 2H), 4,49 (m, 2H), 6,77 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 7,32 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,93 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 8,88 (s, 1H), 8,97 (s, 1H).

35

Ejemplo 88

40 N-(4-{3-amino-7-[2-(dimetilamino)etoxil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-bromofenil)urea

El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 87A y 1-bromo-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 509 y 511 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,95 (s, 6H), 3,61 (s, 2H), 4,50 (m, 2H), 6,77 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,09 Hz, 1H), 7,35 (m, J = 10,68 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 7,90 (t, J = 1,83 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,21 (s, 1H).

45

Ejemplo 89

50 N-(4-{3-amino-7-[2-(dimetilamino)etoxil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 87A y 1-isocianato-3-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 445 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H), 2,95 (s, 6H), 3,61 (s a, 2H), 4,50 (m, 2H), 6,77 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 8,81 (s, 1H), 8,97 (s, 1H).

55

Ejemplo 90

60 N-(4-{3-amino-7-[2-(dimetilamino)etoxil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-clorofenil)urea

El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 87A y 1-cloro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(-)) m/e 463 (M-H)⁻; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,95 (s, 6H), 3,61 (s a, 2H), 4,50 (m, 2H), 6,77 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,02 (td, J = 4,42, 2,14 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,85 Hz, 2H), 7,60 (d, J

65

= 8,54 Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,20 (s, 1H).

Ejemplo 91

5 N-(4-{3-amino-7-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etoxi]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-metilfenil)urea

Ejemplo 91A

10 1-(2-{[3-amino-4-(4-aminofenil)-1H-indazol-7-il]oxi}etil)-2-pirrolidinona

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(4-morfolinil)etanol por 1-(2-hidroxi)etil-2-pirrolidinona en el Ejemplo 75A-B. MS (ESI(+)) m/e 352 (M+H)⁺.

Ejemplo 91B

15 N-(4-{3-amino-7-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etoxi]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 91A y 1-isocianato-3-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 485 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,93 (m, 2H), 2,24 (t, J = 8,14 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 4,27 (t, J = 5,43 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,12 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,78 (s, 1H).

25 Ejemplo 92

2-[4-(3-amino-1-metil-1H-indazol-4-il)fenil]-N-(3-metilfenil)acetamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y el Ejemplo 1B por el Ejemplo 34A y 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-N-m-tolil-acetamida, respectivamente, en el Ejemplo 53C. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 3 para proporcionar el producto deseado en forma de la sal trifluoroacetato. MS (ESI(+)) m/e 371 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,27 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,82 (dd, J = 6,61, 1,19 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,31-7,48 (m, 8H), 10,13 (s, 1H).

Ejemplo 93

N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)-2-metilfenil]-N'-(3-metilfenil)urea

40 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo 4-bromo-2-fluoroanilina por 4-bromo-2-metilaniilina en el Ejemplo 44A-B. MS (ESI(-)) m/e 370 (M-H)⁻; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 6,80 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 6,10, 1,70 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,25-7,34 (m, 6H), 8,03 (m, 2H), 9,03 (s, 1H).

45 Ejemplo 94

N-(4-{3-amino-7-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etoxi]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-clorofenil)urea

El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 91A y 1-cloro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 505 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,93 (m, 2H), 2,24 (t, J = 8,14 Hz, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,62 (t, J = 5,43 Hz, 2H), 4,27 (t, J = 5,59 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,03 (dt, J = 6,53, 2,33 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,31 (d, J = 3,73 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,95 (s, 1H).

Ejemplo 95

N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

60 Ejemplo 95A

4-bromo-1,2-bencisoxazol-3-amina

Una suspensión de ácido acetilhidroxámico (2,46 g, 32,8 mmol) y terc-butóxido potásico (3,68 g, 32,8 mmol) en DMF (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se trató con 2-bromo-6-fluorobenzonitrilo (4,36 g, 21,8 mmol), se agitó durante tres horas, se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos

combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo del 5 al 20%/hexanos para proporcionar 2,5 g del producto deseado. MS (ESI(+)) m/e 212,9, 214,9 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 95BN-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

10 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 95A en el Ejemplo 1C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,29 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 6,81 (d, J = 7,12 Hz, 1H), 7,10-7,70 (m, 10H), 8,66 (s, 1H), 8,85 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 359 (M+H)⁺.

Ejemplo 9615 N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[2-(trifluorometil)fenil]ureaEjemplo 96A20 N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-N'-[2-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 1-isocianato-2-(trifluorometil)benceno en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 96B25 N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[2-(trifluorometil)fenil]urea

30 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y el Ejemplo 1B por el Ejemplo 95A y el Ejemplo 96A, respectivamente, en el Ejemplo 1C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,22 (s, 2H), 7,00-7,75 (m, 10H), 7,95 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 9,57 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 413 (M+H)⁺.

Ejemplo 9735 N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y el Ejemplo 1B por el Ejemplo 95A y el Ejemplo 5A, respectivamente, en el Ejemplo 1C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,28 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 6,75-6,85 (m, 1H), 7,06-7,18 (m, 2H), 7,40-7,66 (m, 6H), 8,00 (dd, J = 7,97, 1,86 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 9,25 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 377 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 98N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea45 Ejemplo 98AN-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

50 El producto deseado se preparó sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 98B55 N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y el Ejemplo 1B por el Ejemplo 95A y el Ejemplo 98A, respectivamente, en el Ejemplo 1C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,22 (s, 2H), 7,14 (d, J = 6,78 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,12 Hz, 1H), 7,40-7,75 (m, 8H), 8,04 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,12 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 413 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 99N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]ureaEjemplo 99A65 N-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 99B

5

N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y el Ejemplo 1B por el Ejemplo 95A y el Ejemplo 99A, respectivamente, en el Ejemplo 1C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,22 (s, 2H), 7,15 (d, J = 7,12 Hz, 1H), 7,40-7,70 (m, 8H), 8,64 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,38 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 431 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 100

N-[4-(3-amino-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

15

Ejemplo 100A

2-fluoro-6-yodo-3-metoxibenzonitrilo

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-fluoro-4-yodo-1-metilbenceno por 2-fluoro-4-yodo-1-metoxibenceno en los Ejemplos 15A-C.

20

Ejemplo 100B

4-yodo-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromo-6-fluorobenzonitrilo por el Ejemplo 100A en el Ejemplo 95A.

25

Ejemplo 100C

30

4-(4-aminofenil)-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-3-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15F por el Ejemplo 100B en el Ejemplo 15G. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,93 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 6,67 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,10 (m, 3H); MS (ESI(+)) m/e 256,0 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 100D

N-[4-(3-amino-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

40

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 100C y 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. La suspensión en bruto se filtró y el sólido recogido se lavó con diclorometano para proporcionar el producto deseado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,97 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 7,05 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,82 Hz, 3H), 7,45-7,56 (m, 1H), 7,61 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,64 (dd, J = 7,12, 2,37 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 9,34 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 461 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 101

N-[4-(3-amino-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-3-metilfenil]urea

50

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 100C y 1-isocianato-3-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. La suspensión en bruto se filtró y el sólido recogido se lavó con diclorometano para proporcionar el producto deseado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 6,80 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,10-7,35 (m, 4H), 7,37 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,81 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 389(M+H)⁺.

55

Ejemplo 102

N-[4-(3-amino-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-3-(trifluorometil)fenil]urea

60

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 100C y 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. La suspensión en bruto se filtró y el sólido recogido se lavó con diclorometano para proporcionar el producto deseado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,96 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 7,05 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,39 (d, J =

65

8,48 Hz, 2H), 7,53 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,61 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,10 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 443,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 103

5

N-[4-(3-amino-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-clorofenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 100C y 1-cloro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. La suspensión en bruto se filtró y el sólido recogido se lavó con diclorometano para proporcionar el producto deseado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,96 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 7,00-7,06 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,73 (t, J = 2,03 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,94 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 409 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 104

15

N-[4-(3-amino-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 100C y 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. La suspensión en bruto se filtró y el sólido recogido se lavó con diclorometano para proporcionar el producto deseado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 6,75-6,90 (m, 1H), 7,00-7,20 (m, 3H), 7,39 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,00 (dd, J = 7,63, 1,86 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 9,22 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 407,0 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 105

25

N-[4-[3-amino-7-(4-morfolinilmetil)-1,2-bencisoxazol-4-il]fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

Ejemplo 105A

4-yodo-7-(4-morfolinilmetil)-1,2-bencisoxazol-3-amina

30

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromo-6-fluorobenzonitrilo por el Ejemplo 15E en el Ejemplo 95A.

Ejemplo 105B

35

4-(4-aminofenil)-7-(4-morfolinilmetil)-1,2-bencisoxazol-3-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15F por el Ejemplo 105A en el Ejemplo 15G. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,38-2,45 (m, 4H), 3,55-3,63 (m, 4H), 3,70 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,69 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,46 Hz, 1H).

40

Ejemplo 105C

45

N-[4-[3-amino-7-(4-morfolinilmetil)-1,2-bencisoxazol-4-il]fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 105B y 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. La suspensión en bruto se filtró y el sólido recogido se lavó con diclorometano para proporcionar el producto deseado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,44 (s, 4H), 3,59 (s, 4H), 3,74 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,13 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,35-7,55 (m, 5H), 7,64 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 8,64 (dd, J = 7,29, 2,20 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 9,40 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 530 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 106

55

N-[4-[3-amino-7-(4-morfolinilmetil)-1,2-bencisoxazol-4-il]fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 105B y 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. La suspensión en bruto se filtró y el sólido recogido se lavó con diclorometano para proporcionar el producto deseado. ¹H RMN (300 MHz, CF₃CO₂D) δ 2,44 (s, 4H), 3,59 (s, 4H), 3,74 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,12 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,50-7,68 (m, 5H), 8,04 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,16 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 512 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 107

65

N-[4-[3-amino-7-(4-morfolinilmetil)-1,2-bencisoxazol-4-il]fenil]-N'-(3-clorofenil)urea

5 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 105B y 1-cloro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. La suspensión en bruto se filtró y el sólido recogido se lavó con diclorometano para proporcionar el producto deseado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,44 (s, 4H), 3,59 (s, 4H), 3,73 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,95-7,06 (m, 1H), 7,12 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,25-7,38 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,70-7,78 (m, 1H), 8,99 (s, 2H); MS (ESI(+)) m/e 478 (M+H)⁺.

Ejemplo 108

10 N-{4-[3-amino-7-(4-morfolinilmetil)-1,2-bencisoxazol-4-il]fenil}-N'-(3-metilfenil)urea

15 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 105B y 1-isocianato-3-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. La suspensión en bruto se filtró y el sólido recogido se lavó con diclorometano para proporcionar el producto deseado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H), 2,44 (s, 4H), 3,59 (s, 4H), 3,73 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,80 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,05-7,35 (m, 5H), 7,42 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,12 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,86 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 458 (M+H)⁺.

Ejemplo 109

20 N-{4-[3-amino-7-(4-morfolinilmetil)-1,2-bencisoxazol-4-il]fenil}-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

25 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 105B y 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. La suspensión en bruto se filtró y el sólido recogido se lavó con diclorometano para proporcionar el producto deseado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 3H), 2,35-2,48 (m, 4H), 3,50-3,65 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,75-6,85 (m, J = 2,37 Hz, 1H), 7,05-7,18 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,00 (dd, J = 7,80, 1,70 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 9,25 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 476 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 110

N-{4-[3-amino-7-(4-morfolinilmetil)-1,2-bencisoxazol-4-il]fenil}-N'-(3,5-dimetilfenil)urea

35 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 105B y 1-isocianato-3,5-dimetilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. La suspensión en bruto se filtró y el sólido recogido se lavó con diclorometano para proporcionar el producto deseado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,24 (s, 6H), 2,44 (s, 4H), 3,59 (s, 4H), 3,73 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,05-7,15 (m, 3H), 7,42 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,84 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 472 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 111

N-{4-[3-amino-7-(4-morfolinilmetil)-1,2-bencisoxazol-4-il]fenil}-N'-(3-fenoxifenil)urea

45 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 105B y 1-isocianato-3-fenoxibenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. La suspensión en bruto se filtró y el sólido recogido se lavó con diclorometano para proporcionar el producto deseado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,40-2,48 (m, 4H), 3,55-3,64 (m, 4H), 3,73 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,60-6,68 (m, 1H), 7,00-7,20 (m, 5H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,35-7,45 (m, 4H), 7,51 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 8,84 (s, 1H), 8,87 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 536,1 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 112

N-{4-[3-amino-7-(4-morfolinilmetil)-1,2-bencisoxazol-4-il]fenil}-N'-(3-bromofenil)urea

55 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 105B y 1-bromo-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. La suspensión en bruto se filtró y el sólido recogido se lavó con diclorometano para proporcionar el producto deseado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,40-2,48 (m, 4H), 3,50-3,65 (m, 4H), 3,73 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 7,10-7,35 (m, 4H), 7,43 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,88 (t, J = 1,86 Hz, 1H), 8,96 (s, 2H); MS (ESI(+)) m/e 524 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 113

N-(4-{3-amino-7-[2-(4-morfolinil)etoxil]-1,2-bencisoxazol-4-il]fenil}-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

65 Ejemplo 113A

4-yodo-7-[2-(4-morfolinil)etoxil]-1,2-bencisoxazol-3-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromo-6-fluorobenzonitrilo por el Ejemplo 75A en el Ejemplo 95A.

5 Ejemplo 113B4-(4-aminofenil)-7-[2-(4-morfolinil)etoxil]-1,2-bencisoxazol-3-amina

10 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15F por el Ejemplo 113A en el Ejemplo 15G. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,45-2,60 (m, 4H), 2,76 (t, J = 5,59 Hz, 2H), 3,50-3,70 (m, 4H), 4,28 (t, J = 5,59 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 6,67 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,05-7,18 (m, 3H); MS (ESI(+)) m/e 355,0 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 113CN-(4-{3-amino-7-[2-(4-morfolinil)etoxil]-1,2-bencisoxazol-4-il}fenil)-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

20 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 113B y 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. La suspensión en bruto se filtró y el sólido recogido se lavó con diclorometano para proporcionar el producto deseado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,45-2,60 (m, 4H), 2,78 (t, J = 5,59 Hz, 2H), 3,50-3,65 (m, 4H), 4,31 (t, J = 5,59 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,03 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 7,53 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,57-7,66 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,10 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 542,1, 540,1.

25 Ejemplo 114N-(4-{3-amino-7-[2-(4-morfolinil)etoxil]-1,2-bencisoxazol-4-il}fenil)-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

30 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 113B y 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. La suspensión en bruto se filtró y el sólido recogido se lavó con diclorometano para proporcionar el producto deseado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 3H), 2,45-2,55 (m, 4H), 2,78 (t, J = 5,59 Hz, 2H), 3,50-3,65 (m, 4H), 4,31 (t, J = 5,76 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,75-6,84 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 11,36, 8,31 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,00 (dd, J = 7,80, 2,03 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 9,22 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 506,1 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 115N-(4-{3-amino-7-[2-(4-morfolinil)etoxil]-1,2-bencisoxazol-4-il}fenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

40 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 113B y 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. La suspensión en bruto se filtró y el sólido recogido se lavó con diclorometano para proporcionar el producto deseado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,45-2,55 (m, 4H), 2,78 (t, J = 5,26 Hz, 2H), 3,50-3,67 (m, 4H), 4,31 (t, J = 5,09 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,03 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,35-7,70 (m, 6H), 8,64 (dd, J = 6,78, 1,36 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 9,34 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 560,1 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 116N-(4-{3-amino-7-[2-(4-morfolinil)etoxil]-1,2-bencisoxazol-4-il}fenil)-N'-(3-metilfenil)urea

50 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 113B y 1-isocianato-3-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. La suspensión en bruto se filtró y el sólido recogido se lavó con diclorometano para proporcionar el producto deseado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H), 2,45-2,55 (m, 4H), 2,78 (t, J = 5,26 Hz, 2H), 3,50-3,70 (m, 4H), 4,31 (t, J = 4,92 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,80 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,10-7,30 (m, 4H), 7,37 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,83 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 488 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 117N-[4-{3-amino-7-(2-metoxietoxi)-1H-indazol-4-il}fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

60 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 68C y 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. La suspensión en bruto se filtró y el sólido recogido se lavó con diclorometano para proporcionar el producto deseado. MS (ESI(+)) m/e 450 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,76 (t, J = 4,75 Hz, 2H), 4,26-4,29 (m, 2H), 4,29 (s, 2H),

6,68 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,82 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 11,53, 8,14 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,01 (dd, J = 7,80, 2,03 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H).

Ejemplo 118

5

N-[4-{3-amino-7-[2-(4-morfolinil)etoxil]-1H-indazol-4-il]fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 75B y 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H.

10 MS (ESI(+)) m/e 505 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 3,71 (m, 6H), 4,04 (m, 2H), 4,53 (m, 2H), 6,74 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,88 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 11,36, 8,31 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,52 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H).

Ejemplo 119

15

N-[4-{3-amino-7-(metoximetoxi)-1H-indazol-4-il]fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

Ejemplo 119A

20

2-fluoro-6-yodo-3-(metoximetoxi)benzonitrilo

Una solución a 0 °C del Ejemplo 68A (250 mg, 0,95 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente se trató con NaH (25 mg, 95%, 1,05 mmol), se agitó durante 5 minutos, se trató con clorometil metil éter (0,108 ml, 1,4 mmol), se agitó durante una noche y se repartió entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 2%/hexanos para proporcionar 0,21 g del producto deseado. F_r = 0,4 (10% acetato de etilo/hexanos).

25

Ejemplo 119B

30

N-[4-{3-amino-7-(metoximetoxi)-1H-indazol-4-il]fenil]-N'(2-fluoro-5-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-fluoro-6-yodobenzonitrilo y 1-isocianato-3-metilbenceno por el Ejemplo 119A y 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno, respectivamente, en los Ejemplos 1A-1C. MS (ESI(+)) m/e 436 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 4,33 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,69 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,78-6,83 (m, 1H), 6,92 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 11,36, 8,31 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,01 (dd, J = 7,80, 1,70 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 11,90 (s, 1H).

35

Ejemplo 120

40

N-[4-(3-amino-7-hidroxi-1H-indazol-4-il]fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

Una mezcla del Ejemplo 119B (90 mg) y una mezcla 1:1:1 de HCl 3 N/metanol/THF (3 ml) se calentó a 50 °C durante 3 horas, se concentró hasta la mitad de su volumen original, y se repartió entre NaHCO₃ saturado y acetato de etilo.

45 El extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 5%/diclorometano para proporcionar 30 mg del producto deseado. MS (ESI(+)) m/e 392 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 6,60 (d, J = 5,76 Hz, 2H), 6,82 (m, J = 5,09, 3,05 Hz, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 8,01 (dd, J = 7,97, 2,20 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 11,58 (s, 1H).

50

Ejemplo 121

N-[4-(3-amino-7-hidroxi-1H-indazol-4-il]fenil]-N'-(3-fluorofenil)urea

55

Ejemplo 121A

4-(4-aminofenil)-7-(metoximetoxi)-1H-indazol-3-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15E por el Ejemplo 119A en los Ejemplos 15F-G. MS (ESI(+)) m/e 285 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 121B

N-[4-{3-amino-7-(metoximetoxi)-1H-indazol-4-il]fenil]-N'-(3-fluorofenil)urea

65 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G por el Ejemplo 121A en el Ejemplo 15H.

Ejemplo 121CN-[4-(3-amino-7-hidroxi-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-fluorofenil)urea

5 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 119B por el Ejemplo 121B en el Ejemplo 120, y después purificando el producto resultante por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 378 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,68-6,72 (m, 2H), 6,79 (td, J = 8,34, 2,34 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,51 (dt, J = 12,01, 2,26 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 8,88 (s, 1H), 8,97 (s, 1H).

10

Ejemplo 122N-[4-(3-amino-7-hidroxi-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-bromofenil)urea15 Ejemplo 122AN-[4-[3-amino-7-(metoximetoxi)-1H-indazol-4-il]fenil]-N'-(3-bromofenil)urea

20 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 121A y 1-bromo-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H.

Ejemplo 122BN-[4-(3-amino-7-hidroxi-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-bromofenil)urea

25

El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 119B por el Ejemplo 122A en el Ejemplo 120, y después purificando el producto resultante por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 438 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,69-6,73 (m, 2H), 7,16 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,95 Hz, 1H), 7,32-7,34 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 7,88 (t, J = 1,87 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,95 (s, 1H).

30

Ejemplo 123N-[4-(3-amino-7-hidroxi-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-etilfenil)urea

35

Ejemplo 123AN-[4-[3-amino-7-(metoximetoxi)-1H-indazol-4-il]fenil]-N'-(3-etilfenil)urea

40 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 121A y 1-etil-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H.

Ejemplo 123B45 N-[4-(3-amino-7-hidroxi-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-3-(etilfenil)urea

El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 119B por el Ejemplo 123A en el Ejemplo 120, y después purificando el producto resultante por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 388 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,19 (t, J = 7,49 Hz, 3H), 2,58 (c, J = 7,49 Hz, 2H), 6,65-6,70 (m, 2H), 6,83 (d, J = 7,49 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,33-7,34 (m, 3H), 7,55 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,74 (s, 1H).

50

Ejemplo 12455 N-[4-(3-amino-7-hidroxi-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]ureaEjemplo 124AN-[4-[3-amino-7-(metoximetoxi)-1H-indazol-4-il]fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

60

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 121A y 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H.

Ejemplo 124B65 N-[4-(3-amino-7-hidroxi-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 119B por el Ejemplo 124A en el Ejemplo 120, y después purificando el producto resultante por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 446 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,68-6,72 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,38-7,40 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,57 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 8,64 (dd, J = 7,17, 2,18 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 2,81 Hz, 1H), 9,28 (s, 1H).

Ejemplo 125

N-[4-(3-amino-7-hidroxi-1H-indazol-4-il)-fenil]-N'-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea

Ejemplo 125A

N-[4-[3-amino-7-(metoximetoxi)-1H-indazol-4-il]fenil]-N'-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 121A y 1-fluoro-4-isocianato-2-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H.

Ejemplo 125B

N-[4-(3-amino-7-hidroxi-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 119B por el Ejemplo 125A en el Ejemplo 120, y después purificando el producto resultante por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 15H. MS (ESI(-)) m/e 444 (M-H)⁻; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,72-6,76 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 9,67 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 7,65-7,68 (m, 1H), 8,03 (dd, J = 6,39, 2,65 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,19 (s, 1H).

Ejemplo 126

N-[4-(3-amino-7-hidroxi-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-clorofenil)urea

Ejemplo 126A

N-[4-[3-amino-7-(metoxietoxi)-1H-indazol-4-il]fenil]-N'-(3-clorofenil)urea

El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 121A y 1-cloro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H.

Ejemplo 126B

N-[4-(3-amino-7-hidroxi-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-clorofenil)urea

El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 119B por el Ejemplo 126A en el Ejemplo 120, y después purificando el producto resultante por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 15H. MS (ESI(-)) m/e 392 (M-H)⁻; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,69-6,73 (m, 1H), 7,01-7,03 (m, 1H), 7,30-7,31 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,98 (s, 1H).

Ejemplo 127

N-[4-(3-amino-7-hidroxi-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

Ejemplo 127A

N-[4-[3-amino-7-(metoximetoxi)-1H-indazol-4-il]fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 121A y 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H.

Ejemplo 127B

N-[4-(3-amino-7-hidroxi-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 119B por el Ejemplo 127A en el Ejemplo 120, y después purificando el producto resultante por HPLC usando las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 428 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,70-6,74 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,49 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,52 (t, J = 7,95 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 9,04

Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,14 (s, 1H).

Ejemplo 128

5 N-[4-(3-amino-7-hidroxi-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-fenilurea

Ejemplo 128A

10 N-[4-[3-amino-7-(metoximetoxi)-1H-indazol-4-il]fenil]-N-fenilurea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 121A e isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H.

Ejemplo 128B

15

N-[4-(3-amino-7-hidroxi-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-fenilurea

El producto deseado puede prepararse sustituyendo el Ejemplo 119B por el Ejemplo 128A en el Ejemplo 120. MS (ESI(-)) m/e 358 (M-H)⁻; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,57-6,64 (m, 2H), 6,97 (t, J = 7,29 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 8,13 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 7,46 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 8,71 (s, 1H), 8,77 (s, 1H).

20

Ejemplo 129

25 N-(4-{3-amino-7-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-fenilurea

25

Ejemplo 129A

4-(4-aminofenil)-7-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]-1H-indazol-3-amina

30 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(4-morfolinil)etanol por 2-(1-pirrolidinil)etanol en los Ejemplos 75A y 75B. MS (ESI(+)) m/e 338 (M+H)⁺.

Ejemplo 129B

35 N-(4-{3-amino-7-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-fenilurea

El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 129A e isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 457 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,93 (s a, 2H), 2,08 (s a, 2H), 3,25 (s a, 4H), 3,68 (s a, 2H), 4,46 (t, J = 4,80 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 7,33 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,80 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 7,49 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 8,74 (s, 1H), 8,82 (s, 1H).

40

Ejemplo 130

45 N-(4-{3-amino-7-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea

El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 15G por el Ejemplo 129A en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 475 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,92 (s a, 2H), 2,07 (s a, 2H), 3,24 (s a, 2H), 3,68 (s a, 4H), 4,47 (t, J = 4,80 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 7,49 Hz, 1H), 6,79 (td, J = 8,50, 2,34 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 5,11, 1,25 Hz, 1H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 7,52 (dt, J = 12,01, 2,26 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 9,00 (s, 1H), 9,08 (s, 1H).

50

Ejemplo 131

55 N-(4-{3-amino-7-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 129A y 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 489 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,93 (s a, 2H), 2,07 (s a, 2H), 2,28 (s, 3H), 3,25 (s a, 2H), 3,69 (s a, 4H), 4,47 (t, J = 4,80 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,80-6,82 (m, 1H), 6,88 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 11,38, 8,26 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 7,99 (dd, J = 7,80, 1,56 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,49 Hz, 1H), 9,20 (s, 1H).

60

Ejemplo 132

65

N-(4-{3-amino-7-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 129A y 1-isocianato-3-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 471 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,93 (s a, 2H), 2,07 (s a, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,25 (s a, 2H), 3,69 (s a, 4H), 4,48 (t, J = 4,80 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,49 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,95 (s, 1H).

Ejemplos 133

10 N-(4-{3-amino-7-[2'-(1-pirrolidinil)etoxi]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-bromofenil)urea

El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 129A y 1-bromo-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 535 y 537 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,93 (s a, 2H), 2,07 (s a, 2H), 3,25 (s a, 2H), 3,68 (s a, 4H), 4,47 (t, J = 4,80 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,11 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 9,36 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,89 (t, J = 1,87 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,10 (s, 1H).

Ejemplo 134

20 N-(4-{3-amino-7-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 129A y 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 543 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,93 (s a, 2H), 2,08 (s a, 2H), 3,25 (s a, 2H), 3,69 (s a, 4H), 4,47 (t, J = 4,80 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,51 (t, J = 9,67 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 8,64 (dd, J = 7,33, 2,34 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 2,49 Hz, 1H), 9,30 (s, 1H).

30 Ejemplo 135

N-(4-{3-amino-7-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-clorofenil)urea

El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 129A y 1-cloro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 491 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,93 (s a, 2H), 2,07 (s a, 2H), 3,25 (s a, 2H), 3,68 (s a, 4H), 4,47 (t, J = 4,80 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 7,49 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,31 (d, J = 5,30 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,15 (s, 1H).

40 Ejemplo 136

N-(4-{3-amino-7-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 129A y 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 525 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,93 (s a, 2H), 2,07 (s a, 2H), 3,25 (s a, 2H), 3,68 (s a, 4H), 4,47 (t, J = 4,80 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,52 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 6,55 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,28 (s, 1H).

Ejemplo 137

N-(4-{3-amino-7-[2-(dietilamino)etoxi]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-fenilurea

55 Ejemplo 137A

4-(4-aminofenil)-7-[2-(dietilamino)etoxi]-1H-indazol-3-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(4-morfolinil)etanol por 2-(dietilamino)etanol en los Ejemplos 75A y 75B. MS (ESI(+)) m/e 340 (M+H)⁺.

Ejemplo 137B

N-(4-{3-amino-7-[2-(dietilamino)etoxi]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-fenilurea

65

El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 137A e isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 459 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (t, J = 7,17 Hz, 6H), 3,33 (s a, 4H), 3,62 (s a, 2H), 4,49 (t, J = 4,80 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 7,49 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,95 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 7,80 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 8,83 (s, 1H), 8,91 (s, 1H).

Ejemplo 138

N-(4-{3-amino-7-[2-(dietilamino)etoxi]-1H-indazol-4-il}fenil)-N-(3-fluorofenil)urea

El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 15G por el Ejemplo 137A en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 477 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (t, J = 7,33 Hz, 6H), 3,34 (s a, 4H), 3,60 (s a, 2H), 4,49 (t, J = 4,80 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 8,58 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,31 (c, J = 7,61 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,52 (dt, J = 11,93, 2,14 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 9,02 (s, 1H), 9,11 (s, 1H).

Ejemplo 139

N-(4-{3-amino-7-[2-(dietilamino)etoxi]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 137A y 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 491 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (t, J = 7,33 Hz, 6H), 2,28 (s, 3H), 3,33 (d a, J = 8,42 Hz, 4H), 3,62 (s a, 2H), 4,49 (t, J = 4,80 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,80-6,82 (m, 1H), 6,89 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 11,38, 8,26 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,99 (dd, J = 7,95, 1,72 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 9,22 (s, 1H).

Ejemplo 140

N-(4-{3-amino-7-[2-(dietilamino)etoxi]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 137A y 1-isocianato-3-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 473 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (t, J = 7,33 Hz, 6H), 2,29 (s, 3H), 3,34 (s a, 4H), 3,61 (s a, 2H), 4,49 (t, J = 4,80 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 7,49 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,17 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,87 (s, 1H).

Ejemplo 141

N-(4-{3-amino-7-[2-(dietilamino)etoxi]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-bromofenil)urea

El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 137A y 1-bromo-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 537 y 539 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (t, J = 7,33 Hz, 6H), 3,30-3,35 (m, 4H), 3,61 (s a, 2H), 4,49 (t, J = 4,80 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,95 Hz, 1H), 7,33-7,35 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,89 (m, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,09 (s, 1H).

Ejemplo 142

N-(4-{3-amino-7-[2-(dietilamino)etoxi]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 137A y 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 545 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (t, J = 7,17 Hz, 6H), 3,33 (s a, 4H), 3,62 (s a, 2H), 4,50 (t, J = 4,80 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,39 (m, J = 8,42 Hz, 3H), 7,51 (t, J = 9,85 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 8,64 (dd, J = 7,17, 2,18 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 2,81 Hz, 1H), 9,35 (s, 1H).

Ejemplo 143

N-(4-{3-amino-7-[2-(dietilamino)etoxi]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-clorofenil)urea

El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 137A y 1-cloro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS

(ESI(+)) m/e 493 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (t, J = 7,17 Hz, 6H), 3,34 (s a, 4H), 3,62 (s a, 2H), 4,49 (t, J = 4,80 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,02 (td, J = 4,37, 2,18 Hz, 1H), 7,30-7,31 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,06 (s, 1H).

5 Ejemplo 144

N-(4-{3-amino-7-[2-(dietilamino)etoxil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

10 El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 137A y 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 527 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (t, J = 7,33 Hz, 6H), 3,32-3,34 (s a, 4H), 3,61 (s a, 2H), 4,49 (t, J = 4,80 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,49 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,52 (t, J = 7,95 Hz, 1H), 7,60-7,61 (m, 3H), 8,05 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,30 (s, 1H).

15 Ejemplo 145

N-(4-{3-amino-7-[2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etoxil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-metilfenil)urea

Ejemplo 145A

20

3-(2-{[3-amino-4-(4-aminofenil)-1H-indazol-7-il]oxi}etil)-1,5,5-trimetil-2,4-imidazolidinadiona

25 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(4-morfolinil)etanol por 3-(2-hidroxi)etil)-1,5,5-trimetil-2,4-imidazolidinadiona en los Ejemplos 75A y 75B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (s, 6H), 2,80 (s, 3H), 3,81 (t, J = 6,27 Hz, 2H), 4,32 (t, J = 6,27 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 6,57 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,14 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,14 Hz, 2H), 11,59 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 409 (M+H)⁺.

Ejemplo 145B

30 N-(4-{3-amino-7-[2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etoxil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-metilfenil)urea

35 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 145A y 1-isocianato-3-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H, y después purificando el producto resultante por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 5-8%/diclorometano. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 3,83 (t, J = 5,93 Hz, 2H), 4,35 (t, J = 5,93 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 7,46 Hz, 2H), 7,05-7,45 (m, 5H), 7,56 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 11,75 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 542 (M+H)⁺.

Ejemplo 146

40

N-(4-{3-amino-7-[2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etoxil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-clorofenil)urea

45 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 145A y 1-cloro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (s, 6H), 2,81 (s, 3H), 3,83 (t, J = 6,27 Hz, 2H), 4,35 (t, J = 6,44 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,95-7,06 (m, 1H), 7,25-7,40 (m, 4H), 7,56 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 11,74 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 562 (M+H)⁺.

Ejemplo 147

50

N-(4-{3-amino-7-[2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etoxil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

55 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 145A y 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H, y después purificando el producto resultante por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 5-8%/diclorometano. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 3,83 (t, J = 6,27 Hz, 2H), 4,35 (t, J = 6,27 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,70-6,90 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 11,36, 8,31 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,90-8,10 (dd, J = 7,97, 1,86 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 11,72 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 560 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 148

N-(4-{3-amino-7-[2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etoxil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

65 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 145A y 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (s,

6H), 2,81 (s, 3H), 3,83 (t, J = 6,27 Hz, 2H), 4,35 (t, J = 6,44 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,25-7,45 (m, 3H), 7,45-7,65 (m, 4H), 8,04 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 11,73 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 596(M+H)⁺.

5 Ejemplo 149

N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)-2-etilfenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

Ejemplo 149A

10

N-(4-bromo-2-etilfenil)-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

15

Una solución de 4-bromo-2-etilanilina (200 mg) en diclorometano (10 ml) se trató con 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno (151 mg), se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con hexanos y se filtró. La torta de filtro proporcionó 227 mg del producto deseado. MS (ESI(+)) m/e 351,353 (M+H)⁺.

Ejemplo 149B

20

N-[2-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

Una mezcla del Ejemplo 149A (219 mg, 0,62 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (190 mg, 0,75 mmol), acetato potásico (183 mg) y PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (15 mg) en DMF (6 ml) se desgasificó y después se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se usó directamente en la siguiente reacción.

25 Ejemplo 149C

N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)-2-etilfenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

30

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B y Pd(PPh₃)₄ por el Ejemplo 149B y PdCh(dppf).CH₂Cl₂, respectivamente, en el Ejemplo 1C. Además, se usó DMF en lugar de DME. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (t, J = 7,46 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,71 (c, J = 7,46 Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 6,75-6,85 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 11,53, 8,14 Hz, 1H), 7,25-7,35 (m, 4H), 7,99 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 7,80, 2,03 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,99 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 11,71 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 404(M+H)⁺.

35 Ejemplo 150

N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)-2-etilfenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

40

El producto deseado se preparó sustituyendo 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno por 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno en los Ejemplos 149A-C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (t, J = 7,46 Hz, 3H), 2,71 (c, J = 7,69 Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 6,75-6,90 (m, 1H), 7,20-7,40 (m, 4H), 7,45-7,60 (m, 3H), 7,94 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 11,72 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 440 (M+H)⁺.

Ejemplo 151

45

N-[4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

50

El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 26B y 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,27 (s, 3H), 6,74-6,83 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 6,44 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 394 (M+H)⁺.

Ejemplo 152

55

N-[4-[3-amino-7-fluoro-6-(hidroximetil)-1H-indazol-4-il]fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

Ejemplo 152A

60

2,3-difluoro-4-(hidroximetil)-6-yodobenzonitrilo

65

Una solución a -78 °C del Ejemplo 26A (5,0 g, 18,9 mmol) en THF se trató con LDA (2 M en hexanos, 11,5 ml, 22,6 mmol), se agitó durante 1 hora a -78 °C, se trató con formiato de metilo (2,34 ml, 37,8 mmol), se agitó a -78 °C durante 30 minutos, se calentó a 0 °C durante 1 hora, se inactivó con NH₄Cl saturado y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió inmediatamente en etanol (100 ml), se enfrió a 0 °C y se trató en porciones con NaBH₄ (1,08 g). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas, se interrumpió con acetona, se agitó durante 5 minutos,

se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 2:1 de hexanos/acetato de etilo para dar 1,02 g del producto deseado. $F_r = 0,84$ (acetato de etilo).

5

Ejemplo 152B(3-amino-7-fluoro-4-yodo-1H-indazol-6-il)metanol

10 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-fluoro-6-yodobenzonitrilo por el Ejemplo 152A en el Ejemplo 1A. $F_r = 0,53$ (acetato de etilo).

Ejemplo 152C

15 N-{4-[3-amino-7-fluoro-6-(hidroximetil)-1H-indazol-4-il]fenil}-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

Una mezcla del Ejemplo 152B (50 mg, 0,16 mmol), Ejemplo 5A (66 mg, 0,18 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (9 mg, 0,008 mmol) y Na_2CO_3 (43 mg, 0,4 mmol) en tolueno (2 ml), etanol (1 ml) y agua (1 ml) se desgasificó y se calentó a 140 °C durante 8 minutos con agitación usando un Smith Synthesizer en un vial de procesos de tapado con un septo a 300 W. Las muestras se enfriaron usando aire presurizado a 275,79 kPa (40 psi). La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa sobre una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, 7 μm de tamaño de partícula) usando un gradiente de acetonitrilo del 10% al 100%/TFA acuoso al 0,1% durante 8 minutos (10 minutos de tiempo de realización) a un caudal de 40 ml/min para proporcionar 26 mg del producto deseado en forma de la sal trifluoroacetato. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,28 (s, 3H), 4,65 (d, J = 1,36 Hz, 2H), 6,81 (m, 1H), 6,86 (d, J = 5,76 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 11,36, 8,31 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,01 (dd, J = 7,80, 2,03 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 424 (M+H)⁺.

20

25

Ejemplo 153

30 N-{4-[3-amino-7-fluoro-6-(hidroximetil)-1H-indazol-4-il]fenil}-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 5A por el Ejemplo 98A en el Ejemplo 152C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4,65 (d, J = 1,70 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 5,76 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,53 (t, J = 7,97 Hz, 1H), 7,58-7,64 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,14 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 460 (M+H)⁺; Anál. calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 1,0\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$: C, 50,27; H, 3,15; N, 12,21; Observado: C, 50,15; H, 3,15; N, 12,41.

35

Ejemplo 154

40 N-{4-[3-amino-7-fluoro-6-(hidroximetil)-1H-indazol-4-il]fenil}-N'-(3-clorofenil)urea

El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 5A por N-(3-clorofenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea en el Ejemplo 152C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4,65 (d, J = 1,36 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 5,76 Hz, 1H), 7,03 (td, J = 4,41, 2,03 Hz, 1H.), 7,27-7,36 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,74 (m, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,96 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 426 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 155

50 N-{4-[3-amino-7-fluoro-6-(hidroximetil)-1H-indazol-4-il]fenil}-N'-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 5A por el Ejemplo 1B en el Ejemplo 152C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,29 (s, 3H), 4,65 (d, J = 1,36 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 5,76 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,80 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 406 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 156

N-{4-[3-amino-7-fluoro-6-(hidroximetil)-1H-indazol-4-il]fenil}-N'-(3-fluorofenil)urea

60 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 5A por N-(3-fluorofenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea en el Ejemplo 152C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4,65 (d, J = 1,02 Hz, 2H), 6,80 (td, J = 8,65, 2,71 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 5,76 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,38 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,51 (dt, J = 11,87, 2,20 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 12,13 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 410 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 157N-(4-{3-amino-6-[(dietilamino)metil]-7-fluoro-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea5 Ejemplo 157A4-[(dietilamino)metil]-2,3-difluoro-6-yodobenzonitrilo

10 Una solución a 0 °C del Ejemplo 152A (350 mg, 1,18 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con trietilamina (0,25 ml, 1,78 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,1 ml, 1,3 mmol), se agitó a 0 °C durante 1 hora, se trató con dietilamina (0,245 ml, 2,37 mmol), y durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre NaOH 1 N y diclorometano y el extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 3:1 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 0,263 g del producto deseado. MS (ESI(+)) 351 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 157B6-[(dietilamino)metil]-7-fluoro-4-yodo-1H-indazol-3-amina

20 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-fluoro-6-yodobenzonitrilo por el Ejemplo 157A en el Ejemplo 1A. MS (ESI(+)) 363 (M+H)⁺.

Ejemplo 157C25 N-(4-{3-amino-6-[(dietilamino)metil]-7-fluoro-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

30 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 152B por el Ejemplo 157B en el Ejemplo 152C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (t, J = 7,29 Hz, 6H), 2,28 (s, 3H), 3,18 (m, 4H), 4,48 (d, J = 4,75 Hz, 2H), 6,82 (ddd, J = 7,71, 5,17, 2,03 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 5,76 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 11,36, 8,31 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,99 (dd, J = 7,97, 1,87 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,36 (s a, 1H); MS (ESI(+)) 477 (M+H)⁺.

Ejemplo 15835 N-(4-{3-amino-6-[(dietilamino)metil]-7-fluoro-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

40 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 152B y el Ejemplo 5A por el Ejemplo 157B y el Ejemplo 98A, respectivamente, en el Ejemplo 152C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (t, J = 7,29 Hz, 6H), 3,18 (m, 4H), 4,48 (d, J = 4,75 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 5,76 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,53 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,65 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,06 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,34 (s a, 1H); MS (ESI(+)) m/e 515 (M+H)⁺.

Ejemplo 15945 N-(4-{3-amino-6-[(dietilamino)metil]-7-fluoro-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-clorofenil)urea

50 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 152B y el Ejemplo 5A por el Ejemplo 157B y N-(3-clorofenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea, respectivamente, en el Ejemplo 152C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (t, J = 7,29 Hz, 6H), 3,19 (m, 4H), 4,48 (d, J = 4,75 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 5,76 Hz, 1H), 7,03 (dt, J = 6,44, 2,20 Hz, 1H), 7,27-7,37(m, 2H), 7,44 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,75 (m, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,32 (s a, 1H); MS (ESI(+)) m/e 481 (M+H)⁺.

Ejemplo 16055 N-(4-{3-amino-6-[(dietilamino)metil]-7-fluoro-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-metilfenil)urea

60 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 152B y el Ejemplo 5A por el Ejemplo 157B y el Ejemplo 1B, respectivamente, en el Ejemplo 152C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (t, J = 7,12 Hz, 6H), 2,29 (s, 3H), 3,18 (m, 4H), 4,48 (d, J = 4,75 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 7,12 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 5,76 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,74 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,34 (s a, 1H); MS (ESI(+)) m/e 461 (M+H)⁺.

Ejemplo 16165 N-(4-{3-amino-7-[(3-piridiniloxi)metil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

Ejemplo 161A4-yodo-7-[(3-piridiniloxi)metil]-1H-indazol-3-amina

5 El producto deseado se preparó sustituyendo morfolina por 3-piridinol en los Ejemplos 15E-F.

Ejemplo 151BN-(4-{3-amino-7-[(3-piridiniloxi)metil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

10 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 152B y el Ejemplo 5A por el Ejemplo 161A y el Ejemplo 98A, respectivamente, en el Ejemplo 152C y después purificando el producto resultante por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 5-8%/diclorometano. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 4,38 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 7,32 (d, J = 7,17 Hz, 1H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,52 (dd, J = 15,59,7,80 Hz, 2H), 7,58-7,64 (m, 4H), 8,04 (s, 1H), 8,19 (d, J = 4,68 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 11,92 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 519 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 162

20 N-(4-{3-amino-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

Ejemplo 162A2-(4-yodo-1H-indazol-3-il)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona

25 Una mezcla del Ejemplo 1A (1,09 g) y anhídrido ftálico (0,75 g) en dioxano (15 ml) se agitó durante una noche a 120 °C y se concentró. El residuo se trituró en éter dietílico (15 ml) para proporcionar 0,51 g del producto deseado. MS (ESI(+)) m/e 388 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 1628

2-(4-yodo-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-il)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona

35 Una mezcla del Ejemplo 162A (100 mg), 4-(2-cloroetil)morfolina (48 mg), y Na₂CO₃ (82 mg) en DMF (5 ml) se calentó durante una noche a 80 °C, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre HCl 1 N y acetato de etilo. La capa acuosa se basificó con KOH 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 45 mg del producto deseado. MS (ESI(+)) m/e 503 (M+H)⁺.

Ejemplo 162C

40 4-yodo-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-amina

Una mezcla de hidrazina hidrato (0,058 ml) y Ejemplo 162B (120 mg, 0,24 mmol) en etanol (5 ml) se agitó a 0 °C durante 3 horas y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 5-8%/diclorometano para proporcionar 95 mg del producto deseado.

45

Ejemplo 162DN-(4-{3-amino-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

50 El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 152B por el Ejemplo 162C en el Ejemplo 152C. MS (ESI(+)) m/e 489 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 3H), 2,45 (d, J = 4,07 Hz, 4H), 2,68 (t, J = 6,61 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 4,05 Hz, 4H), 4,26 (t, J = 6,44 Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 6,78-6,83 (d, J = 6,78 Hz, 2H), 7,11 (dd, J = 11,36, 8,31 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 8,48 Hz, 1H), 7,36-7,41 (m, 3H), 7,59 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,01 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,21 (s, 1H).

55

Ejemplo 163N-(4-{3-amino-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea

60 El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 15F por el Ejemplo 162C en los Ejemplos 15G-H. MS (ESI(+)) m/e 475 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,58 (t, J = 5,77 Hz, 2H), 3,32-3,83 (m a, 8H), 4,55 (t, J = 6,24 Hz, 2H), 6,79 (td, J = 8,42,1,87 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 6,55 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,26,1,09 Hz, 1H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,38-7,42 (m, J = 8,11, 8,11 Hz, 3H), 7,48 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (dt, J = 11,85,2,18 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 9,06 (s, 1H), 9,12 (s, 1H).

65

Ejemplo 164

N-(4-{3-amino-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-clorofenil)urea

El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 162C y 1-cloro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 15F y 1-fluoro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en los Ejemplos 15G-H. MS (ESI(+)) m/e 491 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,58 (t, J = 5,92 Hz, 2H), 3,38-3,92 (m a, 8H), 4,55 (t, J = 6,39 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 6,86 Hz, 1H), 7,02-7,04 (m, 1H), 7,31-7,32 (m, 2H), 7,38-7,41 (m, J = 7,95, 7,95 Hz, 3H), 7,48 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,11 (s, 1H).

Ejemplo 165N-(4-{3-amino-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 162C y 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno por el Ejemplo 15F y 1-fluoro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en los Ejemplos 15G-H. MS (ESI(+)) m/e 525 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,32-3,83 (m a, 8H), 3,58 (t, J = 5,77 Hz, 2H), 4,55 (t, J = 6,39 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 7,17 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,39-7,42 (m, 3H), 7,48 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,95 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 8,05 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,29 (s, 1H).

Ejemplo 166N-(4-{3-amino-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 15F y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 162C y 1-isocianato-3-metilbenceno, respectivamente, en los Ejemplos 15G-H. MS (ESI(+)) m/e 471 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H), 3,58 (t, J = 5,77 Hz, 2H), 3,39-3,88 (m a, 8H), 4,55 (t, J = 6,39 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 7,49 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 6,86 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,37-7,41 (m, 3H), 7,48 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,93 (s, 1H).

Ejemplo 167-I y 167-IIN-(4-{3-amino-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea y N-[4-(3-amino-4-bromo-1H-indazol-6-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)ureaEjemplo 167A2,4-dibromo-6-fluorobenzonitrilo

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15A por ácido 2,4-dibromo-6-fluorobenzoico (preparado como se describe en Tetrahedron Lett. 1996, 37, 6551-6554) en los Ejemplos 15B y 15C.

Ejemplo 167B4,6-dibromo-1H-indazol-3-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-fluoro-6-yodobenzonitrilo por el Ejemplo 167A en el Ejemplo 1A. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 11,99 (1H, s a), 7,48 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,24 (1H, s), 5,22 (1H, d, J = 8,0 Hz).

Ejemplo 167-I y 167-IIN-(4-{3-amino-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea y N-[4-(3-amino-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-metilfenil)urea

Una mezcla del Ejemplo 167B (0,060 g, 0,021 mmol), Ejemplo 1B (0,073 g, 0,21 mmol), Na₂CO₃ (0,052 g, 0,49 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,014 g, 0,012 mmol) en 2:1 de DME/agua (1,2 ml) se calentó a 85 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. La reacción se trató con más cantidad de Pd(PPh₃)₄ (0,028 g, 0,024 mmol), se calentó durante dos días, se trató con más cantidad de catalizador (0,028 g, 0,024 mmol), se calentó a 160°C durante 2 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y diclorometano, se enfrió y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol/diclorometano (de 2:100 a 5:100), después se purificó por HPLC preparativa con CH₃CN al 30-100%/tampón de acetato amónico 5 mM durante 9 minutos para proporcionar los productos deseados.

Ejemplo 167-I: LC/MS 434,2 (M-H), tiempo de retención de LC 3,00 min. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,508 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,454 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,407 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,325 (1H, s), 7,257 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,166 (1H, m), 6,888 (1H, s), 6,799 (1H, d, J = 7,6 Hz), 4,397 (2H, s), 2,328 (3H, s).

Ejemplo 167-II: LC/MS 434,0 (M-H), tiempo de retención de LC 2,87 min. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 11,88 (1H, s a), 8,961 (1H, s a), 8,782 (1H, s a), 7,637 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,560 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,414 (2H, d, J = 1,2 Hz), 7,352 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,319 (1H, s), 7,252 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,181-7,142 (1H, m), 6,796 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,147 (2H, d, J = 9,2 Hz), 2,285 (3H, s).

5

Ejemplo 168N-(4-{3-amino-1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

10 El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo 4-(2-cloroetil)morfolina por N-(2-cloroetil)-N,N-dimetilamina en el Ejemplo 162. MS (ESI(+)) m/e 447 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 3,54 (c, J = 5,65 Hz, 2H), 4,52 (t, J = 6,10 Hz, 2H), 6,79-6,84 (m, 1H), 6,58 (d, J = 6,10 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 11,36, 8,31 Hz, 1H), 7,37-7,42 (m, 3H), 7,50 (d, J = 7,79 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,99 (dd, J = 8,14, 2,03 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 9,24 (s, 1H).

15

Ejemplo 169N-(4-{3-amino-1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-clorofenil)urea20 Ejemplo 169A1-[2-(dimetilamino)etil]-4-yodo-1H-indazol-3-amina

25 El producto deseado se preparó sustituyendo 4-(2-cloroetil)morfolina por N-(2-cloroetil)-N,N-dimetilamina en el Ejemplo 162A-C.

Ejemplo 169BN-(4-{3-amino-1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-clorofenil)urea

30

El producto deseado se preparó como la sal bis(trifluoroacetato) sustituyendo el Ejemplo 152B (50 mg, 0,16 mmol) y Ejemplo 5A por el Ejemplo 169A y N-(3-clorofenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea, respectivamente, en el Ejemplo 152C. MS (ESI(+)) m/e 449 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,87 (s, 3H) 2,88 (s, 3H) 3,55 (c, J = 5,65 Hz, 2H) 4,52 (t, J = 6,27 Hz, 2H) 6,87 (dd, J = 6,95, 0,85 Hz, 1H) 7,01-7,05 (m, 1H) 7,30-7,32 (m, 2H) 7,38-7,42 (m, 3H) 7,50 (d, J = 8,48 Hz, 1H) 7,61 (d, J = 8,48 Hz, 2H) 7,73-7,75 (m, 1H) 9,01 (s, 1H) 9,04 (s, 1H).

35

Ejemplo 170N-[2-((3-amino-4-[4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil]amino)fenil)-1H-indazol-7-il]oxi]etil]metanosulfonamidaEjemplo 170A2-(3-ciano-2-fluoro-4-yodofenoxi)etilcarbamato de terc-butilo

45

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(4-morfolinil)etanol por 2-hidroxietilcarbamato de terc-butilo en el Ejemplo 75A. F_r = 0,8 (1:1 de acetato de etilo/hexanos).

Ejemplo 170B

50

N-[2-(3-ciano-2-fluoro-4-yodofenoxi)etil]metanosulfonamida

Una mezcla del Ejemplo 170A (317 mg, 0,78 mmol) en TFA (1 ml) y CH₂Cl₂ (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se concentró. El residuo se repartió entre NaHCO₃ saturado y diclorometano. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El concentrado se disolvió en piridina (5 ml), se trató con cloruro de metanosulfonilo (0,07 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, se concentró y se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 N. El extracto orgánico se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el producto deseado. MS (ESI) m/e 383 (M-H)-
Ejemplo 170C

55

N-[2-((3-amino-4-yodo-1H-indazol-7-il)oxi)etil]metanosulfonamida

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-fluoro-6-yodobenzonitrilo por el Ejemplo 170B en el Ejemplo 1A.

65 Ejemplo 170D

N-[2-({3-amino-4-[4-({(2-fluoro-5-metilfenil)amino}carbonil)amino}fenil]-1H-indazol-7-il}oxi)etil]metanosulfonamida

El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 152B por el Ejemplo 170C en el Ejemplo 152C. MS (APCI(+)) m/e 513 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 3H) 2,99 (s, 3H) 3,43 (c, J = 5,76 Hz, 2H) 4,22 (t, J = 5,42 Hz, 2H) 4,35 (s, 2H) 6,70 (d, J = 7,46 Hz, 1H) 6,80 (d, J = 7,80 Hz, 1H) 6,80-6,83 (m, 1H) 7,08-7,19 (m, 2H) 7,37 (d, J = 8,81 Hz, 2H) 7,56 (d, J = 8,81 Hz, 2H) 8,01 (dd, J = 7,97, 1,86 Hz, 1H) 8,52 (d, J = 2,37 Hz, 1H) 9,17 (s, 1H) 11,77 (s, 1H).

Ejemplo 1714-(1H-indol-5-il)-1H-indazol-3-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)amilina y el Ejemplo 15F por ácido 5-indolilborónico y el Ejemplo 1A, respectivamente, en el Ejemplo 15G. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,28 (s, 2H), 6,50 (ddd, J = 3,05, 2,03, 0,68 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 6,27, 1,53 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,14, 1,70 Hz, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 11,23 (s, 1H), 11,63 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 249 (M+H)⁺.

Ejemplo 172N-[4-[3-amino-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il]fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)ureaEjemplos 172A y 172B2-[4-yodo-2-(2-metoxietil)-2H-indazol-3-il]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona y 2-[4-yodo-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-3-il]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona

Una mezcla del Ejemplo 162A (1,2 g, 3,1 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (0,35 ml, 3,7 mmol) y K₂CO₃ (857 mg, 6,2 mmol) en DMF (15 ml) se agitó durante una noche a ta y después se concentró a sequedad. El residuo se repartió entre EtOAc y H₂O. El extracto se secó (Na₂SO₄), se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 2%/CH₂Cl₂. El producto se obtuvo como una mezcla de los Ejemplos 172A y 172B (3:1).

Ejemplo 172C y 172D4-yodo-1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-3-amina y 4-yodo-2-(2-metoxietil)-1H-indazol-3-amina

Una mezcla de los isómeros 172A y 172B (970 mg, 2,2 mmol) se disolvió en EtOH (10 ml), y la solución se enfrió a 0 °C, se trató gota a gota con hidrazina monohidrato (0,58 ml), y después se agitó durante 3 h a ta. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 0-4%/CH₂Cl₂. Se obtuvo una mezcla de los isómeros 172C y 172D. MS (ESI(+)) m/e 317,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 172E y 172F4-(4-aminofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-3-amina y 4-(4-aminofenil)-2-(2-metoxietil)-1H-indazol-3-amina

Una mezcla de los Ejemplos 172E y 172F se preparó sustituyendo el Ejemplo 15F por una mezcla de los Ejemplos 172C y 172D en el Ejemplo 15G. MS (ESI(+)) m/e 283,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 172GN-[4-[3-amino-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il]fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 15G por una mezcla de los Ejemplos 172E y 172F y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno en el Ejemplo 15H. Además, se usó DMF en lugar de CH₂Cl₂. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa como en el ejemplo 3 para proporcionar el producto deseado en forma de la sal trifluoroacetato. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 3,21 (s, 3 H) 3,69 (t, J = 5,4 Hz, 2 H) 4,32 (t, J = 5,4 Hz, 2 H) 6,79-6,84 (m, 2 H) 7,12 (dd, J = 11,4, 8,3 Hz, 1 H) 7,31 (dd, J = 8,5, 6,8 Hz, 1 H) 7,38-7,43 (m, 3 H) 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,01 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1 H) 8,54 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 9,21 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 434,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 174N-(4-[3-amino-7-[2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)etoxi]-1H-indazol-4-il]fenil)-N'-(3,5-dimetilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 145A y

1-isocianato-3,5-dimetilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. El producto se purificó por HPLC preparativa como en el ejemplo 3. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,27 (s, 6 H) 2,24 (s, 6 H) 2,81 (s, 3 H) 3,83 (t, J = 6,4 Hz, 2 H) 4,35 (t, J = 6,4 Hz, 2 H) 6,62 (s, 1 H) 6,68 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,83 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,09 (s, 2 H) 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 8,54 (s, 1 H) 8,74 (s, 1 H) 11,75-11,85 (s a, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 556,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 175

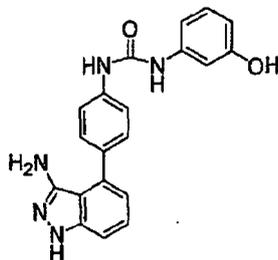
N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)-2,6-dimetilfenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo 4-bromo-2-etilnilina por 4-bromo-2,6-dimetilnilina en los Ejemplos 149A-C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 2,30 (s, 6 H) 6,77-6,80 (m, 1 H) 6,87 (dd, J = 5,8, 2,4 Hz, 1 H) 7,10 (dd, J = 11,5, 8,5 Hz, 1 H) 7,20 (s, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 7,35 (d, J=3,4 Hz, 1 H) 7,95 (d, J = 6,8 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,54-8,65 (s a, 1 H) 11,99-12,20 (s a, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 404,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 176

N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)-2,6-dimetilfenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno y 4-bromo-2-etilnilina por 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno y 4-bromo-2,6-dimetilnilina, respectivamente, en los Ejemplos 149A-C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,30 (s, 6 H) 6,84 (dd, J = 5,3, 2,5 Hz, 1 H) 7,21 (s, 2 H) 7,27-7,32 (m, 3 H) 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 9,17 (s, 1 H) 11,88-11,99 (m, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 440,2 (M+H)⁺.



Ejemplo 177

N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-hidroxifenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno y 4-bromo-2-etilnilina por 4-yodo-1-isocianatobenceno y 3-hidroxianilina, respectivamente, en los Ejemplos 149A-C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 6,38 (ddd, J = 8,1, 2,3, 0,9 Hz, 1 H) 6,82 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,9 Hz, 1 H) 6,86 (dd, J = 6,4, 1,7 Hz, 1 H) 7,03-7,08 (m, 2 H) 7,29-7,35 (m, 2 H) 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 8,65 (s, 1 H) 8,80 (s, 1 H) 9,12-9,53 (s a, 1 H) 11,80-12,39 (s a, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 360,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 178

N-[2-({3-amino-4-[4-({(3-metilfenil)amino]carbonil)amino]fenil}-1H-indazol-7-il}oxi)etil]metanosulfonamida

Ejemplo 178A

N-(2-{{3-amino-4-(4-aminofenil)-1H-indazol-7-il}oxi)etil}metanosulfonamida

El producto deseado se preparó sustituyendo los Ejemplos 1A y 1B por el Ejemplo 170C y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina, respectivamente, en el Ejemplo 1C.

Ejemplo 178B

N-[2-({3-amino-4-[4-({(3-metilfenil)amino]carbonil)amino]fenil}-1H-indazol-7-il}oxi)etil]metanosulfonamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 178A y 1-isocianato-3-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 3,44 (c, J = 5,8 Hz, 2 H) 4,23 (t, J = 5,4 Hz, 2 H) 6,73 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,80 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,84 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,12-7,19 (m, 2 H) 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,56 (d, J

= 8,5 Hz, 2 H) 8,63 (s, 1 H) 8,77 (s, 1 H), 11,91-12,07 (s a, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 495,1 (M+M)⁺.

Ejemplo 179

5 N-[2-[(3-amino-4-[4-[(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino)carbonil]amino]fenil]-1H-indazol-7-il]oxi]etil]metanosulfonamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 178A y 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,99 (s, 3 H) 3,44 (c, J = 6,1 Hz, 2 H) 4,22 (t, J = 5,4 Hz, 2 H) 6,72 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,82 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,17 (t, J = 6,1 Hz, 1 H) 7,38-7,42 (m, 3 H) 7,48-7,54 (m, 1 H) 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 8,65 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1 H) 8,94 (d, J = 3,1 Hz, 1 H) 9,29 (s, 1 H) 11,87 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 567,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 180

15 N-[2-[(3-amino-4-[(3-clorofenil)amino]carbonil]amino]fenil]-1H-indazol-7-il]oxi]etil]metanosulfonamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 178A y 1-cloro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,99 (s, 3 H) 3,43 (c, J = 5,8 Hz, 2 H) 4,22 (t, J = 5,4 Hz, 2 H) 6,71 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,81 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,03 (dt, J = 6,7, 2,3 Hz, 1 H) 7,15-7,19 (m, 1 H) 7,27-7,32 (m, 2 H) 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,73 (t, J = 1,9 Hz, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 8,93 (s, 1 H) 11,84 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 515,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 181

25 N-[2-[(3-amino-4-[4-[(3-trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenil]-1H-indazol-7-il]oxi]etil]metanosulfonamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 178A y 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,99 (s, 3 H) 3,43 (c, J = 5,8 Hz, 2 H) 4,22 (t, J = 5,4 Hz, 2 H) 6,71 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 6,81 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,17 (t, J = 5,8 Hz, 1 H) 7,30-7,34 (m, 1 H) 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,50-7,61 (m, 4 H) 8,04 (t, J = 2,2 Hz, 1 H) 8,91 (s, 1 H) 9,09 (s, 1 H) 11,82 (s, 1 H) MS (ESI(-)) m/e 547,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 182

35 N-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

Ejemplo 182A

40 6-broma-1H-indazol-3-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-fluoro-6-yodobenzonitrilo por 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo en el Ejemplo 1A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 5,44 (s, 2 H) 7,02 (dd, J = 8,48, 1,70 Hz, 1 H) 7,41 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) 7,63 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 11,49 (s, 1 H).

Ejemplo 182C

N'-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)fenil]-N-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo 1A y 5A por el Ejemplo 182A y 1B, respectivamente, en el Ejemplo 5B. MS (ESI(+)) Q1MS m/z 358 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 5,34 (s, 2 H) 6,79 (d, J = 7,32 Hz, 1 H) 7,15-7,20 (m, 2 H) 7,25 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,55 (d, J = 8,85 Hz, 2 H) 7,62 (m, 2 H) 7,72 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 8,75 (s, 1 H) 8,89 (s, 1 H) 11,38 (s, 1 H)

Ejemplo 183

3-amino-N-(3-metilfenil)-6-[4-[(3-metilfenil)amino]carbonil]amino]fenil]-1H-indazol-1-carboxamida

Ejemplo 183A

60 6-(4-aminofenil)-1H-indazol-3-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 182A y el Ejemplo 5A por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina en el Ejemplo 5B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 5,19 (s, 2 H) 5,27 (s, 2 H) 6,64 (d, J = 8,48 Hz, 2 H) 7,10 (dd, J = 8,48, 1,36 Hz, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,37 (d, J = 8,48 Hz, 2 H) 7,64 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 11,25 (s, 1 H).

Ejemplo 183B3-amino-N-(3-metilfenil)-6-[4-({[(3-metilfenil)amino]carbonil}amino)fenil]-1H-indazol-1-carboxamida

5 El producto deseado se preparó sustituyendo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el ejemplo 183A y 1-isocianato-3-metilbenceno, respectivamente en el ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 6,37 (s, 2 H) 6,80 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 6,9 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,17 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,22 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,46-7,50 (m, 1 H) 7,55-7,61 (m, 4 H) 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 8,39 (d, J = 0,7 Hz, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 9,37 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 490,0 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 184N-[3-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea15 Ejemplo 184AN-(3-metilfenil)-N'-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea

20 El producto deseado se preparó sustituyendo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina por 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina en el Ejemplo 1B. MS (ESI(+)) m/e 352,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 184BN-[3-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

25

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 5A por el Ejemplo 184A en el Ejemplo 5B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 6,78-6,83 (m, 2 H) 7,05-7,09 (m, 1 H) 7,15 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,28-7,31 (m, 3H) 7,38-7,43 (m, 2 H) 7,63 (s, 1 H) 8,63 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H) 11,74 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 358,1 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 185N-[4-(3-amino-7-metil-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea35 Ejemplo 185A4-yodo-7-metil-1H-indazol-3-amina

40 El compuesto deseado se preparó sustituyendo 2-fluoro-6-yodobenzonitrilo por el Ejemplo 15C en el Ejemplo 1A. MS (ESI(+)) m/e 273,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 185B4-(4-aminofenil)-7-metil-1H-indazol-3-amina

45

El producto deseado se preparó sustituyendo los Ejemplos 1A y 1B por el Ejemplo 185A y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina, respectivamente, en el Ejemplo 1C. MS (ESI(+)) m/e 239,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 185C

50

N-[4-(3-amino-7-metil-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

55 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 185B y 1-isocianato-3-metilbenceno por el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. Además, se usó DMF en lugar de CH₂Cl₂. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 6,70 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 6,80 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,05 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1 H) 7,16 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,63 (s, 1 H) 8,77 (s, 1 H) 11,75 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 371,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 18660 N-[4-(3-amino-7-metil-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-clorofenil)urea

65 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 185B y 1-cloro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. Además, se usó DMF en lugar de CH₂Cl₂. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,45 (s, 3 H) 6,80 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,00-7,06 (m, 1 H) 7,15 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1 H) 7,28-7,32 (m, 2 H) 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,73-7,75 (m, 1 H) 8,98 (s, 1 H) 9,01 (s, 1 H) 12,01-12,46 (s a, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 382,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 187N-[4-(3-amino-7-metil-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

- 5 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 185B y 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno por el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. Además, se usó DMF en lugar de CH₂Cl₂. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,43 (s, 3 H) 6,73 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,08 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,53 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,58-7,61 (m, 3 H) 8,04 (s, 1 H) 8,94 (s, 1 H) 9,1 (s, 1 H) 11,87 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 426,0 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 188N-[4-(3-amino-7-metil-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

- 15 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 185B y 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. Además, se usó DMF en lugar de CH₂Cl₂. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,43 (s, 3 H) 6,71 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,06 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,38-7,43 (m, 3 H) 7,48-7,55 (m, 1 H) 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,65 (dd, J = 7,3, 2,2 Hz, 1 H) 8,95 (d, J = 2,7 Hz, 1 H) 9,30 (s, 1 H) 11,78 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 444,1 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 189N-[4-(3-amino-7-metil-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-bromofenil)urea

- 25 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 185B y 1-bromo-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. Además, se usó DMF en lugar de CH₂Cl₂. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,44 (s, 3 H) 6,76 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,11 (dd, J = 7,3, 0,9 Hz, 1 H) 7,16 (ddd, J = 7,8, 2,0, 1,0 Hz, 1 H) 7,25 (t, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,33 (ddd, J = 8,1, 2,0, 1,0 Hz, 1 H) 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,88 (t, J = 1,9 Hz, 1 H) 8,94 (s, 1 H) 8,97 (s, 1 H) 12,06 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 463,0, 438,0 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 190N-[4-(3-amino-7-metil-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-fluorofenil)urea

- 35 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G por el Ejemplo 185B en el Ejemplo 15H. Además, se usó DMF en lugar de CH₂Cl₂. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,45 (s, 3 H) 6,76-6,82 (m, 2 H) 7,13-7,17 (m, 2 H) 7,32 (td, J = 8,5, 6,8 Hz, 1 H) 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,52 (dt, J = 12,1, 2,3 Hz, 1 H) 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,96 (s, 1 H) 9,03 (s, 1 H) 12,08-12,44 (s a, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 376,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 191N-[4-(3-amino-7-metil-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

- 45 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 185B y 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. Además, se usó DMF en lugar de CH₂Cl₂. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 2,45 (s, 3 H) 6,78 (d, J = 6,8 Hz, 1 H) 6,79-6,84 (m, 1 H) 7,08-7,15 (m, 2 H) 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 8,01 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1 H) 8,53 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 9,21 (s, 1 H) 12,00-12,33 (s a, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 390,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 192N-[4-(3-amino-7-metil-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-cianofenil)urea

- 55 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 185B y 3-isocianatobenzonitrilo, respectivamente, en el Ejemplo 15H. Además, se usó DMF en lugar de CH₂Cl₂. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,44 (s, 3 H) 6,77 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,12 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1 H) 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,43 (dt, J = 7,8, 1,4 Hz, 1 H) 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,70 (ddd, J = 8,3, 2,2, 1,0 Hz, 1 H) 8,01 (t, J = 1,7 Hz, 1 H) 9,05 (s, 1 H) 9,14 (s, 1 H) 11,98-12,22 (s a, 1 H) MS m/e (ESI(+)) 383,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 193N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

- 65 El producto deseado se preparó sustituyendo 4-bromo-2-etilanilina por 4-bromo-2-(trifluorometoxi)anilina en los Ejemplos 149A-C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 6,82-6,91 (m, 2 H) 7,14 (dd, J = 11,5, 8,1 Hz, 1

H) 7,32 (d, J = 1,0 Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,47-7,52 (m, 2 H) 8,03 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1 H) 8,42 (d, J = 8,8 Hz, 1 H) 9,03 (s, 1 H) 9,24 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 11,83-12,13 (s a, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 460,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 194

5

N-[5-(3-amino-1H-indazol-4-il)piridin-2-il]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

Ejemplo 194A

10 N-(5-bromopiridin-2-il)-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por 2-amino-5-bromopiridina y 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 324,0 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 194B

N-[5-(3-amino-1H-indazol-4-il)piridin-2-il]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

20 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 44A por el Ejemplo 194A en el Ejemplo 44B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 6,83-6,92 (m, 2 H) 7,15 (dd, J = 11,2, 8,5 Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1 H) 7,90 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1 H) 8,07 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1 H) 8,38 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 9,95 (s, 1 H) 10,88 (s, 1 H) 12,02 (s, 1 H) MS (ESI(+))m/e 377,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 195

N-[4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

Ejemplo 195A

30

7-fluoro-4-yodo-1H-indazol-3-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-fluoro-6-yodobenzonitrilo por el Ejemplo 26A en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 195B

N-[4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

40 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 195A y el Ejemplo 5A por N-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea en el Ejemplo 5B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 6,74 (dd, J = 7,8, 4,1 Hz, 1 H) 7,13 (dd, J = 11,5, 7,8 Hz, 1 H) 7,37-7,43 (m, 3 H) 7,51 (dd, J = 10,9, 8,5 Hz, 1 H) 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,64 (dd, J = 7,3, 2,2 Hz, 1 H) 8,96 (d, J = 3,1 Hz, 1 H) 9,32 (s, 1 H) 12,25 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 448,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 196

N-[4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(4-fluorofenil)urea

50 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 195A y el Ejemplo 5A por N-(4-fluorofenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea en el Ejemplo 5B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 6,74 (dd, J = 7,8, 4,1 Hz, 1 H) 7,11 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1 H) 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,49 (dd, J = 9,3, 4,9 Hz, 2 H) 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,77 (s, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 12,29 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 380,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 197

N-[4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluorofenil)urea

60 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 195A y el Ejemplo 5A por N-(2-fluorofenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea en el Ejemplo 5B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 6,98-7,06 (m, 1 H) 7,14 (dd, J = 11,2, 7,8 Hz, 1 H) 7,16 (dt, J = 7,5, 1,4 Hz, 1 H) 7,25 (ddd, J = 11,5, 8,1, 1,4 Hz, 1 H) 7,33-7,38 (m, 1 H) 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,17 (td, J = 8,3, 1,7 Hz, 1 H) 8,61 (d, J = 2,7 Hz, 1 H) 9,23 (s, 1 H) 11,99-12,62 (s a, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 380,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 198

65

N-[4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-fluoro-4-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 195A y el Ejemplo 5A por N-(3-fluoro-4-metilfenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea en el Ejemplo 5B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,17 (d, J = 1,4 Hz, 3 H) 6,73 (dd, J = 7,8, 4,1 Hz, 1 H) 7,05 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1 H) 7,13 (dd, J = 11,2, 7,8 Hz, 1 H) 7,17 (t, J = 8,7 Hz, 1 H) 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,45 (dd, J = 12,5, 2,0 Hz, 1 H) 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,84 (s, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 12,11-12,41 (s a, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 394,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 199

N-[4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-fenilurea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 195A y el Ejemplo 5A por N-fenil-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea en el Ejemplo 5B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 6,74 (dd, J = 7,8, 4,4 Hz, 1 H) 6,98 (t, J = 7,3 Hz, 1 H) 7,13 (dd, J = 11,2, 7,8 Hz, 1 H) 7,26-7,32 (m, 2 H) 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,46-7,49 (m, 2 H) 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,74 (s, 1 H) 8,84 (s, 1 H) 11,99-12,59 (s a, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 362,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 200

N-[2-((3-amino-4-4-((3-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenil]-1H-indazol-7-il}oxi)etil]-1,1,1-trifluorometanosulfonamida

Ejemplo 200A

N-[2-[(3-amino-4-yodo-1H-indazol-7-oxi)etil]-1,1,1-trifluorometanosulfonamida

El producto deseado se preparó sustituyendo cloruro de metanosulfonilo por trifluorometanosulfónico anhídrido en el Ejemplo 170B.

Ejemplo 200B

N-[2-((3-amino-4-4-(((3-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1H-indazol-7-il}oxi)etil]-1,1,1-trifluorometanosulfonamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y el Ejemplo 5A por el Ejemplo 200A y el Ejemplo 1B, respectivamente, en el Ejemplo 5B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 3,65 (c, J = 6,1 Hz, 2 H) 4,24 (t, J = 5,3 Hz, 2 H) 6,73 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,80 (d, J = 6,8 Hz, 1 H) 6,85 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,16 (t, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,63 (s, 1 H) 8,78 (s, 1 H) 9,52 (t, J = 5,6 Hz, 1 H) 11,83 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 549,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 201

N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)-2-fluorofenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno en los Ejemplos 44A-B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 6,80-6,87 (m, 2 H) 7,13 (dd, J = 11,4, 8,3 Hz, 1 H) 7,26-7,40 (m, 4 H) 8,04 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1 H) 8,32 (t, J = 8,5 Hz, 1 H) 9,04 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 9,16 (d, J = 2,7 Hz, 1 H) 11,90 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 394,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 202

N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 5A por N-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea en el Ejemplo 5B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 6,83 (dd, J = 5,8, 2,3 Hz, 1 H) 7,27-7,34 (m, 2 H) 7,40-7,48 (m, 3 H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,63-7,69 (m, 1 H) 8,03 (dd, J = 6,4, 2,7 Hz, 1 H) 8,99 (s, 1 H) 9,13 (s, 1 H) 11,94 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 430,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 203

N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 5A por N-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea en el Ejemplo 5B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 6,85 (dd, J = 5,8, 2,0 Hz, 1 H) 7,29-7,39 (m, 4 H) 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,45-8,50 (m, 1 H) 8,90 (d, J = 2,7 Hz, 1 H) 9,31 (s, 1 H) 12,01 (m, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 430,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 204N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(4-bromo-2-fluorofenil)urea

- 5 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 5A por N-(4-bromo-2-fluorofenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea en el Ejemplo 5B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 6,83 (dd, J = 5,8, 2,0 Hz, 1 H) 7,30 (d, J = 0,7 Hz, 1 H) 7,31 (dd, J = 13,2, 8,1 Hz, 1 H) 7,37 (ddd, J = 8,8, 2,0, 1,4 Hz, 1 H) 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,56-7,61 (m, 3 H) 8,16 (t, J = 8,8 Hz, 1 H) 8,71 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 9,25 (s, 1 H) 11,97 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 440,0, 440,9 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 205N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(5-fluoro-2-metilfenil)urea

- 15 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 5A por N-(5-fluoro-2-metilfenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea en el Ejemplo 5B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 6,76 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1 H) 6,87 (dd, J = 6,1, 1,7 Hz, 1 H) 7,16-7,24 (m, 1 H) 7,30-7,38 (m, 2 H) 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,87 (dd, J = 12,2, 2,7 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 9,34 (s, 1 H) 11,94-12,25 (s a, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 376,1 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 206N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(4-fluoro-3-metilfenil)urea

- 25 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 5A por N-(4-fluoro-3-metilfenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea en el Ejemplo 5B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,22 (d, J = 1,7 Hz, 3 H) 6,84 (dd, J = 6,1, 1,7 Hz, 1 H) 7,06 (t, J = 9,2 Hz, 1 H) 7,25-7,34 (m, 3 H) 7,37-7,41 (m, 3 H) 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,69 (s, 1 H) 8,84 (s, 1 H) 11,86-12,20 (s a, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 376,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 207N-[4-[3-amino-7-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-1H-indazol-4-il]fenil]-N'-fenilureaEjemplo 207A

35

2-fluoro-6-yodo-3-(3-morfolin-4-ilpropoxi)benzonitrilo

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(4-morfolinil)etanol por 3-(4-morfolinil)-propan-1-ol en el Ejemplo 75A. MS (ESI(+)) m/e 391 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 207B4-(4-aminofenil)-7-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-1H-indazol-3-amina

- 45 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15E por el Ejemplo 207A en los Ejemplos 15F-G.

Ejemplo 207CN-[4-[3-amino-7-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-1H-indazol-4-il]fenil]-N'-fenilurea

50

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 207B e isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,18-2,23 (m, 2 H) 3,08-3,20 (m, 4 H) 3,51-3,53 (m, 2 H) 3,65-3,70 (m, 2 H) 4,02-4,05 (m, 2 H) 4,24 (t, J = 5,9 Hz, 2 H) 6,72 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,82 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,98 (t, J = 7,3 Hz, 1 H) 7,27-7,31 (m, 2 H) 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2 H) 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 2 H) 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2 H) 8,76 (s, 1 H) 8,84 (s, 1 H) 9,68 (s, 1 H) 11,86 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 487,2 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 208

- 60 N-[4-[3-amino-7-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-1H-indazol-4-il]fenil]-N'-(3-fluorofenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G por el Ejemplo 207 en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,18-2,23 (m, 2 H) 3,08-3,18 (m, 4 H) 3,51-3,53 (m, 2 H) 3,65-3,70 (m, 2 H) 4,02-4,05 (m, 2 H) 4,23 (t, J = 5,8 Hz, 2 H) 6,72 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,78 (dt, J = 8,1, 2,5 Hz, 1 H) 6,82 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,15 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1 H) 7,31 (dd, J = 15,3, 8,4 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 7,52 (dt, J = 11,9, 2,2 Hz, 1 H) 7,57 (d, J

65

= 8,7 Hz, 2 H) 8,96 (s, 1 H) 9,06 (s, 1 H) 9,71 (s, 1 H) 11,86 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 505,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 209

5 N-{4-[3-amino-7-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-1H-indazol-4-il]fenil}-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 207B y 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,19-2,24 (m, 2 H) 2,28 (s, 3 H) 3,08-3,18 (m, 2 H) 3,42-3,45 (m, 2 H) 3,50-3,55 (m, 2 H) 3,68-3,72 (m, 2 H) 4,03-4,08 (m, 2 H) 4,24 (t, J = 5,8 Hz, 2 H) 6,75 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,80-6,84 (m, 1 H) 6,84 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,11 (dd, J = 11,2, 8,4 Hz, 1 H) 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2 H) 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2 H) 7,99 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1 H) 8,56 (d, J = 2,5 Hz, 1 H) 9,24 (s, 1 H) 9,76-10,28 (s a, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 519,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 210

15 N-{4-[3-amino-7-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-1H-indazol-4-il]fenil}-N'-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 207B y 1-isocianato-3-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,19-2,23 (m, 2 H) 2,29 (s, 3 H) 3,08-3,17 (m, 2 H) 3,43-3,51 (m, 4 H) 3,66-3,70 (m, 2 H) 4,02-4,05 (m, 2 H) 4,24 (t, J = 5,8 Hz, 2 H) 6,72 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 6,82 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,16 (t, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2 H) 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2 H) 8,70 (s, 1 H) 8,84 (s, 1 H) 9,72 (s, 1 H) 11,88 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 501,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 211

25 N-{4-[3-amino-7-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-1H-indazol-4-il]fenil}-N'-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 207B y 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,18-2,24 (m, 2 H) 3,08-3,18 (m, 2 H) 3,42-3,45 (m, 2 H) 3,51-3,57 (m, 2 H) 3,65-3,71 (m, 2 H) 4,02-4,05 (m, 2 H) 4,24 (t, J = 5,8 Hz, 2 H) 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 6,83 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,37-7,41 (m, 3 H) 7,49-7,53 (m, 1 H) 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 8,64 (dd, J = 7,3, 2,0 Hz, 1 H) 8,96 (d, J = 2,8 Hz, 1 H) 9,32 (s, 1 H) 9,77 (s, 1 H) 11,92 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 573,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 212

40 N-{4-[3-amino-7-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-1H-indazol-4-il]fenil}-N'-(3-clorofenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 207B y 1-cloro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,18-2,23 (m, 2 H) 3,08-3,18 (m, 4 H) 3,66-3,70 (m, 4 H) 4,02-4,05 (m, 2 H) 4,24 (t, J = 5,8 Hz, 2 H) 6,73 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,82 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,01-7,03 (m, 1 H) 7,29-7,33 (m, 2 H) 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2 H) 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 7,74 (s, 1 H) 9,00 (s, 1 H) 9,07 (s, 1 H) 9,74 (s, 1 H) 11,89 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 521,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 213

50 N-{4-[3-amino-7-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-1H-indazol-4-il]fenil}-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 207B y 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,18-2,24 (m, 2 H) 3,08-3,19 (m, 4 H) 3,42-3,44 (m, 2 H) 3,66-3,70 (m, 2 H) 4,02-4,04 (m, 2 H) 4,24 (t, J = 5,8 Hz, 2 H) 6,74 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,83 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2 H) 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,59-7,61 (m, 3 H) 8,05 (s, 1 H) 9,10 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H) 9,78 (s, 1 H) 11,94 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 555,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 214

60 N-[2-((3-amino-4-(4-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1H-indazol-7-il]oxi)etil]-1,1,1-trifluorometanosulfonamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 200A en el Ejemplo 5B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 3,65 (c, J = 4,9 Hz, 2 H) 4,24 (t, J = 5,3 Hz, 2 H) 6,73 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,78-6,82 (m, 1 H) 6,84 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,11 (dd, J = 11,4, 8,3 Hz, 1 H) 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,01 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1 H) 8,52 (d, J = 2,7 Hz, 1 H) 9,17 (s, 1 H) 9,52 (t, J = 5,8 Hz, 1 H) 11,79 (s, 1 H) MS

(ESI(+)) 567,0 m/e (M+H)⁺.

Ejemplo 215

5 N-[2-((3-amino-4-[4-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil]-1H-indazol-7-il)oxi)etil]-1,1,1-trifluorometanosulfonamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y el Ejemplo 5A por el Ejemplo 200A y N-(3-fluorofenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea, respectivamente, en el Ejemplo 5B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,65 (c, J = 5,3 Hz, 2 H) 4,23 (t, J = 5,3 Hz, 2 H) 6,71 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,78 (td, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H) 6,83 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,13 (m, 1 H) 7,30 (m, 1 H) 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,44-7,54 (m, 1 H) 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,86 (s, 1 H) 8,95 (s, 1 H) 9,52 (t, J = 5,3 Hz, 1 H) 11,72 (s, 1 H) MS (ESI(-)) m/e 550,9 (M-H)⁻.

Ejemplo 216

15 N-[2-((3-amino-4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenil]-1H-indazol-7-il)oxi)etil]bencenosulfonamida

Ejemplo 216A

20 N-[2-((3-amino-4-yodo-1H-imidazol-7-il)oxi)etil]bencenosulfonamida

El producto deseado se preparó sustituyendo cloruro de metanosulfonilo por cloruro de fenilsulfonilo en el Ejemplo 170B. MS (ESI(+)) m/e 459 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 216B

N-[2-((3-amino-4-[4-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenil]-1H-indazol-7-il)oxi)etil]bencenosulfonamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y el Ejemplo 5A por el Ejemplo 216A y N-(2-fluoro-5-metilfenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea, respectivamente, en el Ejemplo 5B. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 3,26 (c, J = 5,6 Hz, 2 H) 4,08 (t, J = 5,6 Hz, 2 H) 6,67 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,70 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,79-6,82 (m, 1 H) 7,11 (dd, J = 11,2, 8,4 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,55 (t, J = 7,6 Hz, 2 H) 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,61 (t, J = 7,2 Hz, 1 H) 7,78 (t, J = 6,1 Hz, 1 H) 7,84 (d, J = 7,2 Hz, 2 H) 8,00 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1 H) 8,50 (d, J = 2,5 Hz, 1 H) 9,16 (s, 1 H) 11,84 (s, 1 H) MS (ESI(-)) m/e 573,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 217

N-[2-((3-amino-4-[4-(((3-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)fenil]-1H-indazol-7-il)oxi)etil]bencenosulfonamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y el Ejemplo 5A por el Ejemplo 216A y N-(3-trifluorometilfenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea, respectivamente, en el Ejemplo 5B. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,26 (c, J = 5,8 Hz, 2 H) 4,10 (t, J = 5,6 Hz, 2 H) 6,70 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,73 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,32 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2 H) 7,51-7,63 (m, 7 H) 7,78 (t, J = 6,1 Hz, 1 H) 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 8,04 (s, 1 H) 8,93 (s, 1 H) 9,1 (s, 1 H) 12,01 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 611,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 218

N-[2-((3-amino-4-[4-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil]-1H-indazol-7-il)oxi)etil]bencenosulfonamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y el Ejemplo 5A por el Ejemplo 216A y N-(3-fluorofenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea, respectivamente, en el Ejemplo 5B. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,26 (c, J = 5,6 Hz, 2 H) 4,09 (t, J = 5,6 Hz, 2 H) 6,70 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,73 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,79 (td, J = 8,4, 1,9 Hz, 1 H) 7,14 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1 H) 7,29-7,34 (m, 1 H) 7,37 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 7,49-7,58 (m, 5 H) 7,61 (t, J = 7,3 Hz, 1 H) 7,78 (t, J = 6,1 Hz, 1 H) 7,83-7,85 (m, J = 8,4 Hz, 2 H) 8,88 (s, 1 H) 8,97 (s, 1 H) 12,00 (s, 1 H) MS (ESI(-)) m/e 559,0 (M-H)⁻.

Ejemplo 219

N-[2-((3-amino-4-[4-(((3-clorofenil)amino)carbonil)amino)fenil]-1H-indazol-7-il)oxi)etil]bencenosulfonamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y el Ejemplo 5A por el Ejemplo 216A y N-(3-clorofenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea, respectivamente, en el Ejemplo 5B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,26 (c, J = 5,6 Hz, 2 H) 4,10 (t, J = 5,6 Hz, 2 H) 6,70-6,75 (m, 2 H) 7,03 (td, J = 4,3, 2,2 Hz, 1 H) 7,27-7,32 (m, 2 H) 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,52-7,64 (m, 5 H) 7,74-7,75 (m, 1 H) 7,78-7,85 (m, 3 H) 8,92 (s, 1 H) 8,98 (s, 1 H) 12,09 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 577,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 220N-(4-{3-amino-7-[(isopropilamino)metil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea5 Ejemplo 220A2-fluoro-3-formil-6-yodobenzonitrilo

10 Se añadió gota a gota LDA (24,3 ml, solución 2,0 M en THF) a una solución agitada de 2-fluoro-6-yodobenzonitrilo (10,0 g, 40,5 mmol) en THF (200 ml) a -78 °C, y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió mediante una jeringa formiato de metilo (5,0 ml, 81,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min y después a ta durante 1 h. Se añadió H₂O y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20-25%/hexanos para dar el producto deseado (8,01 g). MS (ESI(+)) m/e 274,9 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 220B2-fluoro-6-yodo-3-[(isopropilamino)metil]benzonitrilo

20 Una solución del Ejemplo 220A (1,00 g, 3,6 mmol) en MeOH (15 ml) se trató con isopropilamina (0,31 ml, 3,6 mmol) y cianoborohidruro sódico (227 mg, 3,6 mmol), y la mezcla se agitó durante una noche a ta. Se añadió HOAc (1 ml) y la reacción se agitó durante 5 h, después se trató con NaOH 1 N y se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 8%/CH₂Cl₂ para dar el producto deseado (372 mg). MS (ESI(+)) m/e 318,9 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 220C4-yodo-7-[(isopropilamino)metil]-1H-indazol-3-amina

30 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-fluoro-6-yodobenzonitrilo por el Ejemplo 220B en el Ejemplo 1A. MS (ESI(+)) m/e 330,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 220D35 N-(4-{3-amino-7-[(isopropilamino)metil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

40 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y el Ejemplo 5A por el Ejemplo 220C y N-(2-fluoro-5-metilfenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea, respectivamente, en el Ejemplo 5B. Además, se sustituyó DME/agua como disolvente por tolueno/EtOH/H₂O (2:1:1). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,33 (d, J = 6,4 Hz, 6 H) 2,28 (s, 3 H) 3,39-3,51 (m, 1 H) 4,39 (t, J = 6,1 Hz, 2 H) 6,79-6,84 (m, 1 H) 6,90 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,12 (dd, J = 11,4, 8,3 Hz, 1 H) 7,39-7,45 (m, 3 H) 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,99 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1 H) 8,55 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 8,65-8,73 (m, 1 H) 9,25 (s, 1 H) 12,03 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 447,1 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 221N-(4-{3-amino-7-[(isopropilamino)metil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-clorofenil)urea

50 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y el Ejemplo 5A por el Ejemplo 220C y N-(3-clorofenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea, respectivamente, en el Ejemplo 5B. Además, se sustituyó DME/agua por tolueno/EtOH/H₂O (2:1:1) como disolvente. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 6 H) 3,37-3,49 (m, 1 H) 4,38 (t, J = 5,9 Hz, 2 H) 6,90 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,03 (dt, J = 6,4, 2,4 Hz, 1 H) 7,28-7,35 (m, 2 H) 7,39-7,45 (m, 3 H) 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,74-7,75 (m, 1 H) 8,63-8,73 (m, 2 H) 9,03 (s, 1 H) 9,04 (s, 1 H) 12,03 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 449,1 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 222N-(4-{3-amino-7-[(isopropilamino)metil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

60 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y el Ejemplo 5A por el Ejemplo 220C y N-(3-trifluorometilfenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea, respectivamente, en el Ejemplo 5B. Además, se sustituyó DME/agua por tolueno/EtOH/H₂O (2:1:1) como disolvente. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,33 (d, J = 6,4 Hz, 6 H) 3,39-3,51 (m, 1 H) 4,39 (t, J = 5,8 Hz, 2 H) 6,91 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,32 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,39-7,45 (m, 3 H) 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,59-7,66 (m, 3 H) 8,05 (s, 1 H) 8,67-8,73 (m, 2 H) 9,14 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H) 12,05 (s, 1 H) MS (ESI(-)) m/e 481,0 (M-H)⁻.

65

Ejemplo 223

N-(4-{3-amino-7-[(isopropilamino)metil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y el Ejemplo 5A por el Ejemplo 220C y N-(3-metilfenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea, respectivamente, en el Ejemplo 5B. Además, se substituyó DME/agua por tolueno/EtOH/H₂O (2:1:1) como disolvente. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,33 (d, J = 6,4 Hz, 6 H) 2,29 (s, 3 H) 3,39-3,51 (m, 1 H) 4,36-4,40 (m, 2 H) 6,80 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,90 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,17 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,44 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 8,69 (m, 2 H) 8,75 (s, 1 H) 8,94 (s, 1 H) 12,03 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 429,1 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 224N-(4-{3-amino-7-[(isopropilamino)metil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(4-fluoro-3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y el Ejemplo 5A por el Ejemplo 220C y N-(4-fluoro-3-metilfenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea, respectivamente, en el Ejemplo 5B. Además, se substituyó DME/agua por tolueno/EtOH/H₂O (2:1:1) como disolvente. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,33 (d, J = 6,4 Hz, 6 H) 2,22 (d, J = 1,7 Hz, 3 H) 3,39-3,51 (m, 1 H) 4,36-4,40 (m, 2 H) 6,90 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,06 (t, J = 9,2 Hz, 1 H) 7,28 (ddd, J = 8,4, 4,8, 3,1 Hz, 1 H) 7,37-7,45 (m, 4 H) 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,64-8,74 (m, 2 H) 8,79 (s, 1 H) 8,95 (s, 1 H) 12,04 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 447,1 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 225N-(4-{3-amino-7-[(4-clorofenoxi)metil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea25 Ejemplo 225A2-fluoro-3-(hidroximetil)-6-yodobenzonitrilo

Una solución del Ejemplo 220A (5,0 g, 18 mmol) en MeOH (100 ml) a 0 °C se trató con NaBH₄ (822 mg, 22 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C. Se añadió acetona y la mezcla se agitó durante 5 min, y después se concentró a sequedad. El residuo se repartió entre H₂O y EtOAc. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 3:2 de hexanos/EtOAc para dar el producto deseado (3,14 g). F_r = 0,38 (3:2 de hexano:EtOAc).

35 Ejemplo 225B3-[(4-clorofenoxi)metil]-2-fluoro-6-yodobenzonitrilo

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 68A y 2-(4-morfolinil)etanol por el Ejemplo 225A y 4-clorofenol, respectivamente, en el Ejemplo 75A. Además, se substituyó DEAD por azodicarboxilato de diisopropilo. MS (ESI(-)) m/e 385,8 (M-H)⁻.

Ejemplo 225C45 7-[(4-clorofenoxi)metil]-4-yodo-1H-indazol-3-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-fluoro-6-yodobenzonitrilo por el Ejemplo 225B en el Ejemplo 1A. MS (ESI(+)) m/e 399,9 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 225DN-(4-{3-amino-7-[(4-clorofenoxi)metil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y en el Ejemplo 5B por el Ejemplo 225C. Además, se substituyó DME/agua por tolueno/EtOH/H₂O (2:1:1) como disolvente. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 5,33 (s, 2 H) 6,79-6,83 (m, 2 H) 7,09 (d, J = 9,2 Hz, 2 H) 7,06-7,15 (m, 1 H) 7,33-7,38 (m, 3 H) 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,01 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1 H) 8,54 (d, J = 2,7 Hz, 1 H) 9,22 (s, 1 H) 12,00 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 516,1 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 226N-(4-{3-amino-7-[(4-clorofenoxi)metil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-clorofenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y el Ejemplo 5A por el Ejemplo 226C y N-(3-clorofenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea, respectivamente, en el Ejemplo 5B. Además, se substituyó DME/agua por tolueno/EtOH/H₂O (2:1:1) como disolvente. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5,33 (s, 2 H) 6,82

(d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,01-7,05 (m, 1 H) 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,28-7,32 (m, 2 H) 7,33-7,38 (m, 3 H) 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,73-7,74 (m, 1 H) 8,93 (s, 1 H) 8,96 (s, 1 H) 12,01 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 518,5 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 227

N-(4-{3-amino-7-[(4-clorofenoxi)metil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea

10 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y el Ejemplo 5A por el Ejemplo 225C y N-(3-trifluorometilfenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea, respectivamente, en el Ejemplo 5B. Además, se sustituyó DME/agua por tolueno/EtOH/H₂O (2:1:1) como disolvente. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5,32 (s, 2 H) 6,82 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,31-7,37 (m, 4 H) 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,59-7,63 (m, 3 H) 8,04 (s, 1 H) 8,96 (s, 1 H) 9,11 (s, 1 H) 11,96 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 522,0 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 228

N-(4-{3-amino-7-[(4-clorofenoxi)metil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-metilfenil)urea

20 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y el Ejemplo 5A por el Ejemplo 225C y N-(3-metilfenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea, respectivamente, en el Ejemplo 5B. Además, se sustituyó DME/agua por tolueno/EtOH/H₂O (2:1:1) como disolvente. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 5,33 (s, 2 H) 6,80 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 6,83 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,17 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,33-7,41 (m, 5 H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 8,65 (s, 1 H) 8,82 (s, 1 H) 12,08 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 498,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 229

N-(4-{3-amino-7-[(4-clorofenoxi)metil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(4-fluoro-3-metilfenil)urea

30 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y el Ejemplo 5A por el Ejemplo 225C y N-(4-fluoro-3-metilfenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea, respectivamente, en el Ejemplo 5B. Además, se sustituyó DME/agua por tolueno/EtOH/H₂O (2:1:1) como disolvente. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,22 (d, J = 1,7 Hz, 3 H) 5,33 (s, 2 H) 6,83 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,01-7,11 (m, 3 H) 7,25-7,31 (m, 1 H) 7,33-7,41 (m, 6 H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 8,68 (s, 1 H) 8,82 (s, 1 H) 12,05 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 516,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 230

N-(4-{3-amino-7-[3-(1H-pirrol-1-il)propoxi]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

40 Ejemplo 230A

2-fluoro-6-yodo-3-[3-(1H-pirrol-1-il)propoxi]benzonitrilo

45 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(4-morfolinil)etanol por 3-pirrol-1-il-propan-1-ol en el Ejemplo 75A.

Ejemplo 230B

4-yodo-7-[3-(1H-pirrol-1-il)propoxi]-1H-indazol-3-amina

50 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-fluoro-6-yodobenzonitrilo por el Ejemplo 230A en el Ejemplo 1A. MS (ESI(+)) m/e 383 (M+H)⁺.

Ejemplo 230C

N-(4-{3-amino-7-[3-(1H-pirrol-1-il)propoxi]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

55 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 230B en el Ejemplo 5B. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,14-2,23 (m, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 4,01 (t, J = 6,1 Hz, 2 H) 4,19 (t, J = 6,9 Hz, 2 H) 4,31 (s, 2 H) 5,97 (t, J = 2,2 Hz, 2 H) 6,66 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 6,71 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,76 (t, J = 2,2 Hz, 2 H) 6,78-6,81 (m, 1 H) 7,10 (dd, J = 11,2, 8,4 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2 H) 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2 H) 7,99 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H) 8,49 (d, J = 2,2 Hz, 1 H) 9,14 (s, 1 H) 11,90 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 499,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 231

4-(1H-indol-5-il)-7-[3-(1H-pirrol-1-il)propoxi]-1H-indazol-3-amina

65

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y el Ejemplo 5A por el Ejemplo 230B y ácido indolo-5-borónico, respectivamente, en el Ejemplo 5B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,16-2,24 (m, 2 H) 4,02 (t, J = 6,1 Hz, 2 H) 4,21 (t, J = 6,6 Hz, 2 H) 4,29 (s, 2 H) 5,98 (t, J = 2,0 Hz, 2 H) 6,47-6,49 (m, 1 H) 6,67 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 6,72 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,78 (t, J = 2,0 Hz, 2 H) 7,14 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1 H) 7,41 (t, J = 2,7 Hz, 1 H) 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 11,19 (s, 1 H) 11,86 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 372,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 232

N-(4-{3-amino-7-[3-(1H-pirrol-1-il)propoxi]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y el Ejemplo 5A por el Ejemplo 230B y N-(3-metilfenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea, respectivamente, en el Ejemplo 5B. ¹RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,16-2,24 (m, 2 H) 2,29 (s, 3 H) 4,02 (t, J = 5,9 Hz, 2 H) 4,20 (t, J = 6,8 Hz, 2 H) 5,98 (t, J = 2,2 Hz, 2 H) 6,68 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,74 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,77 (t, J = 2,0 Hz, 2 H) 6,80 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,16 (t, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 8,63 (s, 1 H) 8,76 (s, 1 H) 12,05 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 481,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 233

N-(4-{3-amino-7-[3-(1H-pirrol-1-il)propoxi]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-clorofenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y el Ejemplo 5A por el Ejemplo 230B y N-(3-clorofenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea, respectivamente, en el Ejemplo 5B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,15-2,23 (m, 2 H) 4,01 (t, J = 5,9 Hz, 2 H) 4,20 (t, J = 6,8 Hz, 2 H) 4,33 (s, 2 H) 5,98 (t, J = 2,2 Hz, 2 H) 6,66 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 6,72 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,77 (t, J = 2,2 Hz, 2 H) 7,02 (dt, J = 6,4, 2,2 Hz, 1 H) 7,28 (m, 2 H) 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,72-7,74 (m, 1 H) 8,85 (s, 1 H) 8,92 (s, 1 H) 11,93 (s, 1 H) MS (ESI(-)) m/e 499,3 (M-H)⁻.

Ejemplo 234

N-[2-({3-amino-4-[4-({(2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil}amino)fenil]-1H-indazol-7-il}oxi)etil]tiofeno-2-sulfonamida

Ejemplo 234A

N-[2-({3-amino-4-yodo-1H-indazol-7-il}oxi)etil]tiofeno-2-sulfonamida

El producto deseado se preparó sustituyendo cloruro de metanosulfonilo por cloruro de 2-tiofenosulfonilo en el Ejemplo 170B. MS (ESI(+)) m/e 465 (M+H)⁺.

Ejemplo 234B

N-[2-({3-amino-4-[4-({(2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil}amino)fenil]-1H-indazol-7-il}oxi)etil]tiofeno-2-sulfonamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 234A en el Ejemplo 5B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 3,30-3,34 (m, 2 H) 4,14 (t, J = 5,9 Hz, 2 H) 6,68 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 6,74 (m, J = 7,5 Hz, 1 H) 6,79-6,83 (m, 1 H) 7,11 (dd, J = 11,4, 8,3 Hz, 1 H) 7,17 (dd, J = 5,1, 3,7 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,65 (dd, J = 3,7, 1,4 Hz, 1 H) 7,92-8,02 (m, 3 H) 7,98 (d, J = 6,4 Hz, 1 H) 8,01 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1 H) 8,51 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 9,17 (s, 1 H) 11,84 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 580,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 235

N-[2-({3-amino-4-[4-({(3-metilfenil)amino)carbonil}amino)fenil]-1H-indazol-7-il}oxi)etil]tiofeno-2-sulfonamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y el Ejemplo 5A por el Ejemplo 234A y N-(3-metilfenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea, respectivamente, en el Ejemplo 5B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 3,33 (c, J = 5,8 Hz, 2 H) 4,14 (t, J = 5,8 Hz, 2 H) 6,66-6,84 (m, 3 H) 7,16 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,17 (dd, J = 5,1, 3,7 Hz, 1 H) 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,65 (dd, J = 3,7, 1,4 Hz, 1 H) 7,93 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1 H) 7,97 (t, J = 5,9 Hz, H) 8,63 (s, 1 H) 8,77 (s, 1 H) 11,91 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 563,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 236

N-(2-({3-amino-4-(1H-indol-5-il)-1H-indazol-7-il}oxi)etil)tiofeno-2-sulfonamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y el Ejemplo 5A por el Ejemplo 234A y ácido indolo-5-borónico, respectivamente, en el Ejemplo 5B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,33 (c, J = 5,4 Hz, 2 H) 4,16 (t,

J = 5,6 Hz, 2 H) 6,49-6,49 (m, 1 H) 6,74 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,78 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,15 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1 H) 7,1,8 (dd, J = 4,8, 3,7 Hz, 1 H) 7,41 (t, J = 2,7 Hz, 1 H) 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,57 (d, J = 1,4 Hz, 1 H) 7,65 (dd, J = 3,7, 1,4 Hz, 1 H) 7,94 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1 H) 7,98 (t, J = 5,9 Hz, 1 H) 11,20 (s, 1 H) 11,98 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 454,0 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 237

N-(4-{3-amino-7-[3-(dietilamino)propoxi]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

10 Ejemplo 237A

3-[3-(dietilamino)propoxi]-2-fluoro-6-yodobenzonitrilo

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(4-morfolinil)etanol por 3-(dietilamino)propan-1-ol en el Ejemplo 75A.

15

Ejemplo 237B

4-(4-aminofenil)-7-[3-(dietilamino)propoxi]-1H-indazol-3-amina

20 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15E por el Ejemplo 237A en los Ejemplos 15F-G. MS (ESI(+)) m/e 354 (M+H)⁺.

Ejemplo 237C25 N-(4-{3-amino-7-[3-(dietilamino)propoxi]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 237B y 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 6 H) 2,11-2,20 (m, 2 H) 2,28 (s, 3 H) 3,16-2,35 (m, 4 H) 3,31-3,41 (m, 2 H) 4,24 (t, J = 5,8 Hz, 2 H) 6,71 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 6,79-6,84 (m, 2 H) 7,11 (dd, J = 11,4, 8,3 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,00 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1 H) 8,52 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 9,07 (s, 1 H) 9,18 (s, 1 H) 11,93 (s, 1 H) MS (APCI(+)) m/e 505,4 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 238

35

N-(4-{3-amino-7-[3-(dietilamino)propoxi]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-clorofenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 237B y 1-cloro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,25 (t, J = 7,29 Hz, 6 H) 2,11-2,20 (m, 2 H) 3,16-3,25 (m, 4 H) 3,34-3,14 (m, 2 H) 4,24 (t, J = 5,8 Hz, 2 H) 6,71 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,81 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,03 (dt, J = 6,4, 2,4 Hz, 1 H) 7,26-7,32 (m, 2 H) 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,73-7,74 (m, 1 H) 8,92 (s, 1 H) 8,98 (s, 1 H) 9,05 (s, 1 H) 11,92 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 506,9 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 239

45

N-(4-{3-amino-7-[3-(dietilamino)propoxi]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 237B y 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 6 H) 2,11-2,20 (m, 2 H) 3,16-3,25 (m, 4 H) 3,31-3,37 (m, 2 H) 4,24 (t, J = 5,6 Hz, 2 H) 6,71 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,81 (m, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,32 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,50-7,61 (m, 4 H) 8,04 (s, 1 H) 8,95 (s, 1 H) 9,04 (s, 1 H) 9,13 (s, 1 H) 11,92 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 541,2 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 240

55

N-(4-{3-amino-7-[3-(dietilamino)propoxi]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G por el Ejemplo 237B en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 6 H) 2,11-2,20 (m, 2 H) 3,16-3,24 (m, 4 H) 3,34-3,43 (m, 2 H) 4,24 (t, J = 5,6 Hz, 2 H) 6,72 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,76-6,82 (m, 1 H) 6,81 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,14 (ddd, J = 8,1, 2,0, 0,7 Hz, 1 H) 7,28-7,35 (m, 1 H) 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,52 (dt, J = 12,0, 2,3 Hz, 1 H) 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 8,92 (s, 1 H) 9,01 (s, 1 H) 9,06 (s, 1 H) 11,94 (s, 1 H) MS (APCI(-)) m/e 489,3 (M-H)⁻.

60

Ejemplo 241

65

N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)-2-fluorofenil]-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno en los Ejemplos 44A-B. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 4,37 (s, 2 H) 6,80-6,86 (m, 1 H) 7,26-7,35 (m, 4 H) 7,39 (dd, J = 12,2, 1,7 Hz, 1 H) 7,54-7,56 (m, 2 H) 8,06 (s, 1 H) 8,26 (t, J = 8,5 Hz, 1 H) 8,76 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 9,47 (s, 1 H) 11,77 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 430,0 (M+H) $^+$.

5

Ejemplo 242N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)-2-fluorofenil]-N'-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)urea

10 El producto deseado se preparó sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 1-fluoro-4-isocianato-2-(trifluorometil)benceno en los Ejemplos 44A-B. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 4,37 (s, 2 H) 6,83 (dd, J = 4,4, 3,7 Hz, 1 H) 7,25-7,29 (m, 3 H) 7,38 (dd, J = 12,0, 1,9 Hz, 1 H) 7,46 (t, J = 9,8 Hz, 1 H) 7,61-7,66 (m, 1 H) 8,05 (dd, J = 6,4, 2,7 Hz, 1 H) 8,23 (t, J = 8,5 Hz, 1 H) 8,75 (d, J = 1,7 Hz, 1 H) 9,45 (s, 1 H) 11,77 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 448,0 (M+H) $^+$.

15

Ejemplo 243N-[4-(3-amino-7-piridin-3-il-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(4-fluoro-3-metilfenil)urea20 Ejemplo 243A3-fluoro-1,1'-bifenil-2-carbonitrilo

25 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A por 2-fluoro-6-yodobenzonitrilo y el Ejemplo 1B por ácido fenilborónico en el Ejemplo 1C. Además, se sustituyó DME/H₂O por tolueno/EtOH/H₂O (3:2:1) como disolvente.

Ejemplo 243B30 3-fluoro-4-yodo-1,1'-bifenil-2-carbonitrilo

Una solución del Ejemplo 243A (6,8 g, 34,5 mmol) en THF (110 ml) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno se trató gota a gota con LDA (solución 2,0 M en THF) y se agitó durante 1 h, después se añadió una solución de yodo en THF (30 ml) mediante una cánula durante aproximadamente 10 min. La mezcla espesa se dejó calentar a ta, se agitó durante 1 h y después se trató con una solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ (10 ml). La mezcla se concentró para retirar el THF, después se añadió H₂O y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos (1:7), y el sólido resultante se trituró con hexanos y EtOAc para dar el producto deseado (6,8 g). Fr = 0,44 (7:1 de hexano:EtOAc)

40

Ejemplo 243C3-fluoro-4-yodo-4'-nitro-1,1'-bifenil-2-carbonitrilo

45 Una solución del Ejemplo 243B (2,77 g, 8,6 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con tetrafluoroborato de nitronio (grado técnico al 85%, 2,0 g, 12,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 3,5 h, momento en el que se añadió una porción más de tetrafluoroborato de nitronio (700 mg, 5,3 mmol). La reacción se agitó durante 2 h más, después se vertió sobre hielo, y una vez que la mezcla se fundió se neutralizó con una solución sat. de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con EtOAc, y los extractos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc (4:1) para dar el producto deseado (1,84 g). MS (ESI(-)) m/e 367,9 (M-H) $^-$.

50

Ejemplo 243D55 3-fluoro-4'-nitro-4-piridin-3-il-1,1'-bifenil-2-carbonitrilo

El producto deseado se preparó sustituyendo los Ejemplos 1A y 1B por el Ejemplo 243C y ácido piridina-3-borónico, respectivamente, en el Ejemplo 1C. Además, se usó PdCl₂(dppf) en lugar de Pd(PPh₃)₄. MS (ESI(+)) m/e 320,0 (M+H) $^+$.

60

Ejemplo 243E4-(4-aminofenil)-7-piridin-3-il-1H-indazol-3-amina

65 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-fluoro-6-yodobenzonitrilo por el Ejemplo 243D en el Ejemplo 1A. Además de la ciclación del pirazol, también se realizó una nitro reducción en esta reacción. MS (ESI(+)) m/e 302,0

(M+H)⁺.

Ejemplo 243F

5 N-4-(3-amino-1H-indazol-4-il)-2-fluorofenil]-N'-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 243E y 1-fluoro-4-isocianato-2-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. Además, se usó DMF en lugar de CH₂Cl₂. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,23 (d, J = 1,7 Hz, 3 H) 6,97 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,06 (t, J = 9,2 Hz, 1 H) 7,29 (ddd, J = 8,7, 4,5, 3,1 Hz, 1 H) 7,39 (dd, J = 6,8, 2,8 Hz, 1 H) 7,43-7,47 (m, 3 H) 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,69-7,80 (m, 1 H) 8,32 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 8,67-8,80 (m, 1 H) 8,71 (s, 1 H) 8,87 (s, 1 H) 8,90-9,15 (m, 1 H) 11,81-12,42 (s a, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 453,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 244

15 N-[4-(3-amino-7-piridin-3-il-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-clorofenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 243E y 1-cloro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. Además, se usó DMF en lugar de CH₂Cl₂. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6,96 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,02-7,05 (m, 1 H) 7,28-7,35 (m, 2 H) 7,44-7,47 (m, 3 H) 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,66-7,72 (m, 1 H) 7,74-7,75 (m, 1 H) 8,27 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 8,61-8,85 (m, 1 H) 8,93-9,04 (m, 3 H) 11,73-12,36 (s a, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 455,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 245

25 N-[4-(3-amino-7-piridin-3-il-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 243E y 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. Además, se usó DMF en lugar de CH₂Cl₂. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6,97 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,44-7,47 (m, 3 H) 7,53 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,60-7,70 (m, 4 H) 8,05 (s, 1 H) 8,26 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 8,61-8,81 (m, 1 H) 8,89-9,08 (m, 2 H) 9,15 (s, 1 H) 11,79-12,29 (s a, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 489,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 246

35 N-[4-(3-amino-7-piridin-3-il-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 243E y 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. Además, se usó DMF en lugar de CH₂Cl₂. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 6,79-6,84 (m, 1 H) 6,96 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,12 (dd, J = 11,4, 8,3 Hz, 1 H) 7,44-7,47 (m, 3 H) 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,65-7,73 (m, 1 H) 8,01 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1 H) 8,26 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 8,55 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 8,63-8,82 (m, 1 H) 8,88-9,11 (m, 1 H) 9,24 (s, 1 H) 11,79-12,33 (s a, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 453,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 247

N-[4-(3-amino-7-piridin-3-il-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 243E y 1-fluoro-4-isocianato-2-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. Además, se usó DMF en lugar de CH₂Cl₂. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6,95 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,40-7,49 (m, 4 H) 7,61-7,70 (m, 4 H) 8,04 (dd, J = 6,4, 2,7 Hz, 1 H) 8,19-8,23 (m, 1 H) 8,67 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1 H) 8,94-8,97 (m, 1 H) 9,00 (s, 1 H) 9,12 (s, 1 H) 12,02 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 507,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 248

55 N-(4-{3-amino-7-[3-(dimetilamino)propoxil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-metilfenil)urea

Ejemplo 248A

60 3-[3-(dimetilamino)propoxil]-2-fluoro-6-yodobenzonitrilo

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(4-morfolinil)etanol por 3-(dimetilamino)-propan-1-ol en el Ejemplo 75A. MS (ESI(+)) m/e 349 (M+H)⁺.

65 Ejemplo 248B

4-(4-aminofenil)-7-[3-(dimetilamino)propoxil]-1H-indazol-3-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15E por el Ejemplo 248A en los Ejemplos 15F-G. MS (ESI(+)) m/e 326 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 248CN-(4-{3-amino-7-[3-(dimetilamino)propoxil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-metilfenil)urea

10 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 248B y 1-isocianato-3-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,13-2,22 (m, 2 H) 2,28 (s, 3 H) 2,86 (d, J = 5,1 Hz, 6 H) 3,34-3,41 (m, 2 H) 4,22 (t, J = 5,8 Hz, 2 H) 6,72 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,80 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 6,82 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,16 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,68 (s, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 9,40 (s, 1 H) 11,94 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 459,2 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 249N-(4-{3-amino-7-[3-(dimetilamino)propoxil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

20

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 248B y 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,13-2,22 (m, 2 H) 2,28 (s, 3 H) 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 6 H) 3,34-3,42 (m, 2 H) 4,22 (t, J = 5,9 Hz, 2 H) 6,72 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,79-6,83 (m, 2 H) 7,12 (dd, J = 11,2, 8,5 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,00 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1 H) 8,53 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 9,19 (s, 1 H) 9,41 (s, 1 H) 11,94 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 477,1 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 250N-(4-{3-amino-7-[3-(dimetilamino)propoxil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3'-fluorofenil)urea

30

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G por el Ejemplo 248B en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,13-2,22 (m, 2 H) 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 6 H) 3,34-3,41 (m, 2 H) 4,22 (t, J = 5,9 Hz, 2 H) 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 6,79 (td, J = 8,6, 2,5 Hz, 1 H) 6,83 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,14 (ddd, J = 8,1, 2,0, 1,0 Hz, 1 H) 7,26-7,37 (m, 1 H) 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,52 (dt, J = 12,0, 2,3 Hz, 1 H) 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,98 (s, 1 H) 9,07 (s, 1 H) 9,44 (s, 1 H) 11,99 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 463,2 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 251N-(4-{3-amino-7-[3-(dimetilamino)propoxil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-clorofenil)urea

40

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 248 y 1-cloro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,13-2,22 (m, 2 H) 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 6 H) 3,34-3,41 (m, 2 H) 4,22 (t, J = 5,8 Hz, 2 H) 6,73 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,82 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,03 (ddd, J = 6,1, 3,1, 2,4 Hz, 1 H) 7,27-7,32 (m, 2 H) 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,73-7,75 (m, 1 H) 8,98 (s, 1 H) 9,04 (s, 1 H) 9,41 (s, 1 H) 11,96 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 479,1 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 252N-(4-{3-amino-7-[3-(dimetilamino)propoxil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

50

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 248B y 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,13-2,22 (m, 2 H) 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 6 H) 3,34-3,41 (m, 2 H) 4,22 (t, J = 5,9 Hz, 2 H) 6,72 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,82 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,32 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,50-7,61 (m, 4 H) 8,05 (s, 1 H) 8,98 (s, 1 H) 9,16 (s, 1 H) 9,38 (s, 1 H) 11,92 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 513,1 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 253N-(4-{3-amino-7-[3-(dimetilamino)propoxil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(4-fluoro-3-metilfenil)urea

60

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 248B y 1-fluoro-4-isocianato-2-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,13-2,19 (m, 2 H) 2,22 (d, J = 1,7 Hz, 3 H) 2,86 (d, J = 5,1 Hz, 6 H) 3,34-3,41 (m, 2 H) 4,22 (t, J = 5,9 Hz, 2 H) 6,72 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,81 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,05 (t, J = 9,2 Hz, 1 H) 7,28 (ddd, J = 8,8, 4,1, 2,7 Hz, 1 H) 7,33-7,39 (m, 3H) 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 2H) 8,72 (s, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 9,41 (s, 1 H) 11,95 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 477,2 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 254N-[4-[3-amino-7-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-1H-indazol-4-il]fenil]-N'-(3-bromofenil)urea

5 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 207B y 1-bromo-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,18-2,23 (m, 2 H) 3,06-3,19 (m, 4 H) 3,42-3,46 (m, 2 H) 3,65-3,70 (m, 2 H) 4,00-4,07 (m, 2 H) 4,24 (t, J = 5,8 Hz, 2 H) 6,73 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,83 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,16 (ddd, J = 8,1, 1,9, 0,9 Hz, 1 H) 7,25 (t, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,32-7,38 (m, 3 H) 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 7,88 (t, J = 1,9 Hz, 1 H) 8,99 (s, 1 H) 9,04 (s, 1 H) 9,73 (s, 1 H) 11,91 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 565,1, 567,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 255N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)-3-fluorofenil]-N'-metilfenil)urea

15

Ejemplo 255A3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilamina

20 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 149A por 4-bromo-3-fluoro-fenilamina en el Ejemplo 149B. La mezcla se calentó a 85 °C durante una noche y el producto deseado se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 30% en hexanos. MS (ESI(+)) m/e 238 (M+H)⁺.

Ejemplo 255B

25

N-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo 4-bromo-2-etilanilina y 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno por el Ejemplo 255A y 1-isocianato-3-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 149A. MS (ESI(+)) m/e 371 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 255CN-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)-3-fluorofenil]-N'-(3-metilfenil)urea

35 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B por el Ejemplo 255B en el Ejemplo 1C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,29 (s, 3H), 6,81-6,85 (m, 2H), 7,18 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,30-7,34 (m, 4H), 7,64 (dd, J = 12,73, 1,99 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,04 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 376 (M+H)⁺.

Ejemplo 256N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)-3-fluorofenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

45 El producto deseado se preparó sustituyendo 4-bromo-2-etilanilina por el Ejemplo 255A en el Ejemplo 149A y después sustituyendo el Ejemplo 1B por el producto en el Ejemplo 1C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,49 (s, 3H), 7,02-7,05 (m, 1H), 7,08 (t, J = 3,84 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 11,20, 8,44 Hz, 1H), 7,43-7,45 (m, 1H), 7,52-7,57 (m, 3H), 7,85 (dd, J = 12,43, 1,69 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 2,15 Hz, 1H), 9,61 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 394 (M+H)⁺.

Ejemplo 257N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)-3-fluorofenil]-N'-(3-clorofenil)urea

55 El producto deseado se preparó sustituyendo 4-bromo-2-etilanilina y 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno por el Ejemplo 255A y 1-cloro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 149A y después sustituyendo el Ejemplo 1B por el producto en el Ejemplo 1C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 6,81 (dd, J = 4,91, 2,46 Hz, 1H), 7,03-7,06 (m, 1H), 7,27-7,35 (m, 6H), 7,62 (dd, J = 12,43, 1,99 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 1,99 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,12 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 396 (M+H)⁺.

Ejemplo 258N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)-3-fluorofenil]-N'-(4-fluoro-3-metilfenil)urea

65 El producto deseado se preparó sustituyendo 4-bromo-2-etilanilina y 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno por el Ejemplo 255A y 1-fluoro-4-isocianato-2-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 149A y después sustituyendo

el Ejemplo 1B por el producto en el Ejemplo 1C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,22 (s, 3H), 6,87 (t, J = 3,84 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 9,05 Hz, 1H), 7,27-7,38 (m, 6H), 7,63 (dd, J = 12,58, 1,53 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,07 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 394 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 259

N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)-3-fluorofenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

10 El producto deseado se preparó sustituyendo 4-bromo-2-etilnilina y 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno por el Ejemplo 255A y 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 149A y después sustituyendo el Ejemplo 1B por el producto en el Ejemplo 1C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 6,89 (t, J = 3,84 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,44, 1,99 Hz, 1H), 7,34-7,38 (m, 3H), 7,42-7,45 (m, 1H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,66 (dd, J = 12,43, 1,99 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 7,21, 1,99 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 2,15 Hz, 1H), 9,54 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 448 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 260

N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)-3-fluorofenil]-N'-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]fenil]urea

20 El producto deseado se preparó sustituyendo 4-bromo-2-etilnilina y 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno por el Ejemplo 255A y 1-fluoro-4-isocianato-2-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 149A y después sustituyendo el Ejemplo 1B por el producto en el Ejemplo 1C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 6,84 (t, J = 3,99 Hz, 1H), 7,29-7,36 (m, 4H), 7,46 (t, J = 9,82 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 12,73, 1,69 Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 8,02 (dd, J = 6,60, 2,92 Hz, 1H), 9,21 (s, 2H); MS (ESI(+)) m/e 448 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 261

N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3,5-dimetilfenil)urea

30 Ejemplo 261A

4-(4-aminofenil)-1,2-bencisoxazol-3-amina

35 El producto deseado se preparó sustituyendo los Ejemplos 1A y 1B por el Ejemplo 95A y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina, respectivamente, en el Ejemplo 1C. MS (ESI(+)) m/e 226 (M+H)⁺.

Ejemplo 261B

N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3,5-dimetilfenil)urea

40 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 261A y 1-isocianato-3,5-dimetilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,24 (s, 6 H) 5,22 (s, 2 H) 6,63 (s, 1 H) 7,10 (s, 2 H) 7,14 (d, J = 6,8 Hz, 1 H) 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,48 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,56-7,64 (m, 3 H) 8,57 (s, 1 H) 8,83 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 373,1 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 262

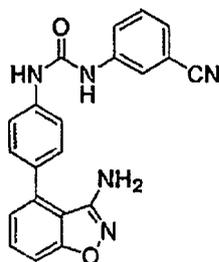
N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-fenil]urea

50 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 261A e isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 5,22 (s, 2 H) 6,99 (t, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,14 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 2 H) 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,46-7,50 (m, 3 H) 7,58 (dd, J = 8,3, 7,3 Hz, 1 H) 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,74 (s, 1 H) 8,87 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 345,0 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 263

N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(4-metilfenil)urea

60 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 261A y 1-isocianato-4-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 5,22 (s, 2 H) 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,13 (d, J = 6,8 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,55-7,63 (m, 3 H) 8,62 (s, 1 H) 8,83 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 359,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 2645 N-[4-(3-amino-1,2-benzisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-cianofenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 261A y 3-isocianatobenzonitrilo, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 5,22 (s, 2H) 7,14 (dd, J = 7,1, 0,7 Hz, 1 H) 7,42-7,50 (m, 4 H) 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 1 H) 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,71 (ddd, J = 8,2, 2,1, 1,2 Hz, 1 H) 8,00 (t, J = 1,9 Hz, 1 H) 9,05 (s, 1 H) 9,09 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 370,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 26515 N-[4-(3-amino-1,2-benzisoxazol-4-il)fenil]-N'-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 261A y 1-fluoro-4-isocianato-2-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 5,22 (s, 2 H) 7,14 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,45 (t, J = 9,7 Hz, 1 H) 7,49 (dd, J = 8,1, 0,7 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 1 H) 7,62-7,70 (m, 3 H) 8,03 (dd, J = 6,4, 2,7 Hz, 1 H) 9,01 (s, 1 H) 9,11 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 431,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 26625 N-[4-(3-amino-1,2-benzisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-bromofenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 261A y 1-bromo-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 5,22 (s, 2 H) 7,13-7,18 (m, 2 H) 7,26 (t, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,34 (ddd, J = 8,1, 2,0, 1,4 Hz, 1 H) 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,49 (dd, J = 8,5, 0,9 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J = 8,5, 7,1 Hz, 1 H) 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,88 (t, J = 1,9 Hz, 1 H) 8,95 (s, 1 H) 8,96 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 422,9, 424,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 26735 N-[4-(3-amino-1,2-benzisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-clorofenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 261A y 1-cloro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 5,75 (s, 2 H) 7,03 (dt, J = 6,4, 2,7 Hz, 1 H) 7,14 (dd, J = 7,1, 0,7 Hz, 1 H) 7,28-7,35 (m, 2 H) 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J = 8,1, 7,5 Hz, 1 H) 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,73 (t, J = 2,0 Hz, 1 H) 8,96 (s ap., 2 H) MS (ESI(+)) m/e 379,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 26845 N-[4-(3-amino-1,2-benzisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-etilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 261A y 3-etil-1-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3 H) 2,59 (c, J = 7,5 Hz, 2 H) 5,22 (s, 2 H) 6,84 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,14 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,19 (t, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,56-7,64 (m, 3 H) 8,67 (s, 1 H) 8,84 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 373,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 26955 N-[4-(3-amino-1,2-benzisoxazol-4-il)fenil]-N'-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 261A y 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 5,22 (s, 2 H) 7,15 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,44-7,50 (m, 3 H) 7,59 (dd, J = 8,5, 7,1 Hz, 1 H) 7,63-7,71 (m, 6 H) 9,02 (s, 1 H) 9,18 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 413,0 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 270N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-fluoro-4-metilfenil)urea

10 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 261A y 1-fluoro-5-isocianato-2-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,17 (d, J = 1,4 Hz, 3 H) 5,22 (s, 2 H) 7,05 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1 H) 7,12-7,21 (m, 2 H) 7,42-7,50 (m, 4 H) 7,56-7,64 (m, 3 H) 8,84 (s, 1 H) 8,90 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 377,1 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 271N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-fluorofenil)urea

20 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G por el Ejemplo 261A en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 5,22 (s, 2 H) 6,77-6,83 (m, 1 H) 7,13-7,18 (m, 2 H) 7,32 (td, J = 8,1, 7,1 Hz, 1 H) 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,48 (dd, J = 8,5, 1,0 Hz, 1 H) 7,52 (dt, J = 11,9, 2,4 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J = 8,1, 7,5 Hz, 1 H) 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 8,94 (s, 1 H) 8,98 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 363,0 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 272N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3,5-difluorofenil)urea

30 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 261A y 1,3-difluoro-5-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 5,21 (s, 2 H) 6,81 (tt, J = 9,4, 2,3 Hz, 1 H) 7,14 (dd, J = 7,1, 0,7 Hz, 1 H) 7,22 (dd, J = 10,0, 2,3 Hz, 2 H) 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,49 (dd, J = 8,5, 0,7 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J = 8,5, 7,1 Hz, 1 H) 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 9,05 (s, 1 H) 9,16 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 381,0 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 273N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-metoxifenil)urea

40 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 261A y 3-isocianato-1-metoxibenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,74 (s, 3 H) 5,22 (s, 2 H) 6,57 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1 H) 6,96 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1 H) 7,14 (d, J = 6,8 Hz, 1 H) 7,19 (t, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,21 (t, J = 2,2 Hz, 1 H) 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J = 8,1, 7,1 Hz, 1 H) 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,75 (s, 1 H) 8,86 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 375,1 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 274N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(4-metoxifenil)urea

50 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 261A y 4-isocianato-1-metoxibenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H NNM (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,72 (s, 3 H) 5,22 (s, 2 H) 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,13 (dd, J = 7,1, 0,7 Hz, 1 H) 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,48 (dd, J = 8,5, 0,7 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 1 H) 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,54 (s, 1 H) 8,79 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 375,1 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 275N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]urea

60 Una solución del Ejemplo 261A (45 mg, 0,2 mmol) y isocianato sódico (26 mg, 0,4 mmol) en HOAc (0,5 ml) y H₂O (0,5 ml) se agitó durante una noche a ta, y después se diluyó con agua. El sólido precipitado se recogió por filtración y se recristalizó en THF/hexanos para dar un sólido de color blanquecino (35 mg, 65%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 5,20 (s, 2 H) 5,92 (s, 2 H) 7,11 (dd, J = 7,3, 0,9 Hz, 1 H) 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,46 (dd, J = 8,5, 1,0 Hz, 1 H) 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,57 (dd, J = 8,1, 7,1 Hz, 1 H) 8,72 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 269,0 (M+H)⁺.

65 Ejemplo 276N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-nitrofenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 261A y 1-nitro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 5,21 (s, 2 H) 7,15 (d, J = 6,8 Hz, 1 H) 7,45-7,50 (m, 3 H) 7,57-7,62 (m, 2 H) 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,75 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1 H) 7,84 (dd, J=8,1, 2,4 Hz, 1 H) 8,59 (t, J = 2,2 Hz, 1 H) 9,09 (s, 1 H) 9,34 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 390,0 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 277N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(4-fluorofenil)urea

10 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 261A y 1-fluoro-4-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 5,21 (s, 2 H) 7,11-7,17 (m, 3 H) 7,40-7,51 (m, 5 H) 7,58 (dd, J = 8,1, 7,1 Hz, 1 H) 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 8,80 (s, 1 H) 8,90 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 363,0 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 278N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluorofenil)urea

20 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 261A y 1-fluoro-2-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 5,22 (s, 2 H) 6,99-7,06 (m, 1 H) 7,13-7,19 (m, 2 H) 7,25 (ddd, J = 11,7, 8,1, 1,5 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,49 (dd, J = 8,5, 1,0 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 1 H) 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,17 (td, J = 8,3, 1,7 Hz, 1 H) 8,62 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 9,27 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 363,0 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 279N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-cloro-4-fluorofenil)urea

30 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 261A y 1-cloro-2-fluoro-5-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 5,22 (s, 2 H) 7,14 (dd, J = 7,3, 0,9 Hz, 1 H) 7,34 (m, 2 H) 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,48 (dd, J = 8,3, 0,9 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J = 8,5, 7,1 Hz, 1 H) 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,81-7,84 (m, 1 H) 8,95 (s, 1 H) 8,97 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 397,0 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 280N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-cloro-4-metoxifenil)urea

40 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 261A y 1-cloro-5-isocianato-2-metoxibenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,82 (s, 3 H) 5,22 (s, 2 H) 7,10 (d, J = 9,2 Hz, 1 H) 7,14 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1 H) 7,29 (dd, J = 9,2, 2,5 Hz, 1 H) 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,48 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J = 8,1, 7,1 Hz, 1 H) 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,68 (d, J = 2,5 Hz, 1 H) 8,71 (s, 1 H) 8,87 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 409,0 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 281N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[4-(dimetilamino)fenil]urea

50 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 261A y 4-dimetilamino-1-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,84 (s, 6 H) 5,21 (s, 2 H) 6,71 (d, J = 9,2 Hz, 2 H) 7,13 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1 H) 7,28 (d, J = 9,2 Hz, 2 H) 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,47 (dd, J = 8,5, 1,0 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J = 8,5, 7,1 Hz, 1 H) 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,73 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 388,1 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 282N-[4-3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-1,3-benzodioxol-5-ilurea

60 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 261A y 5-isocianatobenzo[1,3]dioxol, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 5,21 (s, 2 H) 5,98 (s, 2 H) 6,78 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H) 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1 H) 7,13 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1 H) 7,22 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,48 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J = 8,1, 7,5 Hz, 1 H) 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,62 (s, 1 H) 8,80 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 389,0 (M+H)⁺.

65 Ejemplo 283

N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[4-(trifluorometoxi)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 261A y 4-isocianato-1-(trifluorometoxi)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 5,22 (s, 2 H) 7,14 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1 H) 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,48 (dd, J = 8,5, 0,7 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J = 8,3, 7,3 Hz, 1 H) 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,93 (s, 1 H) 8,96 (s, 1 H) MS (ESI(-)) m/e 426,9 (M-H)-.

Ejemplo 284N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[2-(trifluorometoxi)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 261A y 2-isocianato-1-(trifluorometoxi)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 5,23 (s, 2 H) 7,11 (td, J = 7,6, 2,0 Hz, 1 H) 7,15 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,36 (td, J = 8,1, 1,4 Hz, 1 H) 7,39 (ddd, J = 6,6, 3,1, 1,5 Hz, 1 H) 7,44-7,50 (m, 3 H) 7,59 (dd, J = 8,5, 7,1 Hz, 1 H) 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,28 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 9,48 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 429,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 285N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 261A y 1-isocianato-3,5-bis(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 5,22 (s, 2 H) 7,15 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1 H) 7,45-7,51 (m, 3 H) 7,59 (dd, J = 8,5, 7,1 Hz, 1 H) 7,65-7,69 (m, 3 H) 8,16 (s, 2 H) 9,20 (s, 1 H) 9,47 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 481,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 286N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-cloro-4-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 261A y 1-cloro-5-isocianato-2-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 5,22 (s, 2 H) 7,14 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1 H) 7,21 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H) 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 1 H) 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,48 (dd, J = 8,5, 0,7 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 1 H) 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,71 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 8,84 (s, 1 H) 8,91 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 393,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 287N-[4-(3-amino-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 100C y 1-isocianato-3,5-bis(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,97 (s, 3 H) 5,21 (s, 2 H) 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,66 (s, 1 H) 8,16 (s, 2 H) 9,16 (s, 1 H) 9,45 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 511,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 288N-[4-(3-amino-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[4-(trifluorometoxi)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 100C y 4-isocianato-1-(trifluorometoxi)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,96 (s, 3 H) 5,20 (s, 2 H) 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,89 (s, 1 H) 8,94 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 459,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 289N-[4-(3-amino-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-fluorofenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G por el Ejemplo 100C en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,96 (s, 3 H) 5,21 (s, 2 H) 6,80 (td, J = 8,5, 2,4 Hz, 1 H) 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,12-7,18 (m, 2 H) 7,28-7,36 (m, 1 H) 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,51 (dt, J = 11,9, 2,2 Hz, 1 H) 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,91 (s, 1 H) 8,96 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 393,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 290

65

N-[4-(3-amino-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

5 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 100C y 3-isocianato-1-metoxibenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,74 (s, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 5,21 (s, 2 H) 6,57 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1 H) 6,95 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1 H) 7,04 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,15-7,22 (m, 3 H) 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,73 (s, 1 H) 8,82 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 405,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 291

10

N-[4-(3-amino-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3,5-difluorofenil)urea

15 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 100C y 1,3-difluoro-5-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,96 (s, 3 H) 5,20 (s, 2 H) 6,80 (tt, J = 9,3, 2,4 Hz, 1 H) 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,19-7,26 (m, 2 H) 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 9,01 (s, 1 H) 9,14 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 411,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 292

20

N-[4-(3-amino-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(4-metilfenil)urea

25 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 100C y 1-isocianato-4-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 5,20 (s, 2 H) 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 2 H) 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2 H) 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,60 (s, 1 H) 8,78 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 389,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 293

30

N-[4-(3-amino-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-bromofenil)urea

35 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 100C y 1-bromo-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,96 (s, 3 H) 5,20 (s, 2 H) 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,14-7,18 (m, 2 H) 7,25 (t, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,33 (ddd, J = 8,0, 2,0, 1,2 Hz, 1 H) 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,88 (t, J = 1,9 Hz, 1 H) 8,91 (s, 1 H) 8,92 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 451,0, 453,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 294

40

N-[4-(3-amino-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3,5-dimetilfenil)urea

45 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 100C y 1-isocianato-3,5-dimetilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,24 (s, 6 H) 3,96 (s, 3 H) 5,20 (s, 2 H) 6,63 (s, 1 H) 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,09 (s, 2 H) 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,55 (s, 1 H) 8,79 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 403,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 295N-[4-(3-amino-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[4-(dimetilamino)fenil]urea

50 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 100C y 4-dimetilamino-1-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,84 (s, 6 H) 3,96 (s, 3 H) 5,20 (s, 2 H) 6,71 (d, J = 9,2 Hz, 2 H) 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,28 (d, J = 9,2 Hz, 2 H) 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,68 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 418,1 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 296N-[4-(3-amino-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-1,3-benzodioxol-5-ilurea

60 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 100C y 5-isocianatobenzodioxol, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,96 (s, 3 H) 5,20 (s, 2 H) 5,97 (s, 2 H) 6,78 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H) 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1 H) 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,22 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,60 (s, 1 H) 8,76 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 419,1 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 297N-[4-(3-amino-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea5 Ejemplo 297A4-yodo-7-metil-1,2-bencisoxazol-3-amina

10 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromo-6-fluorobenzonitrilo por el Ejemplo 15C en el Ejemplo 95A. MS (ESI(+)) m/e 274,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 297B4-(4-aminofenil)-7-metil-1,2-bencisoxazol-3-amina

15 El producto deseado se preparó sustituyendo los Ejemplos 1A y 1B por el Ejemplo 297A y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina, respectivamente, en el Ejemplo 1C. MS (ESI(+)) m/e 240,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 297C

20 N-[4-(3-amino-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

25 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 297B y 1-isocianato-3-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 2,45 (s, 3 H) 5,20 (s, 2 H) 6,80 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,03 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,17 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,38 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1 H) 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,64 (s, 1 H) 8,83 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 373,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 298

30 N-[4-(3-amino-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-clorofenil)urea

35 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 297B y 1-cloro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,45 (s, 3 H) 5,20 (s, 2 H) 7,02-7,05 (m, 2 H) 7,27-7,32 (m, 2 H) 7,37-7,44 (m, 3 H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,73-7,74 (m, 1 H) 8,94 (s, 1 H) 8,95 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 393,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 299

40 N-[4-(3-amino-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

45 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 297B y 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 2,45 (s, 3 H) 5,20 (s, 2 H) 6,79-6,84 (m, 1 H) 7,04 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,11 (dd, J = 11,4, 8,3 Hz, 1 H) 7,37-7,43 (m, 3 H) 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,00 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1 H) 8,54 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 9,24 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 391,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 300

50 N-[4-(3-amino-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

55 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 297B y 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,46 (s, 3 H) 5,20 (s, 2 H) 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,38-7,45 (m, 4 H) 7,48-7,55 (m, 1 H) 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,64 (dd, J = 7,3, 2,2 Hz, 1 H) 8,97 (s, 1 H) 9,37 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 445,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 301

60 N-[4-(3-amino-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

65 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 297B y 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,45 (s, 3 H) 5,20 (s, 2 H) 7,04 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,38 (dd, J = 7,3, 0,9 Hz, 1 H) 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,59-7,64 (m, 3 H) 8,04 (s, 1 H) 9,00 (s, 1 H) 9,13 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 427,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 302N-[4-(3-amino-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3,5-dimetilfenil)urea

- 5 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 297B y 1-isocianato-3,5-dimetilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,24 (s, 6 H) 2,45 (s, 3 H) 5,20 (s, 2 H) 6,63 (s, 1 H) 7,04 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,09 (s, 2 H) 7,38 (dd, J = 7,3, 0,9 Hz, 1 H) 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,56 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 387,1 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 303N-[4-(3-amino-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-etilfenil)urea

- 15 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 297B y 3-etil-1-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3 H) 2,45 (s, 3 H) 2,58 (c, J = 7,6 Hz, 2 H) 5,20 (s, 2 H) 6,84 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,04 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,1,9 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,27 (ddd, J = 8,1, 2,0, 1,4 Hz, 1 H) 7,33-7,35 (m, 1 H) 7,38 (dd, J = 7,3, 0,9 Hz, 1 H) 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,66 (s, 1 H) 8,82 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 387,1 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 304N-[4-(3-amino-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(4-metilfenil)urea

- 25 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 297B y 1-isocianato-4-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 2,45 (s, 3 H) 5,19 (s, 2 H) 7,03 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,34-7,41 (m, 5 H) 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,61 (s, 1 H) 8,80 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 373,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 305

- 30 N-[4-(3-amino-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[4-(trifluorometoxi)fenil]urea

- 35 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 297B y 1-trifluorometoxi-4-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,45 (s, 3 H) 5,20 (s, 2 H) 7,04 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,37-7,42 (m, 3 H) 7,57-7,63 (m, 4 H) 8,91 (s, 1 H) 8,95 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 443,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 306

- 40 N-[4-(3-amino-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-fluoro-4-metilfenil)urea

- 45 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 297B y 1-fluoro-5-isocianato-2-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,17 (s, 3 H) 2,45 (s, 3 H) 5,20 (s, 2 H) 7,04 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,05 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1 H) 7,18 (t, J = 8,7 Hz, 1 H) 7,37-7,39 (m, 1H) 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,46 (dd, J = 12,6, 2,0 Hz, 1 H) 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,84 (s, 1 H) 8,88 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 391,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 307

- 50 N-[4-(3-amino-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-metoxifenil)urea

- 55 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 297B y 1-metoxi-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,45 (s, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 5,20 (s, 2 H) 6,57 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1 H) 6,95 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1 H) 7,04 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,16-7,22 (m, 2 H) 7,37-7,43 (m, 3 H) 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,74 (s, 1 H) 8,84 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 389,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 308

- 60 N-[4-(3-amino-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-fenilurea

- 65 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 297B e isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,45 (s, 3 H) 5,20 (s, 2 H) 6,98 (tt, J = 7,1, 1,4 Hz, 1 H) 7,04 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,27-7,32 (m, 2 H) 7,38 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1 H) 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,48 (dd, J = 8,8, 1,0 Hz, 2 H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 8,72 (s, 1 H) 8,85 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e

359,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 309

5 N-[4-(3-amino-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 297B y 1-isocianato-3,5-bis(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,45 (s, 3 H) 5,20 (s, 2 H) 7,05 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,39 (dd, J = 7,5, 0,7 Hz, 1 H) 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,63-7,66 (m, 3 H) 8,16 (s, 2 H) 9,18 (s, 1H) 9,45 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 495,0 (M+H)⁺

Ejemplo 310

15 N-[4-(3-amino-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-bromofenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 297B y 1-bromo-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,45 (s, 3 H) 5,20 (s, 2 H) 7,04 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,16 (ddd, J = 7,8, 1,9, 1,2 Hz, 1 H) 7,25 (t, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,33 (ddd, J = 8,0, 2,0, 1,2 Hz, 1 H) 7,38 (m, J = 7,5, 1,0 Hz, 1 H) 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,88 (t, J = 1,9 Hz, 1 H) 8,93 (s ap., 2 H) MS (ESI(+)) m/e 436,9, 438,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 311

25 N-[4-(3-amino-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-fluorofenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G por el Ejemplo 297B en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,45 (s, 3 H) 5,19 (s, 2 H) 6,80 (tdd, J = 8,5, 2,7, 1,0 Hz, 1 H) 7,04 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,14 (ddd, J = 8,2, 2,0, 0,7 Hz, 1 H) 7,32 (td, J = 8,2, 7,0 Hz, 1 H) 7,37-7,44 (m, 3 H) 7,51 (dt, J = 12,0, 2,3 Hz, 1 H) 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,92 (s, 1 H) 8,96 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 377,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 312

35 N-[4-(3-amino-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 100C y 1-fluoro-4-isocianato-2-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,96 (s, 3 H) 5,20 (s, 2 H) 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,45 (t, J = 9,8 Hz, 1 H) 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,64-7,69 (m, 1 H) 8,02 (dd, J = 6,4, 2,7 Hz, 1 H) 8,97 (s, 1 H) 9,09 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 461,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 313

45 N-[4-(3-amino-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(4-fluoro-3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 100C y 1-fluoro-4-isocianato-2-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,22 (d, J = 2,0 Hz, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 5,20 (s, 2 H) 7,03-7,09 (m, 2 H) 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,27 (ddd, J = 8,5, 4,1, 3,0 Hz, 1 H) 7,35-7,39 (m, 3 H) 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,66 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 407,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 314

55 N-[4-(3-amino-7-fluoro-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

Ejemplo 314A

7-fluoro-4-yodo-1,2-bencisoxazol-3-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromo-6-fluorobenzonitrilo por el Ejemplo 26A en el Ejemplo 95A. MS (ESI(+)) m/e 278,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 314B

4-(4-aminofenil)-7-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-amina

65 El producto deseado se preparó sustituyendo los Ejemplos 1A y 1B por el Ejemplo 314A y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)anilina, respectivamente, en el Ejemplo 1C. MS (ESI(+)) m/e 244,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 314C

5 N-[4-(3-amino-7-fluoro-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 314B y 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 5,38 (s, 2 H) 7,12 (dd, J = 8,3, 3,9 Hz, 1H) 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,52 (dd, J = 10,9, 8,1 Hz, 1 H) 7,53 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,59-7,65 (m, 3 H) 8,04 (s, 1 H) 9,00 (s, 1 H) 9,12 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 431,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 315

15 N-[4-(3-amino-7-fluoro-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-clorofenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 314B y 1-cloro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 5,38 (s, 2 H) 7,03 (dt, J = 6,4, 2,2 Hz, 1 H) 7,12 (dd, J = 8,1, 4,1 Hz, 1 H) 7,27-7,35 (m, 2 H) 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,52 (dd, J = 10,9, 8,1 Hz, 1 H) 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,72-7,74 (m, 1 H) 8,95 (s, 1 H) 8,96 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 397,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 316

25 N-[4-(3-amino-7-fluoro-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 314B y 1-fluoro-4-isocianato-2-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 5,37 (s, 2 H) 7,12 (dd, J = 8,1, 4,1 Hz, 1 H) 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,43 (d, J = 9,2 Hz, 1 H) 7,52 (dd, J = 10,9, 8,1 Hz, 1 H) 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,64-7,69 (m, 1 H) 8,02 (dd, J = 6,4, 2,7 Hz, 1 H) 9,01 (s, 1 H) 9,10 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 449,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 317

35 N-[4-(3-amino-7-fluoro-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 314B y 1-isocianato-3-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 5,38 (s, 2 H) 6,81 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,11 (dd, J = 8,1, 4,1 Hz, 1 H) 7,17 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,51 (dd, J = 10,9, 8,1 Hz, 1 H) 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,65 (s, 1 H) 8,85 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 377,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 318

45 N-[4-(3-amino-7-fluoro-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 314B y 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 5,38 (s, 2 H) 7,12 (dd, J = 8,3, 3,9 Hz, 1 H) 7,38-7,55 (m, 5 H) 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 8,64 (dd, J = 7,3, 2,2 Hz, 1 H) 8,97 (d, J = 3,1 Hz, 1 H) 9,37 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 449,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 319

55 N-[4-(3-amino-7-fluoro-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 314B y 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 5,38 (s, 2 H) 6,79-6,84 (m, 1 H) 7,08-7,15 (m, 2 H) 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,52 (dd, J = 10,9, 8,1 Hz, 1 H) 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,00 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1 H) 8,55 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 9,25 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 395,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 320

65 N-[4-[3-amino-7-(trifluorometoxi)-1,2-bencisoxazol-4-il]fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

Ejemplo 320A6-bromo-2-fluoro-3-(trifluorometoxi)benzonitrilo

- 5 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-fluoro-4-yodo-1-metilbenceno por 4-bromo-2-fluoro-1-trifluorometoxi-benceno en los Ejemplos 15A-C. MS (ESI(-)) m/e 282 (M-H).

Ejemplo 320B10 4-bromo-7-(trifluorometoxi)-1,2-bencisoxazol-3-amina

- Una solución de propan-2-ona oxima (810 mg, 1,1 mmol) en THF (50 ml) se trató con terc-butóxido potásico (1,23 g), se agitó a t.a. durante 30 min y después se trató con el ejemplo 320A (2,84 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 min y después se repartió entre EtOAc y agua. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se disolvió en etanol (20 ml), se trató con HCl al 5% (20 ml) y se calentó a reflujo durante 2 h. La reacción se dejó enfriar a t.a. y se concentró a la mitad de su volumen dando como resultado un precipitado que se recogió por filtración. El sólido en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 al 10%-hexanos para dar 0,95 g del ejemplo 320B. MS (ESI(+)) m/e 297, 299 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 320C4-(4-aminofenil)-7-(trifluorometoxi)-1,2-bencisoxazol-3-amina

- 25 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15H por el Ejemplo 320B en el Ejemplo 15G. MS (ESI(+)) m/e 310 (M+H)⁺.

Ejemplo 320DN-{4-[3-amino-7-(trifluorometoxi)-1,2-bencisoxazol-4-il]fenil}-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

- 30 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 320C y 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5,44 (s, 2H), 7,22 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,35-7,46 (m, 1H), 7,45-7,52 (m, 3H), 7,62-7,72(m, 3H), 8,64 (dd, J = 7,29, 2,20 Hz, 1H), 8,98 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 9,40 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 515(M+H)⁺.

35

Ejemplo 321N-{4-[3-amino-7-(trifluorometoxi)-1,2-bencisoxazol-4-il]fenil}-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

- 40 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 320C y 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5,44 (s, 2H), 7,22 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,45-7,72 (m, 7H), 8,04 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,13 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 497(M+H)⁺.

45 Ejemplo 322N-{4-[3-amino-7-(trifluorometoxi)-1,2-bencisoxazol-4-il]fenil}-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

- 50 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 320C y 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,28 (s, 3H), 5,44 (s, 2H), 6,75-6,90 (m, 1H), 7,12 (dd, J = 11,36, 8,31 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,55-7,75 (m, 3H), 8,00 (dd, J = 7,97, 1,86 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 9,28 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 461(M+H)⁺.

55 Ejemplo 323N-{4-[3-amino-7-(trifluorometoxi)-1,2-bencisoxazol-4-il]fenil}-N'-(3-clorofenil)urea

- 60 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 320C y 3-cloro-1-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5,43 (s, 2H), 7,95-7,06 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,6-7,9 (m, 4H), 8,97 (s, 1H), 8,99 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 463(M+H)⁺.

Ejemplo 324

- 65 N-{4-[3-amino-7-(trifluorometoxi)-1,2-bencisoxazol-4-il]fenil}-N'-(3-bromofenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 320C y 3-bromo-1-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 5,43 (s, 2H), 7,10-7,37 (m, 4H), 7,47 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,60-7,72 (m, 3H), 7,88 (t, J = 2,03 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,99 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 507(M+H)⁺.

5

Ejemplo 325N-[4-[3-amino-7-(trifluorometoxi)-1,2-bencisoxazol-4-il]fenil]-N'-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)urea

10 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 320C y 1-fluoro-4-isocianato-2-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 5,43 (s, 2H), 7,21 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,40-7,52 (m, J = 9,15,9,15 Hz, 3H), 7,60-7,75 (m, 4H), 7,90-8,10 (dd, J = 6,44, 2,71 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,12 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 515(M+H)⁺.

15 Ejemplo 326N-[4-[3-amino-7-(trifluorometoxi)-1,2-bencisoxazol-4-il]fenil]-N'-(4-fluoro-3-metilfenil)urea

20 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 320C y 1-fluoro-4-isocianato-2-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,23 (s, 3H), 5,43 (s, 2H), 7,06 (t, J = 9,16 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,25-7,40 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,58-7,78 (m, 3H), 8,69 (s, 1H), 8,88 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 461(M+H)⁺.

Ejemplo 327

25

N-[4-(3-amino-1,2-bencisotiazol-4-il)fenil]-N'-(3,5-dimetilfenil)ureaEjemplo 327A30 2-(benciltio)-6-yodobenzonitrilo

Una suspensión de terc-butóxido potásico (1,12 g, 10,0 mmol) y fenilmetanotiol (1,24 g, 10 mmol) en THF (30 ml) a temperatura ambiente se agitó durante 10 minutos antes del tratamiento con 2-fluoro-6-yodo-benzonitrilo (2,47 g, 10 mmol). La solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio y se filtró. La torta de filtro se recristalizó en hexanos para proporcionar 2,41 g (rendimiento del 53%) del producto deseado. MS (ESI(-)) m/e 350,0 (M-H)⁻.

35

Ejemplo 327B40 4-yodo-1,2-bencisotiazol-3-amina

El Ejemplo 327A (2,5 g, 7,1 mmol) se trató con cloruro de sulfurilo (1,0 M en diclorometano, 3,5 ml, 35,5 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de THF, se trató con amoniaco (7,0 M en metanol, 10 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró en acetato de etilo/hexanos para proporcionar 1,2 g (rendimiento del 61%) del producto deseado. MS (ESI(-)) m/e 274,8, 276.7 (M-H)⁻.

45

Ejemplo 327C

50

N-[4-(3-amino-1,2-bencisotiazol-4-il)fenil]-N'-(3,5-dimetilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 1-isocianato-3,5-dimetilbenceno, en el ejemplo 1B y el ejemplo 1A por el Ejemplo 327B en el ejemplo 1C. Además se usó PdCl₂.dppf.CH₂Cl₂ en lugar de Pd(PPh₃)₄. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,24 (s, 6H), 5,45 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,09 (s, 2H), 7,35 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,50-7,70 (m, 3H), 7,97 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,85 (s, 2H); MS (ESI(+)) m/e 389,0 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 32860 N-[4-(3-amino-1,2-bencisotiazol-4-il)fenil]-N'-(3-clorofenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 3-cloro-1-isocianatobenceno, en el ejemplo 1B y el ejemplo 1A por el Ejemplo 327B en el ejemplo 1C. Además se usó PdCl₂.dppf.CH₂Cl₂ en lugar de Pd(PPh₃)₄. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 5,45 (s, 2H), 7,01-7,10 (m, 1H), 7,17 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,30-7,40 (m, 3H), 7,50-7,65 (m, 4H), 7,70-7,80 (m, 1H), 7,97 (dd, J = 7,97, 0,85 Hz, 1H), 9,00 (s, 2H); MS (ESI(+)) m/e

65

395,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 329

5 N-[4-(3-amino-1,2-bencisotiazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno, en el ejemplo 1B y el ejemplo 1A por el Ejemplo 327B en el ejemplo 1C. Además se usó PdCl₂.dppf.CH₂Cl₂ en lugar de Pd(PPh₃)₄. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,28 (s, 3H), 5,45 (s, 2H), 6,78-6,88 (m, 1H), 7,05-7,25 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,50-7,70 (m, 3H), 7,90-8,10 (m, 2H), 8,56 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 9,28 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 393,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 330

15 N-[4-(3-amino-1,2-bencisotiazol-4-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el ejemplo 1A por el Ejemplo 327B en el ejemplo 1C. Además se usó PdCl₂.dppf.CH₂Cl₂ en lugar de Pd(PPh₃)₄. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,29 (s, 3H), 5,45 (s, 2H), 6,81 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,20-7,40 (m, 3H), 7,48-7,56 (m, 6H), 7,97 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,87 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 375,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 331

25 N-[4-(3-amino-1,2-bencisotiazol-4-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno, en el ejemplo 1B y el ejemplo 1A por el Ejemplo 327B en el ejemplo 1C. Además se usó PdCl₂.dppf.CH₂Cl₂ en lugar de Pd(PPh₃)₄. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5,45 (s, 2H), 7,17 (d, J = 7,12 Hz, 1H), 7,25-7,45 (m, 3H), 7,50-7,60 (m, 5H), 7,97 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,14 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 429 (M+H)⁺.

Ejemplo 332

N-[4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-fluorofenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

35 Ejemplo 332A

2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilamina

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 149A por 4-bromo-2-fluoro-fenilamina en el Ejemplo 149B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,32 (s, 12 H), 5,56 (s, 2 H), 6,72 (dd, J = 8,82, 7,80 Hz, 1 H), 7,13 (m, 1 H), 7,18 (dd, J = 7,97, 1,19 Hz, 1 H).

Ejemplo 332B

45 N-(2-fluoro-5-metilfenil)-N'-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo 4-bromo-2-etilanilina por el Ejemplo 332A en el Ejemplo 149A. MS (ESI(+)) m/e 389 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 332C

7-fluoro-4-yodo-1H-indazol-3-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15E por el Ejemplo 26A en el Ejemplo 15F. MS (ESI(+)) m/e 278 (M+H)⁺.

Ejemplo 332D

60 N-[4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-fluorofenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B y el Ejemplo 1A por el Ejemplo 332B y el Ejemplo 332C, respectivamente, en el Ejemplo 1C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,28 (s, 3H), 6,77-6,81 (m, 2H), 7,09-7,17 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 8,48, 2,03 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 12,21, 2,03 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,97, 2,20 Hz, 1H), 8,31 (t, J = 8,48 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 9,15 (d, J = 2,37 Hz, 1H); MS (ESI(+)) m/e 412 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 333N-[4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-fluorofenil]-N'-(3-clorofenil)urea5 Ejemplo 333AN-(3-clorofenil)-N'-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea

10 El producto deseado se preparó sustituyendo 4-bromo-2-etilnilina y 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno por el Ejemplo 332A y 1-cloro-3-isocianato-benceno, respectivamente, en el Ejemplo 149A. MS (ESI(+)) m/e 391 (M+H)⁺.

Ejemplo 333BN-[4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-fluorofenil]-N'-(3-clorofenil)urea

15 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B y el Ejemplo 1A por el Ejemplo 333A y el Ejemplo 332C, respectivamente, en el Ejemplo 1C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 6,79 (dd, J = 7,80, 4,07 Hz, 1H), 7,03-7,07 (m, 1H), 7,14 (dd, J = 11,36, 7,97 Hz, 1H), 7,24-7,39 (m, 4H), 7,75 (t, J = 2,03 Hz, 1H), 8,25 (t, J = 8,48 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 9,31 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 414 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 334N-(4-{3-amino-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxil]-1H-indazol-4-il}-2-fluorofenil)-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea25 Ejemplo 334A2-fluoro-6-yodo-3-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxil]benzonitrilo

30 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(4-morfolinil)etanol por 1-metil-4-piperidinmetanol en el Ejemplo 75A. MS (ESI(+)) m/e 375 (M+H)⁺.

Ejemplo 334B4-yodo-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxil]-1H-indazol-3-amina

35 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15E por el Ejemplo 334A en el Ejemplo 15F. MS (ESI(+)) m/e 387 (M+H)⁺.

Ejemplo 334C

40

N-(4-{3-amino-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxil]-1H-indazol-4-il}-2-fluorofenil)-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

45 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y el Ejemplo 1B por el Ejemplo 334B y el Ejemplo 5A en el Ejemplo 1C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,42-1,58 (m, 2H), 2,08-2,18 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,79 (d, J = 4,75 Hz, 3H), 2,91-3,11 (m, 2H), 3,51 (d, J = 12,21 Hz, 2H), 4,03 (d, J = 6,44 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,81-6,83 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 11,36, 8,31 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 8,00 (dd, J = 7,97, 2,20 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 9,19 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 503 (M+H)⁺.

Ejemplo 335

50

N-(4-{3-amino-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-metilfenil)urea

55 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 334B en el Ejemplo 1C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,41-1,53 (m, 2H), 2,07-2,18 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,79 (d, J = 4,75 Hz, 3H), 2,92-3,05 (m, 2H), 3,51 (d, J = 12,55 Hz, 2H), 4,03 (d, J = 6,44 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 6,81 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,83 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 485 (M+H)⁺.

Ejemplo 336

60

N-(4-{3-amino-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxil]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(3-clorofenil)urea

65 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y 1-isocianato-3-metilbenceno por el Ejemplo 334B y 1-cloro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en los Ejemplos 1B-C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,41-1,53 (m, 2H), 2,07-2,18 (m, 3H), 2,79 (d, J = 4,75 Hz, 3H), 2,92-3,05 (m, 2H), 3,51 (d, J = 12,55 Hz, 2H), 4,03 (d, J = 6,44 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,01-7,04 (m, 1H), 7,30-7,32 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,48

Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,74 (m, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,04 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 505 (M+H)⁺.

Ejemplo 337

5 N-(4-{3-amino-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-(4-fluoro-3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y 1-isocianato-3-metilbenceno por el Ejemplo 334B y 1-fluoro-2-metil-4-isocianatobenceno, respectivamente, en los Ejemplos 1B-C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,41-1,53 (m, 2H), 2,07-2,18 (m, 3H), 2,22 (s, 3H) 2,79 (d, J = 4,75 Hz, 3H), 2,92-3,05 (m, 2H), 3,51 (d, J = 12,55 Hz, 2H), 4,03 (d, J = 6,44 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 9,16 Hz, 1H), 7,25-7,40 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,85 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 503 (M+H)⁺.

Ejemplo 338

15 N-[4-[3-amino-7-(3-piridin-3-ilpropoxi)-1H-indazol-4-il]fenil]-N'-(3-clorofenil)urea

Ejemplo 338A

20 2-fluoro-6-yodo-3-(3-piridin-3-ilpropoxi)benzonitrilo

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(4-morfolinil)etanol por 3-piridinapropanol en el Ejemplo 75A. MS (ESI(+)) m/e 383 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 338B

4-yodo-7-(3-piridin-3-ilpropoxi)-1H-indazol-3-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15E por el Ejemplo 338A en el Ejemplo 15F. MS (ESI(+)) m/e 395 (M+H)⁺.

Ejemplo 338C

35 N-[4-[3-amino-7-(3-piridin-3-ilpropoxi)-1H-indazol-4-il]fenil]-N'-(3-clorofenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y 1-isocianato-3-metilbenceno por el Ejemplo 338B y 1-cloro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en los Ejemplos 1B-C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,13-2,22 (m, 2H), 3,05 (t, J = 7,12 Hz, 2H), 4,16 (t, J = 5,93 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,01-7,04 (m, 1H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 7,74 (t, J = 2,03 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 7,80, 5,42 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 4,07 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,03 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 513 (M+H)⁺.

Ejemplo 339

45 N-[4-[3-amino-7-(3-piridin-3-ilpropoxi)-1H-indazol-4-il]fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 338B en el Ejemplo 1C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,15-2,22 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,05 (t, J = 7,12 Hz, 2H), 4,16 (t, J = 5,93 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,79-6,82 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 7,83 (dd, J = 7,80, 5,42 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 8,69 (m, 2H), 8,77 (d, J = 1,69 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 493 (M+H)⁺.

Ejemplo 340

55 N-[4-[3-amino-7-(3-piridin-3-ilpropoxi)-1H-indazol-4-il]fenil]-N'-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y 1-isocianato-3-metilbenceno por el Ejemplo 338B y 1-fluoro-4-isocianato-2-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en los Ejemplos 1B-C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,07-2,19 (m, 2H), 3,05 (t, J = 7,12 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 5,93 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 9,16 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,78 (dd, J = 7,80, 5,42 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 6,78, 2,71 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 4,41 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,16 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 565 (M+H)⁺.

Ejemplo 341

65 N-[4-[3-amino-7-(3-piridin-3-ilpropoxi)-1H-indazol-4-il]fenil]-N'-(4-fluoro-3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y 1-isocianato-3-metilbenceno por el Ejemplo 338B y 1-fluoro-4-isocianato-2-metilbenceno, respectivamente, en los Ejemplos 1B-C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,15-2,22 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 3,05 (t, J = 7,12 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 6,10 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 9,16 Hz, 1H), 7,19-7,40 (m, 4H), 7,56 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,82 (dd, J = 7,97, 5,26 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 7,12 Hz, 1H), 8,69 (dd, J = 5,43, 1,36 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,76 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 511 (M+H)⁺.

Ejemplo 342

10 N-{4-[3-amino-7-(3-piridin-3-ilpropoxi)-1H-indazol-4-il]fenil}-N'-(3-cloro-4-fluorofenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y 1-isocianato-3-metilbenceno por el Ejemplo 338B y 1-fluoro-2-cloro-4-isocianatobenceno, respectivamente, en los Ejemplos 1B-C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,13-2,22 (m, 2H), 3,05 (t, J = 7,12 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 5,93 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,33-7,38 (m, 4H), 7,57 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,77-7,84 (m, 2H), 8,27 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 8,67 (dd, J = 5,42, 1,36 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,01 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 531 (M+H)⁺.

Ejemplo 343

20 N-{4-[3-amino-7-(3-piridin-3-ilpropoxi)-1H-indazol-4-il]fenil}-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y 1-isocianato-3-metilbenceno por el Ejemplo 338B y 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en los Ejemplos 1B-C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,13-2,22 (m, 2H), 3,05 (t, J = 7,12 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 6,10 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,32 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,53 (t, J = 7,97 Hz, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,81 (dd, J = 8,14, 5,42 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 8,68 (dd, J = 5,26, 1,19 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 547 (M+H)⁺.

Ejemplo 344

30 N-{4-[3-amino-7-(3-piridin-4-ilpropoxi)-1H-indazol-4-il]fenil}-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

Ejemplo 344A

35 2-fluoro-6-yodo-3-(3-piridin-4-ilpropoxi)benzonitrilo

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(4-morfolinil)etanol por 4-piridinapropanol en el Ejemplo 75A. MS (ESI(+)) m/e 382,9 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 344B

4-yodo-7-(3-piridin-4-ilpropoxi)-1H-indazol-3-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15E por el Ejemplo 344A en el Ejemplo 15F. MS (ESI(+)) m/e 395 (M+H)⁺.

Ejemplo 344C

50 N-{4-[3-amino-7-(3-piridin-4-ilpropoxi)-1H-indazol-4-il]fenil}-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y 1-isocianato-3-metilbenceno por el Ejemplo 344B y 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno, respectivamente, en los Ejemplos 1B-C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,09-2,15 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,90 (t, J = 7,12 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 6,10 Hz, 2H), 4,32 (s, 2H), 6,67 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,78-6,82 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 11,36, 8,31 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 6,10 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,01 (dd, J = 7,97, 2,20 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 5,76 Hz, 2H), 8,53 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 11,90 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 511 (M+H)⁺.

Ejemplo 345

60 N-{4-[3-amino-7-(3-piridin-4-ilpropoxi)-1H-indazol-4-il]fenil}-N'-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 344B en el Ejemplo 1C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,07-2,16 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 4,13 (t, J = 5,93 Hz, 2H), 4,32 (s, 2H), 6,67 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,12 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 4,07, 1,70 Hz, 3H), 7,35 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,47 (d, J = 6,10 Hz, 2H),

8,64 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 11,90 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 493 (M+H)⁺.

Ejemplo 346

5 N-[4-[3-amino-7-(3-piridin-4-ilpropoxi)-1H-indazol-il]fenil]-N'-(3-clorofenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y 1-isocianato-3-metilbenceno por el Ejemplo 344B y 1-cloro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en los Ejemplos 1B-C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,13 (m, 2H), 4,13 (t, J = 6,10 Hz, 2H), 4,32 (s, 2H), 6,67 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,75 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,31 (m, J = 6,10, 2,03 Hz, 5H), 7,36 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 7,56 (m, J = 8,48 Hz, 3H), 7,73 (s, 1H), 8,47 (m, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 11,90 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/e 513 (M+H)⁺.

Ejemplo 347

15 N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)-2-(metoximetoxi)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

Ejemplo 347A

20 N-(4-bromo-2-hidroxifenil)-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo 4-bromo-2-etilanilina por 2-Amino-5-bromo-fenol en el ejemplo 149A. MS (ESI(+)) m/e 339 y 341 (M+H)⁺.

Ejemplo 347B

25 N-[4-bromo-2-(metoximetoxi)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

Una solución del ejemplo 347A (68 mg, 0,2 mmol) en acetona (2 ml) se trató con K₂CO₃ (41 mg, 0,3 mmol) y MOM-Cl (0,023 ml, 0,3 mmol), se agitó a reflujo durante 2 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se trató con agua. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtro se secó para dar 58 mg del ejemplo 347B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 3,45 (s, 3 H) 5,32 (s, 2 H) 6,78-6,83 (m, 1 H) 7,12-7,15 (m, 2 H) 7,29 (d, J = 2,37 Hz, 1 H) 7,98 (dd, J = 7,97, 1,86 Hz, 1 H) 8,13 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 8,82 (s, 1 H) 9,22 (d, J = 1,70 Hz, 1 H).

Ejemplo 347C

35 N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)-2-(metoximetoxi)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el ejemplo 44A por el ejemplo 347B en el ejemplo 44B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 3,47 (s, 3 H) 4,42 (s, 2 H) 5,37 (s, 2 H) 6,78-6,83 (m, 2 H) 7,08 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1 H) 7,11 (dd, J = 11,4, 8,3 Hz, 1 H) 7,24 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,27 (d, J = 2,7 Hz, 1 H) 8,04 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1 H) 8,29 (d, J = 8,5 Hz, 1 H) 8,89 (s, 1 H) 9,26 (d, J = 1,7 Hz, 1 H) 11,72 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 436,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 348

45 N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)-2-hidroxifenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

Ejemplo 348A

50 N-(4-bromo-2-tetrahidro-2H-piran-2-ilfenil)-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

Una solución del ejemplo 347A (150 mg, 0,44 mmol) y dihidropirano (0,24 ml, 2,4 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se trató con TsOH (1 mg), se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se repartió entre EtOAc y una solución ac. sat. de NaHCO₃. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20%-hexanos para dar 190 mg de 348A.

Ejemplo 348B

60 N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)-2-hidroxifenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 44A por el ejemplo 348A (190 mg, 0,4 mmol) en el ejemplo 44B, y después disolviendo el producto en bruto en metanol tratándolo con una gota de HCl 1 N y agitación a t.a. durante 12 h. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 5%-cloruro de metileno dio 14 mg de 348B. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 6,77-6,81 (m, 2 H) 6,85 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1 H) 6,94 (d, J = 2,2 Hz, 1 H) 7,09 (dd, J = 11,2, 8,4 Hz, 1 H) 7,24-7,29 (m, 2 H) 8,02 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1 H) 8,17 (d, J = 8,4 Hz, 1 H) 8,81 (s, 1 H) 9,19 (d, J = 1,9 Hz, 1 H) 10,14 (s, 1 H) 11,74 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 391,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 349N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(hidroximetil)fenil]urea5 Ejemplo 349AN-(4-bromofenil)-N'-[2-fluoro-5-(hidroximetil)fenil]urea

10 Una solución de (3-amino-4-fluoro-fenil)-metanol (0,61 g, 4,3 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se trató con 1-isocianato-4-bromobenceno (0,85 g, 4,3 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante una noche dando como resultado una suspensión espesa que se filtró para dar 1,43 g de 349 en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI(-)) m/e 336,9, 338,9 (M-H)⁺.

Ejemplo 349B

15

N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(hidroximetil)fenil]urea

20 El producto deseado se preparó sustituyendo 149A por el ejemplo 349A en los ejemplos 149B-C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4,33 (s, 2 H) 4,46 (d, J = 5,8 Hz, 2 H) 5,22 (t, J = 5,8 Hz, 1 H) 6,79 (dd, J = 5,4, 2,4 Hz, 1 H) 6,95 (ddd, J = 8,1, 4,8, 2,0 Hz, 1 H) 7,11-7,30 (m, 3 H) 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,16 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1 H) 8,58 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 9,21 (s, 1 H) 11,71 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 392,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 35025 N-[4-(3-amino-7-tien-3-il-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]ureaEjemplo 350A30 4-(4-aminofenil)-7-tien-3-il-1H-indazol-3-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo ácido piridina-3-borónico por ácido tiofeno-3-borónico en los ejemplos 243D-E, y después siguiendo el procedimiento del ejemplo 352B. Fr = 0,24 (EtOAc).

Ejemplo 350B

35

N-[4-(3-amino-7-tien-3-il-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

40 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 350A y 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6,92 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,48-7,68 (m, 6 H) 7,73 (dd, J = 4,8, 2,7 Hz, 1 H) 7,96 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 9,01 (s, 1 H) 9,15 (s, 1 H) 11,96 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 494,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 351

45

N[4-(3-amino-7-tien-3-il-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

50 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 350A y 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 6,79-6,84 (m, 1 H) 6,89 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,12 (dd, J = 11,4, 8,3 Hz, 1 H) 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,54 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,57-7,64 (m, 3 H) 7,72 (dd, J = 4,9, 2,9 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,02 (d, J = 6,8 Hz, 1 H) 8,55 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 9,23 (s, 1 H) 11,84 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 458,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 352

55

N-[4-(3-amino-7-piridin-4-il-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(4-fluoro-3-metilfenil)ureaEjemplo 352A60 4-(4-nitrofenil)-7-piridin-4-il-1H-indazol-3-amina

65 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido piridina-3-borónico por ácido piridina-4-borónico en los ejemplos 243D-E. A diferencia del ejemplo 243E únicamente se obtuvo una pequeña cantidad (aprox. 20%) del producto 352A reducido. MS (ESI(+)) m/e 332 (M+H)⁺.

Ejemplo 352B

4-(4-aminofenil)-7-piridin-4-il-1H-indazol-3-amina

Una mezcla de 352A (370 mg, 1,1 mmol), hierro (374 mg) y NH₄Cl (60 mg, 1,1 mmol) en etanol (20 ml), THF (10 ml) y agua (4 ml) se calentó a reflujo durante 5 h, se diluyó con THF (20 ml), se filtró a través de una capa de celite, lavándolo con etanol. El filtrado se concentró y el residuo se trituró en agua para dar 313 mg de 352A en forma de un sólido de color amarillo claro. MS (ESI(+)) m/e 302 (M+H)⁺.

Ejemplo 352C10 N-[4-(3-amino-7-piridin-4-il-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(4-fluoro-3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 352B y 1-fluoro-4-isocianato-2-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. Además, se usó DMF en lugar de CH₂Cl₂. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,23 (d, J = 2,0 Hz, 3 H) 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,06 (t, J = 9,2 Hz, 1 H) 7,29 (ddd, J = 8,7, 4,3, 2,9 Hz, 1 H) 7,39 (dd, J = 7,1, 2,4 Hz, 1 H) 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,72 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 8,22 (d, J = 3,7 Hz, 2 H) 8,78 (s, 1 H) 8,85-8,92 (m, 2 H) 8,96 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 453,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 35320 N-[4-(3-amino-7-piridin-4-il-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 352B y 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. Además, se usó DMF en lugar de CH₂Cl₂. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 7,02 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1 H) 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,19 (d, J = 2,4 Hz, 2 H) 8,87 (d, J = 2,4 Hz, 2 H) 9,11 (s, 1 H) 9,23 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 489,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 35430 N-[4-(3-amino-7-piridin-4-il-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-clorofenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 352B y 1-cloro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. Además, se usó DMF en lugar de CH₂Cl₂. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 7,00-7,05 (m, 2 H) 7,29-7,33 (m, 2 H) 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,70 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,75 (dd, J = 2,5, 1,2 Hz, 1 H) 8,17 (d, J = 3,7 Hz, 2 H) 8,86 (d, J = 3,7 Hz, 2 H) 9,08 (s, ap, 2 H); MS (ESI(+)) m/e 455,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 35540 N-[4-(3-amino-7-piridin-4-il-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 352B y 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. Además, se usó DMF en lugar de CH₂Cl₂. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 6,80-6,85 (m, 1 H) 7,01 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,12 (dd, J = 11,4, 8,3 Hz, 1 H) 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,69 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 8,01 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1 H) 8,14-8,19 (m, 2 H) 8,57 (d, J = 2,7 Hz, 1 H) 8,82-8,89 (m, 2 H) 9,28 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 453,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 35650 N-[4-(3-amino-7-piridin-4-il-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 352B y 1-fluoro-4-isocianato-2-trifluorometilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. Además, se usó DMF en lugar de CH₂Cl₂. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4,45 (s, 2 H) 6,95 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,42-7,47 (m, 1 H) 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,50 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,64-7,69 (m, 1 H) 7,71 (d, J = 6,1 Hz, 2 H) 8,03 (dd, J = 6,6, 2,5 Hz, 1 H) 8,68 (d, J = 6,1 Hz, 2 H) 8,99 (s, 1 H) 9,11 (s, 1 H) 11,98 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 507,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 35760 N-[4-(3-amino-7-piridin-4-il-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 352B y 1-fluoro-2-isocianato-4-trifluorometil-benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. Además, se usó DMF en lugar de CH₂Cl₂. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 7,01 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,42-7,49 (m, 3 H) 7,65-7,71 (m, 4 H) 8,04

(dd, J = 6,4, 2,7 Hz, 1 H) 8,14-8,21 (m, 2 H) 8,82-8,90 (m, 2 H) 9,12 (s, 1 H) 9,23 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 507,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 358

5 N-[4-(3-amino-5-fluoro-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-bromofenil)urea

Ejemplo 358A

10 5-fluoro-4-yodo-1H-indazol-3-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo el ejemplo 243A por 2,5-difluoro-benzonitrilo en el ejemplo 243B, y después sustituyendo 2-fluoro-6-yodo-benzonitrilo por el producto en el ejemplo 1A. MS (ESI(+)) m/e 278 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 358B

N-[4-(3-amino-5-fluoro-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-bromofenil)urea

20 El producto deseado se preparó sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 1-bromo-3-isocianatobenceno y el Ejemplo 358B durante 1A, respectivamente y en los Ejemplos 1B-C y mediante purificación como en el ejemplo 3. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 7,15-7,38 (m, 7 H) 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,88 (t, J = 1,9 Hz, 1 H) 8,95 (s, 1 H) 8,95 (s, 1 H) 11,82 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 439,9, 441,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 359

25 N-[4-(3-amino-5-fluoro-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea

30 El producto deseado se preparó sustituyendo 1A por el Ejemplo 358B en los Ejemplos 1C y mediante purificación como en el ejemplo 3. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 4,19 (s, 2 H) 6,80 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,14-7,30 (m, 4 H) 7,32 (s, 1 H) 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,65 (s, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 11,74 (s, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 376,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 360

35 N-[4-(3-amino-5-fluoro-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-fenilurea

40 El producto deseado se preparó sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 1-isocianatobenceno y 1A por el Ejemplo 358B, respectivamente y en los Ejemplos 1B-C y mediante purificación como en el ejemplo 3. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 6,98 (t, J = 7,3 Hz, 1 H) 7,21 (t, J = 9,3 Hz, 1 H) 7,27-7,32 (m, 3 H) 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2 H) 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 2 H) 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,74 (s, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 11,81 (s, 1 H).

Ejemplo 361

N-[4-(3-amino-5-fluoro-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea

45 El producto deseado se preparó sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 1-fluoro-2-isocianato-4-trifluorometilbenceno y 1A por el Ejemplo 358B, respectivamente y en los Ejemplos 1B-C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 7,21 (t, J = 9,2 Hz, 1 H) 7,29 (dd, J = 9,2, 4,1 Hz, 1 H) 7,37-3,40 (m, 4 H) 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,45-8,50 (m, 1H) 8,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H) 9,32 (s, 1 H) 11,81 (s a, 1 H); MS (EBI(+)) m/e 448,1 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 362

N-[4-(3-amino-5-fluoro-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

55 El producto deseado se preparó sustituyendo 1A y 1B por el Ejemplo 358B y 5A, respectivamente en los Ejemplos 1C y mediante purificación como en el ejemplo 3. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 6,82 (ddd, J = 8,5, 4,8, 2,0 Hz, 1 H) 7,12 (dd, J = 11,5, 8,1 Hz, 1 H) 7,25 (t, J = 9,3 Hz, 1 H) 7,33 (dd, J = 9,2, 4,1 Hz, 1 H) 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,01 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1 H) 8,55 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 9,26 (s, 1 H) 12,01 (s a, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 394,0 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 363

N-[4-(3-amino-5-fluoro-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

65 El producto deseado se preparó sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 1-isocianato-3-trifluorometilbenceno y 1A por el Ejemplo 358B, respectivamente en los Ejemplos 1B-C y mediante purificación como en el ejemplo 3. ¹H

RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 7,22 (t, J = 9,5 Hz, 1 H) 7,28-7,34 (m, 2 H) 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 2 H) 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,59-7,65 (m, 3 H) 8,04 (s, 1 H) 9,01 (s, 1 H) 9,14 (s, 1 H) 11,85 (s a, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 430,0 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 364

N-[4-(3-amino-5-fluoro-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)urea

10 El producto deseado se preparó sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 1-fluoro-4-isocianato-3-trifluorometilbenceno y 1A por el Ejemplo 358B, respectivamente en los Ejemplos 1B-C y mediante purificación como en el ejemplo 3. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 7,23 (t, J = 9,5 Hz, 1 H) 7,32 (dd, J = 9,2, 4,1 Hz, 1 H) 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 2 H) 7,45 (t, J = 9,5 Hz, 1 H) 7,66 (m, 3 H) 8,03 (dd, J = 6,4, 2,7 Hz, 1 H) 9,04 (s, 1 H) 9,15 (s, 1 H) 11,94 (s a, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 448,0 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 365

N-[4-(3-amino-5-fluoro-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-clorofenil)urea

20 El producto deseado se preparó sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 1-cloro-3-isocianatobenceno y 1A por el Ejemplo 358B, respectivamente en los Ejemplos 1B-C y mediante purificación como en el ejemplo 3. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 7,02-7,05 (m, 1 H) 7,25 (t, J = 9,5 Hz, 1 H) 7,29-7,35 (m, 3 H) 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,73-7,75 (m, 1 H) 9,00 (s, 1 H) 9,01 (s, 1 H) 12,01 (s a, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 396,0 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 366

N-[4-(3-amino-5-fluoro-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(4-fluoro-3-metilfenil)urea

30 El producto deseado se preparó sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 1-fluoro-4-isocianato-3-metilbenceno y 1A por el Ejemplo 358B, respectivamente en los Ejemplos 1B-C y mediante purificación como en el ejemplo 3. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,22 (d, J = 1,7 Hz, 3 H) 7,06 (t, J = 9,2 Hz, 1 H) 7,21-7,40 (m, 6 H) 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 8,71 (s, 1 H) 8,88 (s, 1 H) 12,01 (s a, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 396,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 3 67

35 N-[4-(3-amino-5-fluoro-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(3-cloro-4-fluorofenil)urea

40 El producto deseado se preparó sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 1-fluoro-2-cloro-4-isocianatobenceno y 1A por el Ejemplo 358B, respectivamente en los Ejemplos 1B-C y mediante purificación como en el ejemplo 3. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 7,24 (t, J = 9,5 Hz, 1 H) 7,30-7,39 (m, 5 H) 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,82-7,85 (m, 1 H) 9,00 (s, 1 H) 9,01 (s, 1 H) 11,99 (s a, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 414,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 368

N-[4-(3-amino-7-bromo-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

45 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-fluoro-6-yodobenzonitrilo por 3-bromo-2-fluoro-6-yodobenzonitrilo y 1-isocianato-3-metilbenceno por 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno en los Ejemplos 1A-C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 6,79-6,84 (m, 1 H) 7,11 (dd, J = 11,4, 8,3 Hz, 1 H) 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,51 (d, J = 7,80 Hz, 1 H) 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 8,01 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1 H) 8,54 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 9,22 (s, 1 H) 12,08 (s a, 1 H); MS (ESI(+)) m/e 453,9,455,9 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 369

ácido 3-[(4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil)amino]carbonil]amino-4-fluorobenzoico

55 Ejemplo 369A

4-(4-aminofenil)-1H-indazol-3-amina

60 El producto deseado se preparó sustituyendo 15F por 2-fluoro-6-benzonitrilo en el ejemplo 15G, y después sustituyendo 2-fluoro-6-benzonitrilo por el producto en el ejemplo 1A. MS (ESI(+)) m/e 225 (M+H)⁺.

Ejemplo 369B

3-amino-4-(4-aminofenil)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo

65

Una solución a -78 °C de 369A (100 mg, 0,45 mmol) en THF (6 ml) se trató con LDA (0,245 ml, solución 2 M en heptano, 0,49 mmol), se agitó a -50 °C durante 15 minutos, se trató con (Boc)₂O sólido (98 mg, 0,45 mmol). La reacción se dejó calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente durante 2 h, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo en primer lugar con EtOAc al 75:hexanos y después con metanol al 8%:CH₂Cl₂ para dar 62 mg de 369B. MS (ESI(+)) m/e 325 (M+H)⁺.

Ejemplo 369C

3-[[[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]amino]carbonil]amino]-4-fluorobenzoato de metilo

Una solución a 0 °C de éster metílico del ácido 3-amino-4-fluoro-benzoico (29 mg, 0,17 mmol) en THF (4 ml) se trató con trietil amina (0,026 ml) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (38 mg), se agitó a 0 °C durante 45 min, después se trató con una solución del ejemplo 396B (56 mg, 0,17 mmol) en THF (3 ml) seguido de 0,026 ml más de Et₃N. La mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente lentamente, se agitó durante una noche, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar 98 mg de éster terc-butílico del ácido 3-amino-4-{4-[3-(2-fluoro-5-metoxicarbonil-fenil)ureido]-fenil}-indazol-1-carboxílico. Este compuesto se disolvió en CH₂Cl₂ (2 ml), se enfrió a 0 °C, se trató con TFA (1 ml), se agitó a 0 °C durante 45 min y después a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ ac. sat. ajustando el pH a 8-9 y después se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo en primer lugar con EtOAc y después con metanol al 12%:CH₂Cl₂ para dar 30 mg de 369C en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI(+)) m/e 420 (M+H)⁺.

Ejemplo 369D

ácido 3-[[[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]amino]carbonil]amino]-4-fluorobenzoico

Una solución de 369C (20 mg, 0,05 mmol) en metanol (1 ml) se trató con una solución de NaOH 911 mg) en agua (1 ml), se agitó a reflujo durante 7 h y se concentró. El residuo se diluyó con agua, el pH se ajustó a un pH de 3 con HCl 1 N, y el sólido resultante se recogió por filtración para dar 17 mg de 369D. H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4,34 (s a, 2 H) 6,79 (dd, J = 5,3, 2,5 Hz, 1 H) 7,24-7,28 (m, 2 H) 7,34-7,43 (m, 3 H) 7,60-7,64 (m, 3 H) 8,77 (d, J = 2,7 Hz, 1 H) 8,85 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1 H) 9,27 (s, 1 H) 11,72 (s a, 1 H) 13,00 (s a, 1 H).

Ejemplo 370

N-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo 1A por el Ejemplo 182A en el Ejemplo 5B. MS (ESI(+))Q1MS m/z 376 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 6,78-6,84 (m, 1 H) 7,11 (dd, J = 11,36, 8,31 Hz, 1 H) 7,33 (dd, J = 8,65, 1,19 Hz, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,57 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,67 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,84 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 8,00 (dd, J = 7,80, 2,37 Hz, 1 H) 8,51 (d, J = 2,71 Hz, 1 H) 9,19 (s, 1 H)

Ejemplo 371

N-[2-(3-amino-4-[4-((3-fluorofenil)amino)carbonil]amino)fenil]-1H-indazol-7-il]oxi]etil]metanosulfonamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G por el Ejemplo 178A en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+))Q1MS m/z 499 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,99 (s, 3 H) 3,44 (c, J = 5,61 Hz, 2 H) 4,23 (t, J = 5,61 Hz, 2 H) 6,72 (d, J = 7,49 Hz, 1 H) 6,79 (td, J = 8,58, 2,18 Hz, 1 H) 6,83 (d, J = 7,80 Hz, 1 H) 7,13-7,17 (m, 2 H) 7,29-7,34 (m, 1 H) 7,37 (d, J = 8,42 Hz, 2 H) 7,51 (dt, J = 11,93, 2,30 Hz, 1 H) 7,57 (d, J = 8,73 Hz, 2 H) 8,85 (s, 1 H) 8,94 (s, 1 H)

Ejemplo 372

N-(4-{3-amino-7-[3-(dimetilamino)propoxi]-1H-indazol-4-il}fenil)-N'-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 248B y 1-fluoro-4-isocianato-2-(trifluorometil)benceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+))Q1MS m/z 531 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,15-2,20 (m, 2 H) 2,86 (d, J = 5,09 Hz, 6 H) 3,34-3,41 (m, 2 H) 4,22 (t, J = 5,76 Hz, 2 H) 6,72 (d, J = 7,46 Hz, 1 H) 6,81 (d, J = 7,80 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 8,48 Hz, 2 H) 7,45 (t, J = 9,83 Hz, 1 H) 7,58 (d, J = 8,48 Hz, 2 H) 7,63-7,69 (m, 1 H) 8,04 (dd, J = 6,44, 2,71 Hz, 1 H) 9,02 (s, 1 H) 9,18 (s, 1 H)

Ejemplo 373

N-[4-(1-acetil-3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

Ejemplo 373A1-acetil-4-yodo-1H-indazol-3-amina

- 5 Una solución del ejemplo 1A (215 mg, 0,83 mmol), anhídrido acético (0,086 ml) y 18-corona-6 (438 mg) en CH₂Cl₂ (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se repartió entre EtOAc y agua. El extracto orgánico se secó (MgSO₄), se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 1:1 de hexano:EtOAc para dar 110 mg de 373A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,53 (s, 3 H) 6,01 (s, 2 H) 7,26 (t, J = 7,46 Hz, 1 H) 7,77 (d, J = 7,46 Hz, 1 H) 8,31 (d, J = 8,48 Hz, 1 H).

10

Ejemplo 373BN-[4-(1-acetil-3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

- 15 El producto deseado se preparó sustituyendo 1A por el Ejemplo 373A en el Ejemplo 5B. MS (ESI(-))QIMS m/z 416 (M-H)⁻; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 2,55 (s, 3 H) 5,20 (s, 2 H) 6,79-6,84 (m, 1 H) 7,12 (dd, J = 11,53, 8,48 Hz, 1 H) 7,18 (d, J = 7,46 Hz, 1 H) 7,42 (d, J = 8,48 Hz, 2 H) 7,57-7,64 (m, 3 H) 8,00 (dd, J = 7,63, 1,87 Hz, 1 H) 8,29 (d, J = 8,14 Hz, 1 H) 8,56 (d, J = 2,71 Hz, 1 H) 9,26 (s, 1 H)

Ejemplo 374N-[4-(3-amino-7-fluoro-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(4-bromo-3-metilfenil)urea

- 25 El producto deseado se preparó en forma de la sal trifluoroacetato sustituyendo el Ejemplo 15G y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el Ejemplo 26B y 1-bromo-4-isocianato-2-metilbenceno, respectivamente, en el Ejemplo 15H. MS (ESI(+)) m/e 456 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 6,74 (dd, J = 7,80, 4,41 Hz, 1 H) 7,13 (dd, J = 11,19, 7,80 Hz, 1 H) 7,27 (dd, J = 8,65, 2,54 Hz, 1 H) 7,37 (d, J = 8,48 Hz, 2 H) 7,44-7,49 (m, 2 H) 7,58 (d, J = 8,48 Hz, 2 H) 8,80 (s, 1 H) 8,87 (s, 1 H).

Ejemplo 375N-[4-(3-amino-1-fenil-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)ureaEjemplo 375A

35

2-(4-yodo-1-fenil-1H-indazol-3-il)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona

- 40 Una mezcla de 162A (940 mg), ácido fenil borónico (590 mg), acetato cúprico (440 mg), trietilamina (0,674 ml) en CH₂Cl₂ (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20% en hexano para dar 770 mg de 375A. MS (ESI(+)) m/e 466,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 375B4-yodo-1-fenil-1H-indazol-3-amina

45

El producto deseado se preparó sustituyendo 162B por 375A en el ejemplo 162C. MS (ESI(+)) m/e 336,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 375CN-[4-(3-amino-1-fenil-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

- 50 El producto deseado se preparó sustituyendo 1A por el Ejemplo 375B en el Ejemplo 5B. MS (ESI(+))QIMS m/z 452 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 4,75 (s, 2 H) 6,83 (m, 1 H) 6,97 (d, J = 6,44 Hz, 1 H) 7,12 (dd, J = 11,53, 8,48 Hz, 1 H) 7,26 (t, J = 7,29 Hz, 1 H) 7,43-7,47 (m, 3 H) 7,50-7,55 (m, 2 H) 7,61-7,74 (m, 5 H) 8,01 (dd, J = 7,97, 2,20 Hz, 1 H) 8,57 (d, J = 2,37 Hz, 1 H) 9,26 (s, 1 H)

55

Ejemplo 376N-[4-[3-amino-7-(3-piridin-3-ilpropoxi)-1H-indazol-4-il]fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

60

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A y 1-isocianato-3-metilbenceno por el Ejemplo 338B y 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno, respectivamente, en los Ejemplos 1B-C. MS (ESI(+))QIMS m/z 511 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,14-2,1,8 (m, 2 H) 2,28 (s, 3 H) 3,01 (t, J = 7,4 Hz, 2 H) 4,14 (t, J = 6,10 Hz, 2 H) 6,70 (d, J = 7,80 Hz, 1 H) 6,77-6,84 (m, 2 H) 7,11 (dd, J = 11,36, 8,31 Hz, 1 H) 7,37 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,56 (d, J = 8,48 Hz, 2 H) 7,70-7,73 (m, 1 H) 8,01 (dd, J = 7,97, 2,20 Hz, 1 H) 8,17 (d, J = 9,49 Hz, 1 H) 8,52 (d, J = 3,05 Hz, 1 H)

65

8,62 (d, J = 5,09 Hz, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 9,17 (s, 1 H).

Ejemplo 377

5 N-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)fenil]-N'-fenilurea

El producto deseado se preparó sustituyendo 1A y 5A por el Ejemplo 182A y N-fenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea respectivamente, en el Ejemplo 5B. MS (ESI(+))Q1MS m/z 344 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 5,33 (s, 2 H) 6,97 (t, J = 7,29 Hz, 1 H) 7,19 (dd, J = 8,31, 1,19 Hz, 1 H) 7,28 (t, J = 7,97 Hz, 2 H) 7,38 (s, 1 H) 7,48 (d, J = 7,46 Hz, 2 H) 7,59 (m, 4 H) 7,72 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 8,90 (s, 1 H) 8,96 (s, 1 H) 11,38 (s, 1 H)

Ejemplo 378

15 N-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

El producto deseado se preparó sustituyendo 1A y 5A por el Ejemplo 182A y N-(3-trifluorometilfenil)-N'-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea respectivamente, en el Ejemplo 5B. MS (ESI(+))Q1MS m/z 412 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 7,33 (dd, J = 7,97, 4,58 Hz, 2 H) 7,55-7,58 (m, 3 H) 7,58 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,67 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,85 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,95 (s, 1 H) 9,11 (s, 1 H).

Ejemplo 379

25 N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-tien-3-ilurea

El producto deseado se preparó sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por 3-isocianato-tiofeno en los Ejemplos 5A-B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 4,33 (s, 2 H) 6,78 (dd, J = 5,59, 2,20 Hz, 1 H) 7,07 (dd, J = 5,09, 1,36 Hz, 1 H) 7,24-7,28 (m, 2 H) 7,29-7,33 (m, 1 H) 7,39 (d, J = 8,48 Hz, 2 H) 7,45 (dd, J = 5,09, 3,39 Hz, 1 H) 7,59 (d, J = 8,48 Hz, 2 H) 8,78 (s, 1 H) 8,99 (s, 1 H) 11,70 (s, 1 H); MS (ESI (+)) m/e 350 (M+H)⁺.

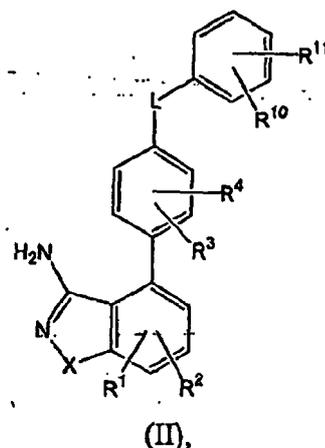
Ejemplo 380

35 N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-ciclopentilurea

El producto deseado se preparó sustituyendo 1-isocianato-3-metilbenceno por isocianato-ciclopentano en los Ejemplos 5A-B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,31-1,45 (m, 2 H) 1,47-1,71 (m, 4 H) 1,77-1,93 (m, 2 H) 3,89-4,00 (m, 1 H) 4,31 (s, 2 H) 6,21 (d, J = 7,12 Hz, 1 H) 6,75 (dd, J = 5,59, 2,20 Hz, 1 H) 7,22-7,27 (m, 2 H) 7,32 (d, J = 8,48 Hz, 2 H) 7,50 (d, J = 8,48 Hz, 2 H) 8,39 (s, 1 H) 11,68 (s, 1 H). MS (ESI (+)) m/e 336 (M+H)⁺.

REIVINDICACIONES

1. El compuesto de fórmula (II)



5 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, en la que

X se selecciona entre el grupo que consiste en O y S;

10 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alquilo, ariloxi, ariloxialquilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalqueno, heterociclilalcoxi, heterociclilalquilo, heterociclioxialquilo, hidroxilo, hidroxialcoxi, hidroxialquilo, (NR^aR^b) alcoxi, (NR^aR^b) alqueno, (NR^aR^b) alquilo, (NR^aR^b) carbonilalqueno y (NR^aR^b) carbonilalquilo;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi, alquilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo e hidroxilo;

15 L se selecciona entre el grupo que consiste en $(CH_2)_mN(R^7)C(O)N(R^8)(CH_2)_n$ y $CH_2C(O)NR^7$, en la que m y n son independientemente 0 ó 1, y en la que cada grupo se dibuja con su extremo izquierdo unido al anillo sustituido con R^3 y R^4 ;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

20 R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, ariloxi, arilalquilo, carboxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro y $-NR^cR^d$;

R^a y R^b se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfonilo y heterocicilsulfonilo; y

R^c y R^d se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

25 en la que

el arilo es un grupo fenilo, o un sistema de anillos bicíclico o tricíclico condensados en el que uno o más de los anillos condensados son un grupo a-fenilo,

30 en la que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alquilo y oxo;

en la que el segundo grupo arilo, y la parte arilo del arilalcoxi, el arilalquilo, y el ariloxi, el heterociclilo y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro y oxo;

35 el heterociclilo es un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico en el que uno o más anillos son un anillo de cuatro, cinco, seis o siete miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

40 en la que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxi, carboxi, ciano, cicloalquilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterocicilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alquilo y oxo;

45 en la que el arilo, la parte arilo del arilalcoxi, el arilalquilo, y el ariloxi, el segundo grupo heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterocicilalquilo está opcionalmente sustituida adicionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro y oxo;

el cicloalquilo es un sistema de anillos hidrocarburo saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de tres a

doce átomos de carbono,

en la que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, carboxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxí, hidroxialquilo, -NR^cR^d, (NR^cR^d)alquilo y oxo.

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

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que L es CH₂C(O)NR⁷.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que L es (CH₂)_mN(R⁷)C(O)N(R⁸)(CH₂)_n.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es O y L es (CH₂)_mN(R⁷)C(O)N(R⁸)(CH₂)_n.

6. El compuesto de la reivindicación 5 seleccionado entre el grupo que consiste en

N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea;
 N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[2-(trifluorometil)fenil]urea;
 N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5,-metilfenil)urea;
 N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea;
 N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea;
 N-[4-(3-amino-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea;
 N-[4-(3-amino-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea;
 N-[4-(3-amino-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea;
 N-[4-(3-amino-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-clorofenil)urea;
 N-[4-(3-amino-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea;
 N-[4-(3-amino-7-(4-morfolinilmetil)-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea;
 N-[4-(3-amino-7-(4-morfolinilmetil)-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea;
 N-[4-(3-amino-7-(4-morfolinilmetil)-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-clorofenil)urea;
 N-[4-(3-amino-7-(4-morfolinilmetil)-1,2-bencisoxazol-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea;
 N-[4-(3-amino-7-(4-morfolinilmetil)-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea;
 N-[4-(3-amino-7-(4-morfolinilmetil)-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3,5-dimetilfenil)urea;
 N-[4-(3-amino-7-(4-morfolinilmetil)-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-fenoxifenil)urea;
 N-[4-(3-amino-7-(4-morfolinilmetil)-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-bromofenil)urea;
 N-[4-(3-amino-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea;
 N-[4-(3-amino-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea;
 N-[4-(3-amino-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea;
 N-[4-(3-amino-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea;
 N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3,5-dimetilfenil)urea;
 N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-fenilurea;
 N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N-(4-metilfenil)urea;
 N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-cianofenil)urea;
 N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea;
 N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-bromofenil)urea;
 N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-clorofenil)urea;
 N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-etilfenil)urea;
 N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[4-(trifluorometil)fenil]urea;
 N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-fluoro-4-metilfenil)urea;
 N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-fluorofenil)urea;
 N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3,5-difluorofenil)urea;
 N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-metoxifenil)urea;
 N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(4-metoxifenil)urea;
 N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]urea;
 N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-nitrofenil)urea;
 N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(4-fluorofenil)urea;
 N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluorofenil)urea;
 N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-cloro-4-fluorofenil)urea;
 N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-cloro-4-metoxifenil)urea;
 N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[4-(dimetilamino)fenil]urea;
 N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[4-(trifluorometoxi)fenil]urea;
 N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[2-(trifluorometoxi)fenil]urea;
 N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]urea;
 N-[4-(3-amino-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-cloro-4-metilfenil)urea;
 N-[4-(3-amino-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]urea;
 N-[4-(3-amino-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[4-(trifluorometoxi)fenil]urea;
 N-[4-(3-amino-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-fluorofenil)urea;

- N-[4-(3-amino-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-metoxifenil)urea;
 N-[4-(3-amino-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3,5-difluorofenil)urea;
 N-[4-(3-amino-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(4-metilfenil)urea;
 N-[4-(3-amino-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-bromofenil)urea;
 5 N-[4-(3-amino-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3,5-dimetilfenil)urea;
 N-[4-(3-amino-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[4-(dimetilamino)fenil]urea;
 N-[4-(3-amino-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea;
 N-[4-(3-amino-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-clorofenil)urea;
 N-[4-(3-amino-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea;
 10 N-[4-(3-amino-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea;
 N-[4-(3-amino-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea;
 N-[4-(3-amino-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3,5-dimetilfenil)urea;
 N-[4-(3-amino-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-etilfenil)urea;
 N-[4-(3-amino-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(4-metilfenil)urea;
 15 N-[4-(3-amino-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[4-(trifluorometoxi)fenil]urea;
 N-[4-(3-amino-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-fluoro-4-metilfenil)urea;
 N-[4-(3-amino-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-metoxifenil)urea;
 N-[4-(3-amino-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-fenilurea;
 N-[4-(3-amino-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]urea;
 20 N-[4-(3-amino-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-bromofenil)urea;
 N-[4-(3-amino-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-fluorofenil)urea;
 N-[4-(3-amino-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea;
 N-[4-(3-amino-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(4-fluoro-3-metilfenil)urea;
 N-[4-(3-amino-7-fluoro-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea;
 25 N-[4-(3-amino-7-fluoro-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-clorofenil)urea;
 N-[4-(3-amino-7-fluoro-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea;
 N-[4-(3-amino-7-fluoro-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea;
 N-[4-(3-amino-7-fluoro-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea;
 N-[4-(3-amino-7-fluoro-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea;
 30 N-[4-(3-amino-7-(trifluorometoxi)-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea;
 N-[4-(3-amino-7-(trifluorometoxi)-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea;
 N-[4-(3-amino-7-(trifluorometoxi)-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea;
 N-[4-(3-amino-7-(trifluorometoxi)-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-clorofenil)urea;
 N-[4-(3-amino-7-(trifluorometoxi)-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(3-bromofenil)urea;
 35 N-[4-(3-amino-7-(trifluorometoxi)-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea; y
 N-[4-(3-amino-7-(trifluorometoxi)-1,2-bencisoxazol-4-il)fenil]-N'-(4-fluoro-3-metilfenil)urea.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, ariloxi, ariloxialquilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxil, hidroxialcoxi, hidroxialquilo, (NR^aR^b)alcoxi, (NR^aR^b)alqueno, (NR^aR^b)alquilo, (NR^aR^b)carbonilalqueno y (NR^aR^b)carbonilalquilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es S y L es (CH₂)_mN(R⁷)C(O)N(R⁸)(CH₂)_n.

9. El compuesto de la reivindicación 8 seleccionado entre el grupo que consiste en

- N-[4-(3-amino-1,2-bencisotiazol-4-il)fenil]-N'-(3,5-dimetilfenil)urea;
 N-[4-(3-amino-1,2-bencisotiazol-4-il)fenil]-N'-(3-clorofenil)urea;
 N-[4-(3-amino-1,2-bencisotiazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea;
 50 N-[4-(3-amino-1,2-bencisotiazol-4-il)fenil]-N'-(3-metilfenil)urea; y
 N-[4-(3-amino-1,2-bencisotiazol-4-il)fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para inhibir una proteína quinasa en un paciente que tiene una necesidad reconocida de tal tratamiento en el que el compuesto se tiene que administrar al paciente en una cantidad terapéuticamente aceptable.

12. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para tratar cáncer en un paciente que tiene la necesidad reconocida de tal tratamiento en el que el compuesto se tiene que administrar al paciente en una cantidad terapéuticamente aceptable.

13. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso como un inhibidor de proteína quinasa.

14. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso como un agente anti-cáncer.