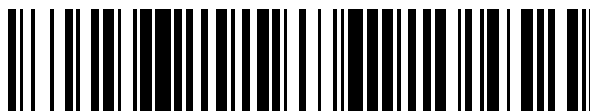


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 457 418**

51 Int. Cl.:

C07D 231/56 (2006.01)
C07D 261/20 (2006.01)
C07D 275/04 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2008 E 08781893 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014 EP 2170834**

54 Título: **Indazoles, bencisoxazoles y bencisotiazoles como inhibidores de proteína cinasas**

30 Prioridad:

16.07.2007 US 949886 P

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

25.04.2014

73 Titular/es:

**ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US**

72 Inventor/es:

**DAI, YUJIA;
ZHIQIN, JI y
MICHAELIDES, MICHAEL R.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 457 418 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

Indazoles, bencisoxazoles y bencisotiazoles como inhibidores de proteína cinasas

- 5 Esta solicitud reivindica la prioridad a la Solicitud Provisional de Patente de EE. UU. Serie N° 60/949.886 presentada el 16 de julio de 2007.

Campo de la invención

- 10 Esta invención pertenece a los compuestos que inhiben las proteínas quinasas tales como las Aurora quinasas, y las composiciones que contienen los compuestos. También se desvelan métodos para el tratamiento de enfermedades utilizando los compuestos.

Antecedentes de la invención

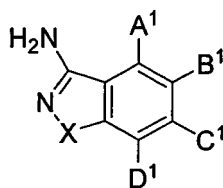
- 15 La mitosis es un proceso por el que una copia completa de un genoma duplicado es segregada por el aparato del huso microtubular para dar dos células hijas. Se ha descubierto que las Aurora quinasas, reguladoras clave de la mitosis, que se necesitan para la estabilidad del genoma, están sobre- expresadas en tumores humanos. Por tanto, existe una necesidad en las técnicas terapéuticas de compuestos que inhiban las Aurora quinasas, composiciones
20 que comprendan los inhibidores y métodos para tratar las enfermedades en el curso de las cuales las Aurora quinasas no están reguladas o están sobre- expresadas.

- El documento WO 03078402 se refiere a indazoles sustituidos, composiciones que contienen dichos indazoles sustituidos y el uso de los mismos. En particular, se desvela la actividad inhibidora de quinasas de tales indazoles sustituidos y su uso terapéutico, especialmente en el campo de la oncología.
25

- Los documentos US 2005/020603 y US 2004/235892 se refieren a indazoles sustituidos de varias maneras, bencisoxazoles, y bencisotiazoles que son eficaces en la inhibición de proteínas tirosín quinasas. En particular, los indazoles sustituidos, bencisoxazoles, y bencisotiazoles que se desvelan en dichos documentos son útiles en el
30 tratamiento contra el cáncer.

Resumen de la invención

- La presente invención se define como por las reivindicaciones 1-4.
35 Por lo tanto, una realización de esta invención pertenece a compuestos que inhiben las Aurora-cinasas, los compuestos que tienen la Fórmula I



(I),

- 40 y sales terapéuticamente aceptables de los mismos, donde

X es S, O o NG¹;

- 45 G¹ es H o es alquilo

A¹ es C(O)NHR¹;

- B¹, C¹ y D¹ son OR¹, H, F, Br, Cl o I seleccionados independientemente;

- 50 R¹ es R² o R⁵;

R² es fenilo;

- 55 R⁵ es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R⁶, OH, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

R^6 es R^7 o R^9 ;

R^7 es fenilo;

5 R^9 es heterocicloalquilo;

donde cada resto cíclico anterior está sin sustituir o sustituido independientemente con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R^{10} , $NHC(O)R^{10}$, $NHC(O)NHR^{10}$, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

10 R^{10} es R^{11} , R^{12} o R^{14} ;

R^{11} es fenilo;

R^{12} es heteroarilo;

15 R^{14} es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R^{15} , NH_2 , $NHC(O)R^{15}$, $NHC(O)NHR^{15}$, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

R^{15} es R^{16} , R^{17} , R^{18} o R^{19} ;

20 R^{16} es fenilo;

R^{17} es heteroarilo;

25 R^{18} es cicloalquilo;

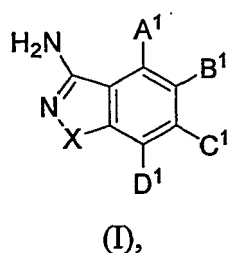
R^{19} es alquilo, cada uno de los cuales está sustituido con R^{20} ;

R^{20} es fenilo;

30 donde los restos representados por R^{11} , R^{12} , R^{16} , R^{17} , R^{18} y R^{20} están sin sustituir o sustituidos independientemente con uno, dos o tres de R^{21} , OR^{21} , SR^{21} , CN, CF_3 , OCF_3 , F, Cl, Br o I seleccionados independientemente; y

35 R^{21} es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres de F, Cl, Br, I, OH seleccionados independientemente.

En el presente documento se describen procedimientos para el tratamiento de enfermedades que implican la sobre-expresión o falta de regulación de Aurora-quinasas en un mamífero, comprendiendo los procedimientos administrar al mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula I,



y sales, profármacos y sales de profármacos terapéuticamente aceptables del mismo, donde

45 X es S, O o NG^1 ;

G^1 es H o es alquilo, alqueno o alquino, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R^6 , OR^6 , NH_2 , NHR^6 , $N(R^6)_2$, OH o (O) seleccionados independientemente;

50 al menos uno de A^1 , B^1 , C^1 y D^1 es R^1 , $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $OC(O)OR^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, OR^1 o SR^1 ; y el resto son H, F, Br, Cl o I seleccionados independientemente;

R^1 es R^2 , R^3 , R^4 o R^5 ;

55 R^2 es fenilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{2A} ; R^{2A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^3 es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{3A} ;

R^{3A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

5 R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{4A} ; R^{4A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

10 R^5 es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R^6 , OR^6 , SR^6 , $S(O)R^6$, SO_2R^6 , $CO(O)R^6$, $OC(O)R^6$, $OC(O)OR^6$, NH_2 , NHR^6 , $N(R^6)_2$, $NHC(O)R^6$, $NR^6C(O)R^6$, $NHS(O)_2R^6$, $NR^6S(O)_2R^6$, $NHC(O)OR^6$, $NR^6C(O)OR^6$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^6$, $NHC(O)N(R^6)_2$, $NR^6C(O)NHR^6$, $NR^6C(O)N(R^6)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^6$, $C(O)NHSO_2R^6$, $C(O)NR^6SO_2R^6$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^6 , $SO_2N(R^6)_2$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^6$, $C(N)N(R^6)_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I seleccionados independientemente;

15 R^6 es R^7 , R^8 , R^9 o R^{9B} ;

R^7 es fenilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{7A} ; R^{7A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

20 R^8 es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{8A} ;

R^{8A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

25 R^9 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{9A} ; R^{9A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{9B} es alquilo, alquenilo o alquinilo;

30 donde cada resto cíclico anterior está sin sustituir o sustituido independientemente con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R^{10} , OR^{10} , SR^{10} , $S(O)R^{10}$, SO_2R^{10} , $C(O)R^{10}$, $CO(O)R^{10}$, $OC(O)R^{10}$, $OC(O)OR^{10}$, NH_2 , NHR^{10} , $N(R^{10})_2$, $NHC(O)R^{10}$, $NR^{10}C(O)R^{10}$, $NHS(O)_2R^{10}$, $NR^{10}S(O)_2R^{10}$, $NHC(O)OR^{10}$, $NR^{10}C(O)OR^{10}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{10}$, $NHC(O)N(R^{10})_2$, $NR^{10}C(O)NHR^{10}$, $NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{10}$, $C(O)N(R^{10})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{10}$, $C(O)NHSO_2R^{10}$, $C(O)NR^{10}SO_2R^{10}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{10} , $SO_2N(R^{10})_2$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{10}$, $C(N)N(R^{10})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I seleccionados independientemente;

40 R^{10} es R^{11} , R^{12} , R^{13} o R^{14} ;

R^{11} es fenilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{11A} ;

R^{11A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

45 R^{12} es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{12A} ;

R^{12A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

50 R^{13} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{13A} ; R^{13A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

55 R^{14} es alquilo, alquenilo o alqueno, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R^{15} , OR^{15} , SR^{15} , $S(O)R^{15}$, SO_2R^{15} , $CO(O)R^{15}$, $OC(O)R^{15}$, $OC(O)OR^{15}$, NH_2 , NHR^{15} , $N(R^{15})_2$, $NHC(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NHS(O)_2R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$, $NHC(O)OR^{15}$, $NR^{15}C(O)OR^{15}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{15}$, $NHC(O)N(R^{15})_2$, $NR^{15}C(O)NHR^{15}$, $NR^{15}C(O)N(R^{15})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{15}$, $C(O)N(R^{15})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{15}$, $C(O)NHSO_2R^{15}$, $C(O)NR^{15}SO_2R^{15}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{15} , $SO_2N(R^{15})_2$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{15}$, $C(N)N(R^{15})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I seleccionados independientemente;

60 R^{15} es R^{16} , R^{17} , R^{18} o R^{19} ;

R^{16} es fenilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{16A} ; R^{16A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

65 R^{17} es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{17A} ;

R^{17A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R¹⁸ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{18A};

R^{18A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R¹⁹ es alquilo, alquenilo o alqueno, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con R²⁰;

R²⁰ es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;

donde los restos representados por R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ y R²⁰ están sin sustituir o sustituidos independientemente con uno, dos o tres de R²¹, OR²¹, SR²¹, S(O)R²¹, SO₂R²¹, C(O)R²¹, CO(O)R²¹, OC(O)R²¹, OC(O)OR²¹, NH₂, NHR²¹, N(R²¹)₂, NHC(O)R²¹, NR²¹C(O)R²¹, NHS(O)₂R²¹, NR²¹S(O)₂R²¹, NHC(O)OR²¹, NR²¹C(O)OR²¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR²¹, NHC(O)N(R²¹)₂, NR²¹C(O)NHR²¹, NR²¹C(O)N(R²¹)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR²¹, C(O)N(R²¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR²¹, C(O)NHSO₂R²¹, C(O)NR²¹SO₂R²¹, SO₂NH₂, SO₂NHR²¹, SO₂N(R²¹)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR²¹, C(N)N(R²¹)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

R²¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres de R²², F, Cl, Br, I, OH, C(O)OH, NO₂ o NH₂ seleccionados independientemente; y

R²² es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo,

con o sin administrar también radioterapia al mismo.

También se desvelan en el presente documento métodos para tratar el cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer de estómago y cáncer de tiroides en un mamífero, comprendiendo los métodos, la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula I, con o sin la administración también de radioterapia al mismo.

También se desvelan en el presente documento las composiciones que comprenden un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula I y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

También se desvelan en el presente documento métodos para tratar enfermedades que conllevan la sobreexpresión o la falta de regulación de las Aurora quinasas en un mamífero, comprendiendo los métodos la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula I y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional con o sin la administración también de radioterapia al mismo.

También se desvelan en el presente documento métodos para tratar el cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer de estómago y cáncer de tiroides en un mamífero, comprendiendo los métodos la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula I y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional, con o sin la administración también de radioterapia al mismo.

Aún otra realización pertenece a los compuestos

3-amino-N-(3-((((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-((((2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-(((anilino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-((((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-((((4-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-((((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-((((3-metoxifenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-((((4-metoxifenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-((((3,4-difluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-((((3,5-difluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-((((4-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-(((ciclopentilamino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-(((ciclohexilaminoxarbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-(((tien-2-ilamino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-(((tien-3-ilamino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,

3-amino-N-(3-((((3-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-((((3,5-dimetilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-((((3-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-((((2-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 5 3-amino-N-(3-(((3-metilbenzoi)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-((benzoi)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-(((fenilacetil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(4-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(4-((anilinocarbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 10 3-amino-N-(4-(((3-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(4-(((3-tien-3-ilamino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(4-(((4-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(4-(((3-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 15 3-amino-N-(4-(((2,4-difluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(4-(((3,5-difluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(4-(((3,4-difluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(4-(benzoi)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-((((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisotiazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-(((anilinocarbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisotiazol-4-carboxamida,
 20 3-amino-N-(3-((((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisotiazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(4-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisotiazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(4-(((anilinocarbonil)amino)fenil)-1,2-bencisotiazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(4-(((3-(2-idroxi)etil)fenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisotiazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(4-(((3,4-diclorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 25 3-amino-N-(4-(((3-metoxifenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(4-(((4-bromofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(4-(((4-fluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(4-(((4-clorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(4-(((4-metoxifenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 30 3-amino-N-(4-(((bencilamino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(4-(((3-cianofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(4-(((3-(metil)tio)fenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(4-(((4-(metil)tio)fenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(4-(((3-cloro-4-fluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 35 3-amino-N-(3-((((4-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-((((3-clorofenil)aminocarbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-((((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-((((3-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-((((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida,
 40 3-amino-N-(3-((((3-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-((((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(4-((anilinocarbonil)amino)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(4-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-((((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-(3-idroxi)propoxi)-1,2-bencisoxazol-4-
 45 carboxamida,
 3-amino-N-(3-(((anilinocarbonil)amino)metil)fenil)-7-(3-idroxi)propoxi)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-(1-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)etil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(4-((anilinocarbonil)amino)bencil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-(((anilinocarbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida,
 50 3-amino-N-(3-((((4-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-((((4-cloro-2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-((((3-fluoro-4-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-((((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-((((2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida,
 55 3-amino-N-(3-((((3,5-difluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-((((3,4-difluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-((((3-fluoro-4-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-((((4-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-((((3-bromofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 60 3-amino-N-(3-((((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-(2-morfolin-4-iletoxi)-1,2-bencisoxazol-4-
 carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((anilinocarbonil)amino)metil)fenil)-7-(2-morfolin-4-iletoxi)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-7-(2-morfolin-4-iletoxi)-N-(3-((((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-
 4-carboxamida;
 65 3-amino-N-(3-((((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((anilinocarbonil)amino)metil)fenil)-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;

- 3-amino-7-metoxi-N-(3-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((4-cloro-2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((4-cloro-2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-7-(3-hidroxiopropoxi)-N-(3-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((3,4-difluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((piridin-3-ilamino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-7-metoxi-N-(3-(((piridin-3-ilamino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((4-clorofenil)aminocarbonil)amino)metil)fenil)-7-(2-morfolin-4-iletoxi)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(4-((anilino)carbonil)amino)fenil)-7-(2-morfolin-4-iletoxi)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((4-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(3-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((4-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((2,4-difluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((4-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-7-metoxi-N-(3-(((4-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((2,5-difluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((4-(difluorometoxi)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(4-(((4-fluorofenil)amino)carbonil)amino)-3-metilfenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(4-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)-3-metilfenil)-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(4-(((2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)-3-metilfenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(4-(((2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)-3-metilfenil)-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-metil)-4-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-7-metoxi-N-(3-metil-4-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((4-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)-4-fluorofenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(4-fluoro-3-(((4-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((4-(difluorometoxi)fenil)amino)carbonil)amino)metil)-4-fluorofenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(4-fluoro-3-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((4-cloro-2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)-4-fluorofenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(4-fluoro-3-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((anilino)carbonil)amino)metil)-4-fluorofenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(4-fluoro-3-(((4-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(4-fluoro-3-(((3-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((2,5-difluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)-4-fluorofenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((4-fluorobenzoil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((3-fluorobenzoil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((anilino)carbonil)amino)metil)-4-metilfenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(aminometil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((4-cloro-2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((4-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((3-fluoro-4-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((3-cloro-4-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indazol-4-carboxamida;
 3-amino-1-metil-N-(3-(((3-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida;
 3-amino-1-metil-N-(3-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((4-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((2-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((4-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((4-isopropilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida;

y sales, profármacos, ésteres, amidas, sales de profármacos, sales de ésteres, y sales de amidas terapéuticamente aceptables de los mismos.

Descripción detallada de la invención

En el presente documento, los restos variables de compuestos se representan por identificadores (letras mayúsculas con superíndices numéricos y/o alfabéticos) y pueden incorporarse específicamente.

Ha de entenderse que las valencias apropiadas se mantienen para todos los restos y combinaciones de los mismos, que los restos monovalentes que tienen más de un átomo se unen a través de sus extremos izquierdos.

También ha de entenderse que una realización específica de un resto variable puede ser igual o diferente que otra realización específica que tiene el mismo identificador.

La expresión "resto cíclico", como se usa en el presente documento, significa benceno, cicloalcano, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquenilo, heteroareno, heteroarilo, heterocicloalcano, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, heterocicloalquenilo y fenilo.

El término "cicloalcano", como se usa en el presente documento, significa cicloalcano C₃, cicloalcano C₄, cicloalcano C₅ y cicloalcano C₆.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, significa cicloalquilo C₃, cicloalquilo C₄, cicloalquilo C₅ y cicloalquilo C₆.

El término "cicloalqueno", como se usa en el presente documento, significa cicloalqueno C₄, cicloalqueno C₅ y cicloalqueno C₆.

El término "cicloalquenilo", como se usa en el presente documento, significa cicloalquenilo C₄, cicloalquenilo C₅ y cicloalquenilo C₆.

El término "heteroareno", como se usa en el presente documento, significa furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina y 1,2,3-triazol.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, significa furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazinilo y 1,2,3-triazolilo.

El término "heterocicloalcano", como se usa en el presente documento, significa cicloalcano que tiene uno o dos o tres restos CH₂ reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados por N y también significa cicloalcano que tiene uno o dos o tres restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH reemplazados por N.

El término "heterocicloalquilo", como se usa en el presente documento, significa cicloalquilo que tiene uno o dos o tres restos CH₂ reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados por N y también significa cicloalquilo que tiene uno o dos o tres restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH reemplazados por N.

El término "heterocicloalqueno", como se usa en el presente documento, significa cicloalqueno que tiene uno o dos o tres restos CH₂ reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados por N y también significa cicloalqueno que tiene uno o dos o tres restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH reemplazados por N.

El término "heterocicloalquenilo", como se usa en el presente documento, significa cicloalquenilo que tiene uno o dos o tres restos CH₂ reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados por N y también significa cicloalquenilo que tiene uno o dos o tres restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH reemplazados por N.

El término "alquenilo", como se usa en el presente documento, significa alquenilo C₂, alquenilo C₃, alquenilo C₄, alquenilo C₅ y alquenilo C₆.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, significa alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ y alquilo C₆.

El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, significa alquinilo C₂, alquinilo C₃, alquinilo C₄, alquinilo C₅ y alquinilo C₆.

5 Los compuestos de esta invención pueden contener átomos de carbono sustituidos asimétricamente en la configuración R o S, donde los términos "R" y "S" son como se define en Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Los compuestos que tienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente con cantidades iguales de configuraciones R y S son racémicos a los átomos. Los átomos que tienen un exceso de una configuración sobre la otra se asignan a la configuración en exceso, preferiblemente un exceso de aproximadamente el 85%-90%, más preferiblemente un exceso de aproximadamente el 95%-99%, y aún más preferiblemente un exceso mayor de aproximadamente el 99%. Por consiguiente, esta invención pretende incluir mezclas racémicas y diaestereoisómeros relativos y absolutos de los compuestos de las mismas.

15 Los compuestos de esta invención también pueden contener dobles enlaces carbono-carbono o dobles enlaces carbono-nitrógeno en la configuración Z o E, en la que el término "Z" representa los dos sustituyentes mayores en el mismo lado de un doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno y el término "E" representa los dos sustituyentes mayores en lados opuestos de un doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno. Los compuestos de esta invención también pueden existir como una mezcla de isómeros "Z" y "E".

20 Los compuestos de esta invención también pueden existir en forma de tautómeros o mezclas de equilibrio de los mismos donde un protón de un compuesto se desplaza de un átomo a otro. Los ejemplos de tautómeros incluyen, pero sin limitación, ceto-enol, fenol-ceto, oxima-nitroso, nitro-aci, imina-enamina y similares.

25 Los compuestos de esta invención que contienen restos NH, C(O)OH, OH o SH pueden tener unidos a los mismos restos que forman profármacos. Los restos que forman profármacos se retiran mediante procesos metabólicos y liberan los compuestos que tienen el NH, C(O)OH, OH o SH liberados *in vivo*. Los profármacos son útiles para ajustar dichas propiedades farmacocinéticas de los compuestos como solubilidad y/o hidrofobicidad, absorción en el tracto gastrointestinal, biodisponibilidad, penetración tisular y tasa de eliminación.

30 Los metabolitos de compuestos que tienen la Fórmula I producidos mediante procesos metabólicos *in vitro* o *in vivo* también pueden tener utilidad para el tratamiento de enfermedades asociadas con la sobre-expresión o la falta de regulación de proteína cinasas.

35 Ciertos compuestos precursores que pueden metabolizarse *in vitro* o *in vivo* para formar compuestos que tienen la Fórmula I también pueden tener utilidad para tratar enfermedades asociadas con la sobre-expresión o la falta de regulación de proteína cinasas.

40 Los compuestos que tienen la Fórmula I pueden existir en forma de sales de adición de ácidos, sales de adición de bases o zwitteriones. Se preparan sales de compuestos que tienen la Fórmula I durante su aislamiento o tras su purificación. Las sales de adición de ácidos son aquellas obtenidas a partir de la reacción de un compuesto que tiene la Fórmula I con ácido. Por consiguiente, las sales que incluyen las sales acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, formiato, fumarato, glicerofosfato, glutamato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, lactobionato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tricloraacético, trifluoroacético, para-toluenosulfonato y undecanoato de los compuestos que tienen la Fórmula I pretenden incluirse por esta invención. Las sales de adición de bases de compuestos son aquellas obtenidas a partir de la reacción de los compuestos que tienen la Fórmula I con el bicarbonato, carbonato, hidróxido o fosfato de cationes, tales como litio, sodio, potasio, calcio y magnesio.

50 Los compuestos que tienen la Fórmula I se pueden administrar, por ejemplo, por vía bucal, oftálmica, oral, osmótica, parenteral (intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea), rectal, tópica, transdérmica, vaginal e intra-arterial así como por inyección intra-articular, infusión, y por fenestración en el cuerpo, tal como, por ejemplo, en el sistema vascular.

55 Las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto que tiene la Fórmula I dependen del receptor del tratamiento, la enfermedad a tratar y la gravedad de la misma, la composición que lo comprende, el tiempo de administración, la vía de administración, la duración del tratamiento, la potencia, la tasa de aclaramiento y si se co-administran otros fármacos o no. La cantidad de un compuesto que tiene la Fórmula I que se utiliza para preparar una composición para que se administre diariamente a un paciente en una dosis única o en dosis divididas va desde aproximadamente 0,03 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis única contienen estas cantidades o una combinación de submúltiplos de las mismas.

65 Los compuestos que tienen la Fórmula I se pueden administrar con o sin un excipiente. Los excipientes incluyen, pero sin limitarse a estos, encapsuladores y aditivos tales como aceleradores de la absorción, antioxidantes, aglutinantes, tampones, agentes de revestimiento, agentes colorantes, disolventes, agentes de desintegración, emulsionantes, extensores, cargas, agentes saborizantes, humectantes, lubricantes, aromas, conservantes,

propelentes, agentes de liberación, agentes esterilizantes, edulcorantes, solubilizantes, agentes humectantes, mezclas de los mismos y similares.

- Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula I que se van a administrar por vía oral incluyen, pero sin limitarse a estos, agar, ácido algínico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato bencílico, 1,3-butilén glicol, carbómeros, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de coco, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, crospovidona, diglicéridos, etanol, etil celulosa, etil laurato, etil oleato, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite de cacahuete, hidroxipropil metil celulosa, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido magnésico, estearato magnésico, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de cacahuete, sales de fosfato potásico, almidón de patata, povidona, propilén glicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetil celulosa sódica, sales de fosfato sódico, lauril sulfato sódico, sorbitol sódico, aceite de soja, ácidos esteáricos, estearil fumarato, sacarosa, tensioactivos, talco, tragacanto, alcohol tetrahidro furfurílico, agua, mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula I que se van a administrar por vía oftálmica u oral incluyen, pero sin limitarse a estos, 1,3- butilén glicol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, etanol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, aceite de germen, aceite de cacahuete, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilén glicoles, propilén glicol, aceite de sésamo, agua, mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula I que se van a administrar osmóticamente incluyen, pero sin limitarse a estos, clorofluoro hidrocarbonos, etanol, agua, mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula I que se van a administrar por vía parenteral incluyen, pero sin limitarse a estos, 1,3-butandiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de cacahuete, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de cacahuete, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, solución isotónica de sodio o U.S.P., agua, mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula I que se van a administrar por vía rectal o vaginal incluyen, pero sin limitarse a estos, manteca de coco, polietilén glicol, ceras, mezclas de los mismos y similares.

- También se espera que los compuestos que tienen la Fórmula I sean útiles como agentes quimioterápicos en combinación con actinomicinas, agentes alquilantes, antraciclinas, antifolatos, agentes antiestrogénicos, anti-metabolitos, anti-andrógenos, agentes anti microtubulares, inhibidores de la aromataza, bleomicinas, inhibidores de la adenosín trifosfatasa Ca^{2+} (ATPasa), análogos de la citosina, deltoides/ retinoides, inhibidores de la dihidrofolato reductasa, inhibidores de la topoisomerasa del ácido desoxirribonucleico (ADN), neurotoxinas dopaminérgicas, glucocorticoides, inhibidores de la histona desacetilasa, terapias hormonales, agentes inmunoterápicos, inhibidores de la inosin monofosfato deshidrogenasa (IMP), inhibidores de la isoprenilación, agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante, inhibidores de las dianas de mamífero de la rapamicina (mTOR), inhibidores de resistencia multifármaco (MDR), mitomicinas, terapias fotodinámicas, inhibidores del proteosoma, compuestos que contienen platino, radiación, inhibidores del receptor de la tirosín quinasa, inhibidores de la ribonucleótido reductasa, miméticos de la trombospondina, análogos de uracilo, alcaloides de la vinca, y análogos de la vitamina D3 tales como, pero sin limitarse a estos, radiación γ o un agente quimioterápico adicional o agentes quimioterápicos adicionales tales como N-Ac-Sar-Gly-Val-D-alol-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-NHCH₂CH₃ o una sal del mismo, actinomicina D, AG13736, 17-alilamino-17-demetoxigel danamicina, 9-amino camptotecina, N-(4-(3-amino-1H-indazol-4-il) fenil)-N'-(2-fluoro-5-metilfenil) urea o una sal del mismo, N-(4-(4-aminotien(2,3-d) pirimidin-5-il) fenil)-N'-(2-fluoro-5-(trifluorometil) fenil) urea o una sal del mismo, anastrozol, AP-23573, asparaginasa, azacitidina, bevacizumab, bicalutamida, bleomicina a2, bleomicina b2, bortezamib, busulfan, campatecinas, carmustina (BCNU), CB1093, cetuximab, CHOP (C: Cytosan® (ciclofosfamida); H: Adriamycin® (hidroxidoxorrubicina); O: Vincristina (Oncovin®); P: prednisona), clorambucil, CHIR258, cisplatino, CNF-101, CNF-1001, CNF-2024, CP547632, crisnatol, citarabina, ciclofosfamida, arabinósido de citosina, daunorrubicina, dacarbazina, dactinomicina, dasatinib, daunorrubicina, deferoxamina, demetoxihipocrelina A, depsipéptido, dexametasona, 17- dimetil aminoetil amino-17-demetoxigel danamicina, docetaxel, doxifluridina, doxorrubicina, EB1089, epotilona D, epirubicina, 5-etinil-1- β -D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida (EICAR), erlotinib, etopósido, everolimus, 5-fluorouracilo (5-FU), floxuridina, fludarabina, flutamida, gefitinib, geldanamycin, gemcitabina, goserelina, N-(2-(4-hidroxianilín)-3-piridinil)-4-metoxibenzen sulfonamida o una sal de la misma, hidroxiurea, idarubicina, ifosfamida, imatinib, interferón- α , interferón- γ , IPI-504, irinotecan, KH 1060, lapatanib, LAQ824, leuprolida acetato, letrozol, lomustina (CCNU), lovastatina, megestrol, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, 1- metil-4-fenilpiridinio, MG132, mitomicina, mitoxantrona, MLN-518, MS-275, ácido micofenólico, mitomicina C, nitrosoureas, oxaliplatino, paclitaxel, PD98059, peplomycin, fotosensibilizante Pc4, ftalocianina, pirarubicina, plicamicina, prednisona, procarbina, PTK787, PU24FCI, PU3, radicol, raloxifeno, rapamicina, ratitrexed, retinoides tales como feuretinida, ribavirin, rituximab (Rituxin®), sorafenib, estaurosporina, esteroides tales como la dexametasona y prednisona, ácido hidroxámico de suberoil anilida, sunitinib, tamoxifeno, taxol, temozolamida, temsirolimus, tenipósido, taspargin, tioguanina, trombospondina-1, tiazofurin, topotecán, trapoxin, trastuzumab, treosulfán, tricostatin A, trimetrexato, trifosfamida, factor de necrosis tumoral, ácido valproico, VER49009, verapamilo, vertoporfina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina vitamina D3, VX-680, zactima, ZK-EPO, zorrubicina o combinaciones de los mismos.

- Para determinar la actividad de los compuestos representativos de la invención, se incubaron en los pocillos de una placa de 384 pocillos la enzima Activa Aurora B (restos recombinantes 1-344) e INCENP (proteína de fusión GST

recombinante de Upstate) con los restos 1-21 del péptido H3 de histona biotinilada (Upstate), ATP 1 mM, y varias concentraciones de inhibidores en un tampón Hepes, pH 7,4 que contenía $MgCl_2$, otrovanadato sódico, y Triton X-100. Después de una hora, se paró la reacción con EDTA y se añadieron Criptato de Europio anti fosfo histona H3 (Cis-Bio) y SA-APC (Phycolink, Prozyme) para detectar el fosfopéptido. La cantidad de fosforilación se determinó por la relación de tiempo y resolución de fluorescencia de las señales a 665 nm y 615 nm. Las IC_{50} se calcularon con un ajuste exponencial de los valores de inhibición con las concentraciones del inhibidor utilizando el software Assay Explorer.

La siguiente tabla de datos (nM) demuestra la utilidad como inhibidores de la Aurora quinasa B de los compuestos que tienen la Fórmula I.

2,2	2,4	2,6	2,9	3,0
3,6	3,8	4,6	6,4	6,5
6,7	6,8	7,4	7,7	8,1
8,8	9,0	9,0	10,4	10,6
10,9	11,3	12,1	12,2	12,2
13,4	14,6	15,4	15,7	15,9
16,2	17,5	17,9	18,4	18,5
19,7	21,0	21,2	21,5	21,7
24,0	24,70	27,6	32,5	33,6
34,0	38,3	38,4	39,0	40,7
40,9	45,0	47,1	50,3	51,1
53,4	55,1	58,6	60,2	61,6
65,3	66,0	70,4	72,6	72,7
76,8	80,0	81,1	82,4	85,9
86,6	90,7	95,4	105,0	111,0
127,0	129,0	140,0	143,0	164,0
173,0	188,0	194,0	195,0	197,0
199,0	205,0	206,0	211,0	223,0
237,0	254,0	288,0	331,0	353,0
395,0	937,0	447,0	450,0	471,0
481,0	504,0	525,0	576,0	636,0
640,0	693,0	817,0	843,0	858,0
887,0	915,0	939,0	1.080,0	1.250,0
1.740,0	1.830,0	2.500,0	2.570,0	2.590,0
2.700,0	2.800,0	3.440,0	4.890,0	5.560,0
5.650,0	7.670,0	9.800,0	10.900,0	12.100,0

Se espera que, debido a que los compuestos que tienen la Fórmula I inhiban la actividad de la Aurora quinasa B, puedan ser útiles también como inhibidores de las protein quinasas que tienen una homología estructural cercana a la misma, tales como, por ejemplo, la Aurora quinasa A y la Aurora quinasa C.

La homología estructural entre las protein quinasas A, B y C se comunica en Nature Reviews/Cancer, Vol. 4 Diciembre, 2004.

En consecuencia, se espera que los compuestos que tienen la Fórmula I tengan utilidad en el tratamiento de enfermedades en el curso de las cuales se expresan protein quinasas tales como cualquiera o todas de la familia de las Aurora quinasas.

Las enfermedades en las que se produce la sobre expresión o la falta de regulación de los miembros de la familia de las Aurora quinasas incluyen, pero sin limitarse a estas, neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia aguda de células T, carcinoma de células basales, carcinoma de conductos biliares, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, carcinoma broncogénico, cáncer cervical, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica (granulocítica) leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, adenocarcinoma quístico, linfoma difuso de células B grandes, cambios disproliferativos (displasias y metaplasias),

- carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, ependinoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo a receptor estrogénico, trombocitopenia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer testicular de células germinales, glioma, enfermedad de las cadenas pesadas, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata insensible a las hormonas, leiomiomasarcoma,
- 5 liposarcoma, cáncer de pulmón, linfangioendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (de Hodgkin y no Hodgkin), enfermedades malignas y trastornos hiperproliferativos de la vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, enfermedades linfoides malignas de origen celular T o B, leucemia, linfoma, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, oligodendroglioma, cáncer oral,
- 10 sarcoma osteogénico, cáncer de ovarios, cáncer de páncreas, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata, cáncer rectal, carcinoma de células renales, retinoblastoma, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de glándulas sudoríparas, cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenström, tumores testiculares, cáncer uterino y tumor de Wilms.
- 15 También se espera que los compuestos que tienen la Fórmula I inhibirían el crecimiento de células derivadas de un cáncer o neoplasia tales como las del cáncer de mama (incluyendo el cáncer de mama positivo al receptor estrogénico), cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (incluyendo el cáncer de pulmón de células pequeñas), linfoma (incluyendo el folicular o el difuso de células B grandes), linfoma (incluyendo el linfoma no de Hodgkin), neuroblastoma, cáncer de ovarios, cáncer de próstata (incluyendo el cáncer de próstata insensible a las hormonas) y el cáncer testicular (incluyendo el cáncer testicular de células germinales).
- 20 También se espera que los compuestos que tienen la Fórmula I deberían inhibir el crecimiento de células derivadas de cánceres pediátricos o neoplasias tales como el rhabdomyosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica pediátrica aguda, leucemia mielógena pediátrica aguda, rhabdomyosarcoma pediátrico alveolar, ependinoma pediátrico anaplásico, linfoma pediátrico anaplásico de células grandes, meduloblastoma pediátrico anaplásico, tumor pediátrico rabdoide/teratoide atípico del sistema nervioso central, leucemia bifenotípica pediátrica aguda, linfoma de Burkitt pediátrico, cánceres pediátricos de la familia de tumores de Ewing tales como los tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor pediátrico difuso anaplásico de Wilm, tumor pediátrico de Wilm de histología favorable,
- 30 glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatosis derivada de un neuroblastoma pediátrico, cánceres pediátricos pre-B (tales como la leucemia), osteosarcoma pediátrico, tumor rabdoide pediátrico renal, rhabdomyosarcoma pediátrico, y cánceres pediátricos de células T tales como linfoma y cáncer de piel.
- 35 La implicación de la Aurora quinasa en las células de carcinoma pancreático se comunica en Zhu, J., y col., AURKA amplification, chromosome instability, and centrosome abnormality in human pancreatic carcinoma cells. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 2005. 159 (1): p. 10-17; y Li D, ZhuJ, Firozi PF, y col. Overexpression of oncogenic STK15/BTAK/aurora A kinase in human pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 991-7.
- 40 La implicación de la Aurora quinasa en el carcinoma pulmonar de células no pequeñas se comunica en Smith, S.L., y col., Overexpression of Aurora B kinase (AURKB) in primary non-small cell lung carcinoma is frequent, generally driven from one allele, and correlates with the level of genetic instability. *Br. J. Cancer*, 2005. 93 (6): p. 719-729.
- 45 La implicación de la Aurora quinasa en el cáncer de próstata se comunica en Chieffi, P., y col., Aurora B expression directly correlates with prostate cancer malignancy. *Prostate*, 2006. 66(3): p. 326-33; y Chieffi P, Cozzolino L, Kisslinger A, y col. Aurora B expression directly correlates with prostate cancer malignancy and influence prostate cell proliferation. *Prostate* 2006; 66: 326-33.
- 50 La implicación de la Aurora quinasa en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello se comunica en Reiter, R., y col., Aurora kinase a messenger RNA overexpression is correlated with tumor progression and shortened survival in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2006. 12 (17): p. 5136-41.
- 55 La implicación de la Aurora quinasa en la leucemia mieloide aguda se comunica en Walsby E, Walsh V, Pepper C, Burnett A, Mills K. *Haematologica*. May 2008; 93 (5): 662-9.
- La implicación de la Aurora quinasa en el cáncer de mama se comunica en Tanaka T, Kimura M, Matsunaga K, Fukada D, Mori H, Okano Y. Centrosomal kinase AUKiis overexpressed in invasive ductal carcinoma of the breast. *Cancer Res* 1999; 59: 2041-4;
- 60 Miyoshi Y, Iwao K, Egawa C, Noguchi S. Association of centrosomal kinase STK15/BTAK mRNA expression with chromosomal instability in human breast cancers. *Int J Cancer* 2001; 92: 370-3;
- Hoque A, Carter J, Xia W, y col. Loss of aurora A/STK15/BTAK overexpression correlates with transition of in situ to invasive ductal carcinoma of the breast *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 1518-22;
- Royce ME, Xia W, Sahin AA, y col. STK15/aurora-A expression in primary breast tumors is correlated with nuclear grade but not with prognosis. *Cancer* 2004; 100: 12-9;
- 65 Bodvardsdottir SK, Hilmarisdottir H, Birgisdottir V, Steinarsdottir M, Jonasson JG, Eyfjord JE. Aurora-A amplification

associated with BRCA2 mutation in breast tumours. *Cancer Lett* 2007; 248: 96-102;
 Sen S, Zhou H, White RA. A putative serine/threonine kinase encoding gene BTAK on chromosome 20q13 is amplified and overexpressed in human breast cancer cell lines. *Oncogene* 1997; 14: 2195-200;
 Lo YL, Yu JC, Chen ST, y col. Breast cancer risk associated with genotypic polymorphism of the mitosis regulating gene aurora-A/STK15/BTAK. *Int J Cancer* 2005; 115: 276-83;
 5 Vidarsdottir L, Bodvarsdottir SK, Hilmarsdottir H, Tryggvadottir L, Eyfjord JE. Breast cancer risk associated with AURKA 91T A polymorphism in relation to BRCA mutations. *Cancer Lett* 2007; 250: 206-12;
 Cox DG, Hankinson SE, Hunter DJ. Polymorphisms of the AURKA (STK15/aurora kinase) gene and breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 2006; 17: 81-3; y
 10 Tchatchou S, Wirttenberger M, Hemminki K, y col. Aurora kinases A and B and familial breast cancer risk. *Cancer Lett* 2007; 247: 266-72

La implicación de la Aurora quinasa en el cáncer de pulmón se comunica en Smith SL, Bowers NL, Betticher DC, y col. Overexpression of aurora B kinase (AURKB) in primary non-small cell lung carcinoma is frequent, generally driven from one allele, and correlates with the level of genetic instability. *Br J Cancer* 2005; 93: 719-29;
 15 Xu HT, Ma L, Qi FJ, y col. Expression of serine threonine kinase 15 is associated with poor differentiation in lung squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. *Pathol Int* 2006; 56: 375-80;
 Vischioni B, Oudejans JJ, Vos W, Rodriguez JA, Giaccone G. Frequent overexpression of aurora B kinase, a novel drug target, in non-small cell lung carcinoma patients. *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 2905-13; y
 20 Gu J, Gong Y, Huang M, Lu C, Spitz MR, Wu X. Polymorphisms of STK15 (aurora-A) gene and lung cancer risk in Caucasians. *Carcinogenesis* 2007; 28: 350-5.

La implicación de la Aurora quinasa en el cáncer de vejiga se comunica en Comperat E, Camparo P, Haus R, y col. Aurora- A/STK-15 is a predictive factor for recurrent behaviour in non-invasive bladder carcinoma: a study of 128 cases of noninvasive neoplasms. *Virchows Arch* 2007; 450: 419-24;
 25 Fraizer GC, Diaz MF, Lee IL, Grossman HB, Sen S. Aurora-A/STK15/BTAK enhances chromosomal instability in bladder cancer cells. *Int J Oncol* 2004; 25: 1631-9; y
 Sen S, Zhou H, Zhang RD, y col. Amplification/overexpression of a mitotic kinase gene in human bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1320-9
 30

La implicación de la Aurora quinasa en el cáncer de esófago se comunica en Tong T, Zhong Y, Kong J, y col. Overexpression of aurora-A contributes to malignant development of human esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 7304-10;
 35 Yang SB, Zhou XB, Zhu HX, y col. Amplification and overexpression of aurora-A in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 2007; 17: 1083-8; y
 Kimura MT, Mori T, Conroy J, y col. Two functional coding single nucleotide polymorphisms in STK15 (aurora-A) coordinately increase esophageal cancer risk. *Cancer Res* 2005; 65: 3548-54.

La implicación de la Aurora quinasa en el cáncer cerebral se comunica en Araki K, Nozaki K, Ueba T, Tatsuka M, Hashimoto N. High expression of aurora-B/aurora and Ipl1-like midbody-associated protein (AIM-1) in astrocytomas. *J Neurooncol* 2004; 67: 53-64;
 40 Zeng WF, Navaratne K, Prayson RA, Weil R J. Aurora B expression correlates with aggressive behaviour in glioblastoma multiforme. *J Clin Pathol* 2007; 60: 218-21;
 Reichardt W, Jung V, Brunner C, y col. The putative serine/threonine kinase gene STK15 on chromosome 20q13.2 is amplified in human gliomas. *Oncol Rep* 2003; 10: 1275-9;
 45 Klein A, Reichardt W, Jung V, Zang KD, Meese E, Urbaschat S. Overexpression and amplification of STK15 in human gliomas. *Int J Oncol* 2004; 25: 1789-94; y
 Neben K, Korshunov A, Benner A, y col., Microarray based screening for molecular markers in medulloblastoma revealed STK15 as independent predictor for survival. *Cancer Res* 2004; 64: 3103-11.
 50

La implicación de la Aurora quinasa en el cáncer de hígado se comunica en Jeng YM, Peng SY, Lin CY, Hsu HC. Overexpression and amplification of aurora-A in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 2065-71.

La implicación de la Aurora quinasa en el cáncer de cabeza y cuello se comunica en Zhao X, Li FC, Li YH, y col. [Mutation of p53 and overexpression of STK15 in laryngeal squamous-cell carcinoma]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2005; 27: 134-7;
 55 Li FC, Li YH, Zhao X, y col. [Deletion of p15 and p16 genes and overexpression of STK15 gene in human laryngeal squamous cell carcinoma]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2003; 83: 316-9;
 Reiter R, Gais P, Jutting U, y col. Aurora kinase A messenger RNA overexpression is correlated with tumor progression and shortened survival in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5136-41;
 60 Qi G, Ogawa I, Kudo Y, y col. Aurora-B expression and its correlation with cell proliferation and metastasis in oral cancer. *Virchows Arch* 2007; 450: 297-302; y
 Tatsuka M, Sato S, Kitajima S, y col., Overexpression of aurora-A potentiates HRAS-mediated oncogenic transformation and is implicated in oral carcinogenesis. *Oncogene* 2005; 4: 1122-7.
 65

La implicación de la Aurora quinasa en el cáncer de tiroides se comunica en Sorrentino R, Libertini S, Pallante PL, y col. Aurora B overexpression associates with the thyroid carcinoma undifferentiated phenotype and is required for thyroid carcinoma cell proliferation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 928-35.

- 5 La implicación de la Aurora quinasa en el cáncer ovárico se comunica en Lassmann S, ShenY, Jutting U, y col. Predictive value of aurora-A/STK15 expression for late stage epithelial ovarian cancer patients treated by adjuvant chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4083-91; y Landen CN, Jr., LinYG, Immaneni A, y col. Overexpression of the centrosomal protein aurora-A kinase is associated with poor prognosis in epithelial ovarian cancer patients. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4098-104.

- 10 La implicación de la Aurora quinasa en el cáncer renal se comunica en KurahashiT, Miyake H, Hara I, Fujisawa M. Significance of aurora-A expression in renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2007; 25: 128-33.

- 15 La implicación de la Aurora quinasa en el cáncer de endometrio se comunica en Moreno-Bueno G, Sanchez-Estevez C, Cassia R, y col. Differential gene expression profile in endometrioid and nonendometrioid endometrial carcinoma:STK15 is frequently overexpressed and amplified in nonendometrioid carcinomas. *Cancer Res* 2003; 63: 5697-702.

- 20 La implicación de la Aurora quinasa en el cáncer de estómago se comunica en Ju H, Cho H, Kim YS, y col. Functional polymorphism 57Val>Ile of aurora kinase A associated with increased risk of gastric cancer progression. *Cancer Lett* 2006; 242: 273-9.

- 25 La implicación de la Aurora quinasa en el cáncer de colon se comunica en Nishida N, Nagasaka T, Kashiwagi K, Boland CR, Goel A. High copy amplification of the Aurora-A gene is associated with chromosomal instability phenotype in human colorectal cancers. *Cancer Biol Ther* 2007; 6: 525-33; Bischoff JR, Anderson L, ZhuY, y col. A homologue of *Drosophila* aurora kinase is oncogenic and amplified in human colorectal cancers. *EMBO J* 1998; 17:3052-65; Chen J, Sen S, Amos CI, y col. Association between aurora-A kinase polymorphisms and age of onset of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in a Caucasian population. *Mol Carcinog* 2007; 46: 249-56;

- 30 Hienonen T, Salovaara R, Mecklin J P, Jarvinen H, Karhu A, Aaltonen L A. Preferential amplification of AURKA 91A (Ile31) in familial colorectal cancers. *Int J Cancer* 2006; 118: 505-8; y Ewart-Toland A, Briassouli P, de Koning J P, y col. Identification of Stk6/STK15 as a candidate low-penetrance tumor susceptibility gene in mouse and human. *Nat Genet* 2003; 34: 403-12.

- 35 La implicación de la Aurora quinasa en el cáncer se comunica en Lin, Y.S., y col., Gene expression profiles of the aurora family kinases. *Gene Expr*, 2006.13 (1): p. 15-26; y Ewart-Toland A, Dai Q, Gao YT, y col. Aurora-A/STK15 T+91A is a general low penetrance cancer susceptibility gene: a meta-analysis of multiple cancer types. *Carcinogenesis* 2005; 26: 1368-73.

- 40 Se espera que los compuestos que tienen la Fórmula I sean útiles cuando se utilizan con agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, inhibidores de la aurora quinasa, inhibidores de las proteínas de la familia Bcl-2 (por ejemplo, Bcl-xL, Bcl-w, Bfl-1), inhibidores de la Bcr-Abl quinasa, modificadores biológicos de la respuesta, inhibidores de la quinasa dependiente de la ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, inhibidores del receptor homólogo del oncogén vírico de la leucemia (ErbB2), inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de la proteína HSP-90 del choque térmico, inhibidores de los inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), terapias hormonales, inmunológicos, antibióticos intercalantes, inhibidores de la quinasa, inhibidores de las dianas de la rapamicina en mamíferos, inhibidores de la quinasa regulada por la señal del mitógeno extracelular activado, fármacos anti inflamatorios no esteroideos (AINE), quimioterápicos de platino, inhibidores de la quinasa similar a polo, inhibidores del proteosoma, análogos de las purinas, análogos de pirimidinas, inhibidores del receptor de la tirosín quinasa, alcaloides retinoides/ deltoides vegetales, inhibidores de la topoisomerasa y similares.

- 55 Los agentes alquilantes incluyen la altretamina, AMD-473, AP-5280, apazicona, bendamustina, brostalicina, busulfán, carbocona, carmustina (BCNU), clorambucil, Coretazine™ (VNP 40101 M), ciclofosfamida, decarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostaza nitrogenada, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfán, trofosfamida y similares.

- 60 Los inhibidores de la angiogénesis incluyen los inhibidores de receptor específico endotelial de la tirosín quinasa (Tie-2), inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores del receptor del factor de crecimiento insulínico 2 (IGFR-2), inhibidores de la metaloproteína 2 de la matriz (MMP-2), inhibidores de la metaloproteína 9 de la matriz (MMP-9), inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), inhibidores del receptor de la tirosín quinasa factor de crecimiento vascular endotelial análogos de la trombospondina (VEGFR) y similares.

- 65 Los inhibidores de la aurora quinasa incluyen el AZD-1152, MLN-8054, VX-680 y similares.

Los inhibidores de los miembros de la familia de las proteínas Bcl incluyen AT-101 ((-) gossipol), GENASENSE® (G3139 u oblimersenol (oligonucleótido antisentido con Bcl-2 como diana)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4'-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il) metil) piperazin-1-il) benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil) metil) propil) amino)-3-nitrobenzen sulfonamida (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-eno-1-il) metil) piperazin-1-il) benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil) metil) propil) amino)-3-(trifluorometil) sulfonyl) benzen sulfonamida (ABT-263), GX-070 (obatocicla) y similares.

Los inhibidores de la Bcr-Abl quinasa incluyen DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (imatinib) y similares.

10 Los inhibidores de CDK incluyen AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitina), ZK-304709 y similares.

Los inhibidores de la COX-2 incluyen ABT-963, ARCOXIA® (etoricoxib), BEXTRA® (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX™ (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX® (deracoxib), JTE-522, 4-methyl-2-(3,4-dimethylphenyl)-1-(4-sulfamoylphenyl)-1H-pyrrole), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (rofecoxib) y similares.

Los inhibidores del EGFR incluyen ABX-EGF, inmunoliposomas anti-EGFr, vacuna EGF, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib o OSI-774), TP-38, proteína de fusión EGFR, TYKERB® (lapatinib) y similares.

Los inhibidores del receptor ErbB2 incluyen CP-724-714, CI-1033 (canertinib), Herceptin® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, pertuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafamib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna HER2), APC-8024 (vacuna HER-2), anticuerpo biespecífico anti-HER/2neu, B7.her2lgG3, anticuerpos biespecíficos trifuncionales AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.

Los inhibidores de la histona desacetilasa incluyen depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxin, suberoilánilida ácido hidroxámico (SAHA), TSA, ácido valproico y similares.

30 Los inhibidores de HSP-90 incluyen 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamycin, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB®, NCS-683664, PU24FCI, PU-3, radicicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y similares.

Los inhibidores de la MEK incluyen ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 y similares.

Los inhibidores de mTOR incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus y similares.

Los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos incluyen AMIGESIC® (salsalato), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofeno), ORUDIS® (ketoprofeno), RELAFEN® (nabumetona), FELDENE® (piroxicam), ibuprofeno pomada, ALEVE® y NAPROSYN® (naproxeno), VOLTAREN® (diclofenaco), INDOCIN® (indometacina), CLINORIL® (sulindac), TOLECTIN® (tolmetin), LODINE® (etodolaco), TORADOL® (ketorolaco), DAYPRO® (oxaprozin) y similares.

Los inhibidores de PDGFR incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y similares.

Los quimioterápicos de platino incluyen cisplatino, ELOXATIN® (oxaliplatino) eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PARAPLATIN® (carboplatino), satraplatino y similares.

Los inhibidores de la quinasa similar a polo incluyen BI-2536 y similares.

Los análogos de la trombospondina incluyen ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 y similares.

Los inhibidores de VEGFR incluyen AVASTIN® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™, axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, Macugen (pegaptamib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib, SU-11248), trampa del VEGF, vatalanib, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474) y similares.

Los antimetabolitos incluyen ALIMTA® (premetrexado disódico, LY231514, MTA), 5-azacitidine, XELODA® (capecitabina), carmofur, LEUSTAT® (cladribina), clofarabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, arabinósido de citosina, decitabina, deferoxamina, doxilfluridina, eflomitina, EICAR, enocitabina, etinilcitosina, fludarabina, hidroxiaurea, 5-fluorouracilo (5-FU) solo o en combinación con leucovorin, GEMZAR® (gemcitabina), hidroxiaurea, ALKERAN® (melfalán), mercaptopurina, ribósido de 6-mercaptopurina, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatred, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, Ribavirina, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurin, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT y similares.

Los antibióticos incluyen los antibióticos intercaladores aclarrubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, adriamicina, BLENOXANE® (bleomicina), daunorrubicina, CAELYX® o MYOCET® (doxorubicina), elsamitrucina, eprubicina, glarbuicina, ZAVEDOS® (idarrubicina), mitomicina C, nemorrubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarrubicina, rebecamicina, estimalamer, estreptozocina, VALSTAR® (valrubicina), zinostatina y similares.

Los inhibidores de la topoisomerasa incluyen aclarrubicina, 9-aminocaptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecán, BN-80915, CAMPTOSAR® (hidrocloruro de irinotecan), camptotecina, CARDIOXANE® (dexrazoxina), diflomotecán, lurtotecán, mitoxantrona, oratecina, pirearubicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxano, SN-38, taflupósido, topotecán y similares.

Los anticuerpos incluyen AVASTIN® (bevacizumab), anticuerpos específicos CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX® (cetuximab), HUMAX-CD4® (zanolimumab), anticuerpos específicos IGF1R, lintuzumab, PANOREX® (edrecolomab), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastuzimab y similares.

Las terapias hormonales incluyen ARMIDEX® (anastrozol), AROMASIN® (exemestano), arzoxifeno, CASODEX® (bicalutamida), CETROTIDE® (cetorelix), degarelix, desloreline, DESOPAN® (trilostano), dexametasona, DROGENIL®, flutamida, EVISTA® (raloxifeno), fadrozol, FARESTON® (toremifeno), FASLODEX® (fulvestrant), FEMARA®, letrozol, formestano, glucocorticoides, HECTOROL® o RENAGEL® (doxercalciferol), lasofoxifeno, acetato leuprolido, MEGACE® (megesterol), MIFEPREX® (mifepristona), NILANDRON™ (nilutamida), NOLVADEX® (citrate de tamoxifeno), PLENAXIS™ (abarelix), prednisona, PROPECIA® (finasterida), rilostano, SUPREFACT® (buserelina), TRELSTAR® (hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH)), vantás, VETORYL®, (trilostano o modrastano), ZOLADEX® (fosrelina, goserelina) y similares.

Los deltoides y retinoides incluyen seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitol (KH1060), fenretinida, PANRETIN® (aliretinoina), ATRAGEN® (tretinoina liposómica), TARGRETIN® (bexarotene), LGD-1550 y similares.

Los alcaloides vegetales incluyen, pero sin limitarse a estos, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.

Los inhibidores del proteosoma incluyen VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.

Los ejemplos de inmunológicos incluyen interferones y otros agentes reforzadores de la inmunidad. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, ACTIMUNE® (interferón gamma-1b), interferón gamma-nl, combinaciones de los mismos y similares. Otros agentes incluyen ALFAFERONE®, BAM-002, BEROMUN® (tasonermina), BEXXAR® (tositumomab), CamPath® (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno linfocítico citotóxico 4), decarbazina, denileucina, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinan, interferón alfa de leucocito, imiquimod, MDX-010, vacuna del melanoma, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG™ (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OvaRex® (oregovomab), pemtuzumab (Y-muHMFGL), PROVENGE®, sargaramostim, sizofilan, teceleucina, TheraCys®, ubenimex, VIRULIZIN®, Z-100, WF-10, PROLEUKIN® (aldesleucina), ZADAXIN® (timalfasina), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (90Y-Ibritumomab tiuxetan) y similares.

Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o las respuestas biológicas, tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de las células de los tejidos dirigiéndolas para tener una actividad antitumoral e incluyen krestina, lentinán, sizofirán, picibanil PF-9512676 (CpG-8954), ubenimex y similares.

Los análogos de la pirimidina incluyen la cimrabina (ara C o Arabinósido C), arabinósido de citosina, doxifluridina, FLUDARA® (fludarabina), 5-FU (5- fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR® (gemcitabina), TOLMUDEX® (ratitrexed), TROZATYL™ (triacetil uridina troxacitabina) y similares.

Los análogos de las purinas incluyen LANVIS® (tioguanina) y PURI-NETHOL® (mercaptapurina).

Los agentes antimitóticos incluyen batabulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil) amino) piridin-3-il)-4-metoxibenzen sulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881, vinflunina, ZK-EPO y similares.

Se pretende que los compuestos de la presente invención se utilicen como un radiosensibilizante para aumentar la eficacia de la radioterapia. Ejemplos de radioterapia incluyen, pero sin limitarse a estos, radioterapia de radio externo, teleterapia, braquiterapia y radioterapia de fuentes selladas y no selladas.

Adicionalmente los compuestos que tienen la Fórmula I se pueden combinar con otros agentes quimioterápicos tales como ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de la farnesil transferasa), ADVEXIN®, ALTOCOR® o MEVACOR® (lovastatina), AMPLIGEN® (poli I: poli C12U, un ARN sintético), APTOSYN™ (exisulind), AREDIA® (ácido pamidróico), arglabin, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), AVAGE® (tazarotne), AVE-8062, BEC2 (mitumomab), cachectin o cachexin (factor de necrosis tumoral), canvacina (vacuna),

CeaVac™ (vacuna contra el cáncer), CELEUK® (celmoleucina), CEPLINE® (dihidrocloruro de histamina), CERVARIX™ (vacuna del papilomavirus humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN® (hidroxidoxorrubicina); O: Vincristina (ONCOVIN®); P: prednisona), CyPat™, combrestatina A4P, DAB(389) EGF o TransMID-107R™ (toxinas diféricas), dacarbazina, dactinomicina, 5,6-dimetilxantenona-4 ácido acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON™ (lactato de escualamina), DIMERICINE® (loción liposómica T4N5), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecán), enzastaurina, EP0906, GARDASIL® (vacuna tetravalente de papilomavirus humano recombinante (Tipos 6, 11, 16, 18), gastrinmune, genasense, GMK (vacuna de gangliósido conjugado), GVAX® (vacuna para el cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxicarbamida, ácido ibandronico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredekin besudotox), exotoxina de pseudomonas IL-13, interferón- α , interferón- γ , JUNOVAN™ o MEPACT™ (mifamurtida), lonafarnib, 5,10-metilentetrahidrofolato, miltefosina (hexadecil fosfocolina), NEOVASTAT® (AE-941), NEUTREXIN® (glucuronato de trimetrexato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE® (tratamiento vacunal del melanoma), OncoVAX (Vacuna IL-2), ORATHECIN™ (rubitecán), OSIDEM® (fármaco basado en anticuerpos celulares), OvaRex® MAb (anticuerpo monoclonal murino), paditaxel, PANDIMEX™ (saponinas aglicona del ginseng que comprenden 20 (S) protopanaxadiol (aPPD) y 20 (S) protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vacuna experimental contra el cáncer), pegaspargasa, PEG Interferón A, fenoxodiol, procarbazona, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotida), SORIATANE® (acitretina), estaurosporina (*Streptomyces staurospores*), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexarotena), Taxoprexin® (DHA-paclitaxel), TELCYTA™ (TLK286), temilifeno, TEMODAR® (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE® (STn-KLH), thymitaq (dihidrocloruro de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio) quinazolina), TNFerade™ (adenovector: portador de ADN que contiene el gen del factor- α de necrosis tumoral), TRACLEER® o ZAVESCA® (bosentan), tretinoína (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX® (tríoxido de arsénico), VIRULIZIN®, ukrain (un derivado de los alcaloides de la planta celandina mayor), vitaxin (anticuerpo anti-alphavbeta3), XCYTRIN® (motexafin gadolinio), XINLAY™ (atrasentan), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS™ (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxano), zometa (ácido zolendronico), zorubicina y similares.

También se espera que los compuestos que tienen la Fórmula I deberían inhibir el crecimiento de células derivadas de cánceres o neoplasias pediátricas incluyendo el rhabdomyosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica pediátrica aguda, leucemia mielógena pediátrica aguda, rhabdomyosarcoma pediátrico alveolar, ependinoma pediátrico anaplásico, linfoma anaplásico pediátrico de células grandes, meduloblastoma pediátrico anaplásico, tumor pediátrico rabdoide/teratoide atípico del sistema nervioso central, leucemia bifenotípica pediátrica aguda, linfoma de Burkitt pediátrico, cánceres pediátricos de la familia de tumores de Ewing tales como los tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor pediátrico difuso anaplásico de Wilm, tumor pediátrico de Wilm de histología favorable, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatosis derivada de un neuroblastoma pediátrico, cánceres pediátricos preB (tales como la leucemia), osteosarcoma pediátrico, tumor pediátrico renal rabdoide, rhabdomyosarcoma pediátrico, y cánceres pediátricos de células T tales como linfoma y cáncer de piel y similares (del mismo solicitante Solicitud de Estados Unidos Serie N° 10/988.338), Cancer Res., 2000, 60, 6101-10); y trastornos autoinmunes que incluyen, enfermedad del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, síndrome autoinmune linfoproliferativo, anemia hemolítica, enfermedades inflamatorias, trombocitopenia y similares (Current Allergy and Asthma Reports 2003, 3: 378-384; Br. J. Haematol. 2000 Sep; 110(3): 584-90; Blood Feb 2000 15;95(4):1283-92; y New England Journal of Medicine Sep 2004; 351 (14): 1409-1418).

Por ejemplo, la implicación de las Aurora quinasas en cáncer de vejiga, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer de estómago y cáncer de tiroides se comunican en Nature Reviews/Cancer, Vol. 4, diciembre, 2004.

Los compuestos que tienen la Fórmula I pueden prepararse mediante procesos químicos sintéticos, cuyos ejemplos se muestran en el presente documento. Se ha de entender que el orden de las etapas en los procesos puede variarse, que los reactivos, disolventes y condiciones de reacción pueden sustituirse por los mencionados específicamente, y que los restos vulnerables pueden protegerse y desprotegerse, según sea necesario.

Los grupos protectores para los restos C(O)OH incluyen, pero sin limitación, acetoximetilo, alilo, benzoilmetilo, bencilo, benciloximetilo, terc-butilo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, difenilmetilsililo, etilo, para-metoxibencilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, metilo, metiltiometilo, naftilo, para-nitrobencilo, fenilo, n-propilo, 2,2,2-tricloroetilo, trietilsililo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil) etoximetilo, trifenilmetilo y similares.

Los grupos protectores para los restos C(O) y C(O)H incluyen, pero sin limitación, 1,3-dioxilcetal, dietilcetal, dimetilcetal, 1,3-ditianilcetal, O-metiloxima, O-feniloxima y similares.

Los grupos protectores para los restos NH incluyen, pero sin limitación, acetilo, alanilo, benzoilo, bencilo (fenilmetilo), bencilideno, benciloxicarbonilo (Cbz), terc-butoxicarbonilo (Boc), 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, difenilmetilo, difenilfosforilo, formilo, metanosulfonilo, para-metoxibenciloxicarbonilo, fenilacetilo, ftaloilo, succinilo, tricloroetoxicarbonilo, trietilsililo, trifluoroacetilo, trimetilsililo, trifenilmetilo, trifenilsililo, para-toluenosulfonilo y

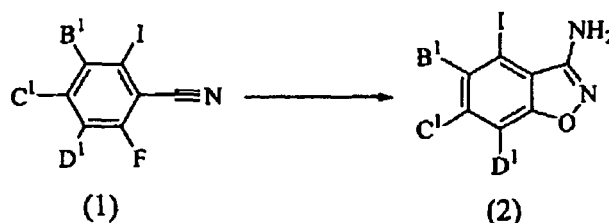
similares.

Los grupos protectores para los restos OH y SH incluyen, pero sin limitación, acetilo, alilo, aliloxycarbonilo, benciloxycarbonilo (Cbz), benzoilo, bencilo, terc-butilo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, 3,4-dimetoxibencilo, 3,4-dimetoxibenciloxycarbonilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, difenilmetilo, formilo, metanosulfonilo, metoxiacetilo, 4-metoxibenciloxycarbonilo, para-metoxibencilo, metoxycarbonilo, metilo, para-toluenosulfonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetilo, trietilsililo, trifluoroacetilo, 2-(trimetilsilil)etoxycarbonilo, 2-trimetilsililetilo, trifenil-metilo, 2-(trifenilfosfonio)etoxycarbonilo y similares.

- Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados. ADDP significa 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina; AD-mix- β significa una mezcla de (DHQD)₂PHAL, K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃ y K₂SO₄; AIBN significa 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo); 9-BBN significa 9-borabicyclo(3,3,1)nonano; Cp significa ciclopentadieno; (DHQD)₂PHAL significa hidroquinidina 1,4-ftalazinadiil éter dietílico; DBU significa 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno; DIBAL significa hidruro de diisobutilaluminio; DIEA significa diisopropiletilamina; DMAP significa N,N-dimetilaminopiridina; DME significa 1,2-dimetoxietano; DMF significa N,N-dimetilformamida; dmpe significa 1,2-bis(dimetilfosfino)etano; DMSO significa dimetilsulfóxido; dppa significa difenilfosforil azida; dppb significa 1,4-bis(difenilfosfino)butano; dppe significa 1,2-bis(difenilfosfino)etano; dppf significa 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; dppm significa 1,1-bis(difenilfosfino)metano; EDAC significa 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Fmoc significa fluorenilmetoxycarbonilo; HATU significa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio; HMPA significa hexametilfosforamida; HOAT significa 1-hidroxi-7-azabenzotriazol; IPA significa alcohol isopropílico; LDA significa diiso-propilamida de litio; LHMDS significa bis(hexametildisililamida) de litio; MP-BH₃ significa cianoborohidruro de trietilamonio metilpoliestireno macroporoso; LAH significa hidruro de litio y aluminio; NCS significa N-clorosuccinimida; PyBOP significa hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio; TBTU significa tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N',N'-tetrametiluronio; TDA-1 significa tris(2-(2-metoxietoxi)etil)amina; TEA significa trietilamina; TFA significa ácido trifluoroacético; THF significa tetrahidrofurano; NCS significa N-clorosuccinimida; NMM significa N-metilmorfolina; NMP significa N-metilpirrolidina; PPh₃ significa trifenilfosfina.

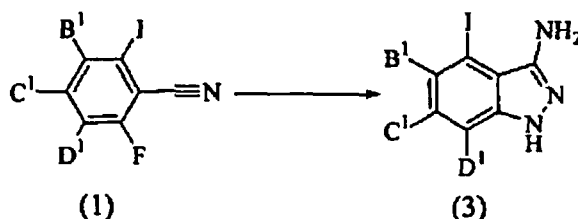
Los siguientes esquemas y ejemplos se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente entendida de procedimientos y aspectos conceptuales de esta invención.

ESQUEMA 1



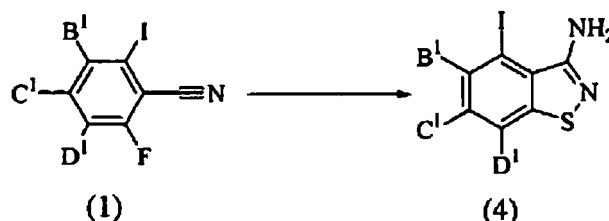
Como se muestra en el ESQUEMA 1, los compuestos que tienen la Fórmula (1) pueden convertirse en compuestos que tienen la Fórmula (2) haciendo reaccionar los primeros, N-hidroxiacetamida y terc-butoxido potásico. La reacción se realiza típicamente a temperatura ambiente en un disolvente tal como DMF, DME, NMP o una mezcla de los mismos.

ESQUEMA 2



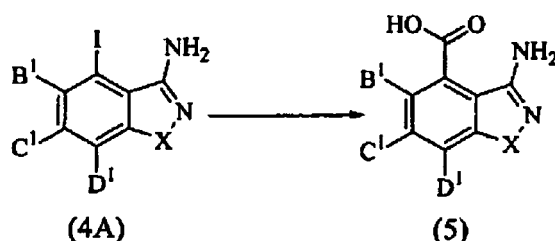
Como se muestra en el ESQUEMA 2, los compuestos que tienen la Fórmula (1) pueden convertirse en compuestos que tienen la Fórmula (3) haciendo reaccionar los primeros e hidrazina. La reacción se realiza típicamente en etanol a reflujo.

ESQUEMA 3

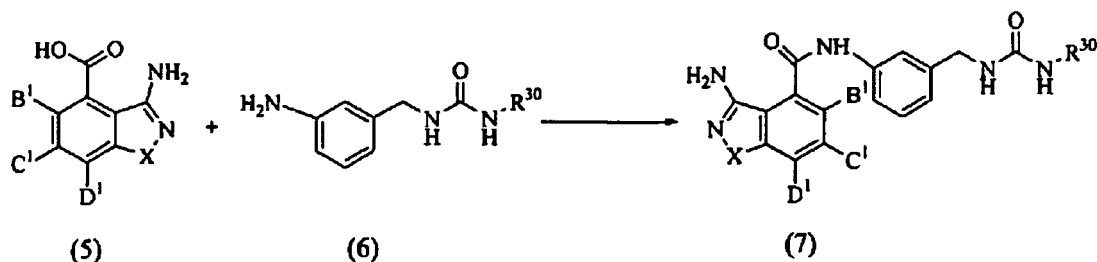


Como se muestra en el ESQUEMA 3, los compuestos que tienen la Fórmula (1) pueden convertirse en compuestos que tienen la Fórmula (4) haciendo reaccionar el primero, fenilmetanotiol y terc-butoxido potásico y haciendo reaccionar el producto de los mismos con cloruro de sulfurilo y después amoniaco. Las reacciones se realizan típicamente a temperatura ambiente en un disolvente tal como THF, diclorometano, metanol o una mezcla de los mismos.

ESQUEMA 4

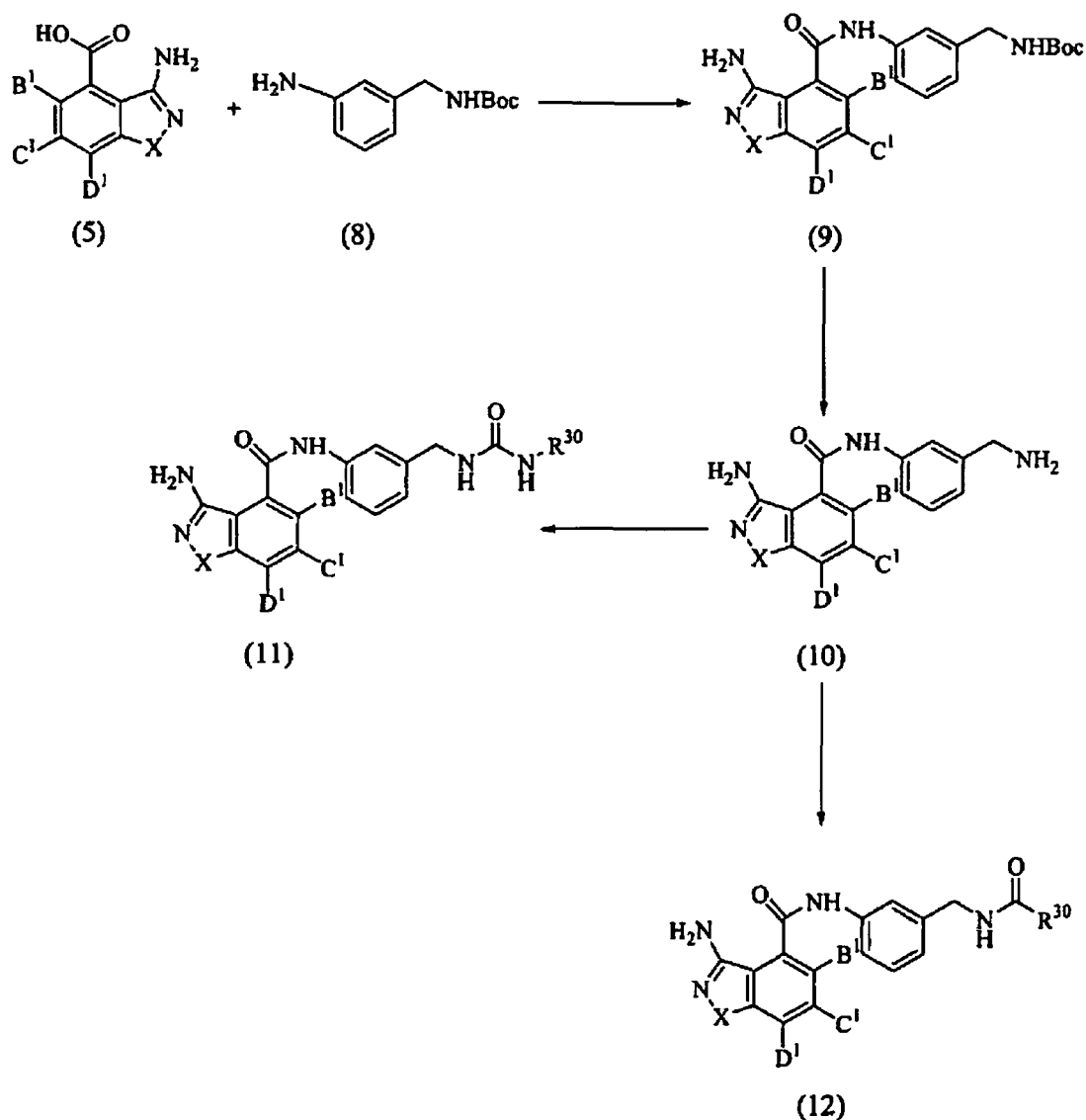


Como se muestra en el ESQUEMA 4, los compuestos que tienen la Fórmula (4A) pueden convertirse en compuestos que tienen la Fórmula (5) haciendo reaccionar el primero, monóxido de carbono, un catalizador de paladio y una base seguido de hidrólisis del éster. Los ejemplos de catalizadores de paladio incluyen (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio (II), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y similares. Los ejemplos de bases incluyen TEA y carbonato potásico. La reacción se realiza típicamente a temperaturas elevadas en un disolvente tal como metanol o etanol. La hidrólisis del éster se realiza típicamente usando una base acuosa, tal como, pero sin limitación, LiOH en un disolvente tal como, pero sin limitación, metanol, THF y similares, o mezclas de los mismos.



Como se muestra en el ESQUEMA 5, los compuestos que tienen la Fórmula (5) pueden convertirse en compuestos que tienen la fórmula (7) haciendo reaccionar el primero, los compuestos que tienen la Fórmula (6), un agente de acoplamiento y una base, con o sin un auxiliar de acoplamiento. Los ejemplos de agentes de acoplamiento incluyen DCC, EDCI, HATU, TBTU y similares. Los ejemplos de bases incluyen DIEA, TEA, NMM y similares. Los ejemplos de auxiliares de acoplamiento incluyen DMAP, HOAT, HOBT y similares. La reacción se realiza típicamente entre aproximadamente 25 °C y aproximadamente 45 °C, durante aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas, en un disolvente tal como THF, DMF, diclorometano, acetato de etilo o una mezcla de los mismos.

ESQUEMA 6



5 Como se muestra en el ESQUEMA 6, los compuestos que tienen la Fórmula (5) pueden convertirse en compuestos que tienen la fórmula (9) haciendo reaccionar los primeros y los compuestos que tienen la Fórmula (8) como se ha descrito para la conversión de compuestos que tienen la Fórmula (5) en compuestos que tienen la Fórmula (7) en el ESQUEMA 5.

10 Los compuestos que tienen la Fórmula (9) pueden convertirse en compuestos que tienen la Fórmula (10) haciendo reaccionar los primeros y un ácido. Los ejemplos de ácidos incluyen TFA o HCl. La reacción se realiza típicamente a temperatura ambiente en un disolvente tal como diclorometano, dioxano, acetato de etilo o una mezcla de los mismos.

15 Los compuestos que tienen la Fórmula (10) pueden convertirse en compuestos que tienen la Fórmula (11) haciendo reaccionar los primeros y los compuestos que tienen la fórmula $R^{30}NCO$, con o sin una base. Los ejemplos de bases incluyen TEA, DIEA y similares. La reacción inicialmente se realiza típicamente por debajo de la temperatura ambiente y después se calienta a temperatura ambiente.

20 Como alternativa, los compuestos que tienen la Fórmula (10) pueden convertirse en compuestos que tienen la Fórmula (12) haciendo reaccionar los primeros y los compuestos que tienen la fórmula $R^{30}COH$ como se ha descrito para la conversión de compuestos que tienen la Fórmula (5) en compuestos que tienen la Fórmula (7) en el ESQUEMA 5.

EJEMPLO 1

3-amino-N-(3-((((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

5 EJEMPLO 1A

Una mezcla de N-hidroxiacetamida (7,37 g) en DMF (100 ml) se trató con terc-butóxido potásico (11 g), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se trató con 2-fluoro-6-yodobenzonitrilo (12,1 g), se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, se diluyó con agua y se filtró.

10 EJEMPLO 1B

Una mezcla del EJEMPLO 1A (8,5 g), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dichloropalladio (II) (940 mg) y TEA (6,2 ml) en metanol (100 ml) en una atmósfera de 413,69 kPa (60 psi) de monóxido de carbono se calentó a 100 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El concentrado se disolvió en metanol (50 ml) y THF (100 ml), se trató con hidróxido de litio 2 M (50 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó con agua y se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se neutralizó a pH 4-5 con HCl 3 N y se filtró.

20 EJEMPLO 1C

Una mezcla de 3-(aminometil)anilina (1,12 g) en diclorometano (40 ml) a -30 °C se trató con 1-fluoro-3-isocianatobenceno (1,03 ml), se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos y se filtró. El sólido se suspendió en 100 ml de HCl 4 N, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se neutralizó con NaOH acuoso al 10% y se filtró.

25 EJEMPLO 1D

3-amino-N-(3-((((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

30 Una mezcla del EJEMPLO 1B (0,036 g), EJEMPLO 1C (0,052 g), HATU (0,077 g) y TEA (0,078 ml) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó (salmuera), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 0-5% en diclorometano. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,32 (d, J = 5,76 Hz, 2H) 6,32 (s, 2H) 6,63-6,82 (m, 2H) 7,08 (dd, J = 17,97, 8,48 Hz, 2H) 7,17-7,54 (m, 3H) 7,58-7,86 (m, 5H) 8,83 (s, 1H) 10,79 (s, 1H).

EJEMPLO 2

3-amino-N-(3-((((2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por 1-fluoro-2-isocianatobenceno en los EJEMPLOS 1C-D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,34 (d, J = 6,10 Hz, 2H) 6,31 (s, 2H) 6,83-6,98 (m, 1H) 6,99-7,25 (m, 4H) 7,36 (t, J = 7,80 Hz, 1H) 7,59-7,81 (m, 5H) 8,01-8,26 (m, 1H) 8,39 (d, J = 2,37 Hz, 1H) 10,78 (s, 1H).

45 EJEMPLO 3

3-amino-N-(3-(((anilino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por isocianatobenceno en los EJEMPLOS 1C-D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,32 (d, J = 6,10 Hz, 2H) 6,31 (s, 2H) 6,63 (t, J = 5,93 Hz, 1H) 6,89 (t, J = 7,29 Hz, 1H) 7,11 (d, J = 7,80 Hz, 1H) 7,15-7,29 (m, 2H) 7,28-7,49 (m, 3H) 7,55-7,85 (m, 5H) 8,55 (s, 1H) 10,78 (s, 1H).

EJEMPLO 4

55 3-amino-N-(3-((((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por 1-isocianato-4-trifluorometilbenceno en los EJEMPLOS 1C-D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,34 (d, J = 5,95 Hz, 2H) 6,32 (s, 2H) 6,81 (t, J = 5,95 Hz, 1H) 7,12 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 7,36 (t, J = 7,93 Hz, 1H) 7,48-7,87 (m, 9H) 9,03 (s, 1H) 10,78 (s, 1H).

EJEMPLO 5

65 3-amino-N-(3-((((4-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

EJEMPLO 5A

- Una mezcla del EJEMPLO 1B (1,0 g), 3-aminobencilcarbamato de terc-butilo (1,373 g), HATU (2,348 g) y TEA (2,347 ml) en DMF (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, después se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó (salmuera), se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad para dejar un aceite que se trituró con agua. El precipitado resultante se filtró y se secó.

EJEMPLO 5B

- Una mezcla del EJEMPLO 5A (1,6 g) en diclorometano (10 ml) se trató con ácido trifluoroacético (5 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró.

EJEMPLO 5C

- 3-amino-N-(3-((((4-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- Una mezcla del EJEMPLO 5B (51 mg) en DMF (2 ml) se trató con TEA (27,9 µl), se enfrió a -20 °C, se trató con 1-isocianato-4-metilbenceno (13,3 mg), se agitó durante 30 minutos, después a temperatura ambiente durante 30 minutos, se trató con agua y se filtró. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,21 (s, 3H) 4,31 (d, J = 6,10 Hz, 2H) 6,32 (s, 2H) 6,58 (t, J = 5,93 Hz, 1H) 6,91-7,21 (m, 3H) 7,21-7,42 (m, 3H) 7,53-7,84 (m, 5H) 8,44 (s, 1H) 10,79 (s, 1H).

EJEMPLO 6

- 3-amino-N-(3-((((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno en el EJEMPLO 5C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,23 (s, 3H) 4,33 (d, J = 5,76 Hz, 2H) 6,32 (s, 2H) 6,52-6,81 (m, 1H) 6,91-7,21 (m, 3H) 7,36 (t, J = 7,80 Hz, 1H) 7,56-7,85 (m, 5H) 7,98 (dd, J = 7,97, 1,86 Hz, 1H) 8,32 (d, J = 2,37 Hz, 1H) 10,80 (s, 1H).

EJEMPLO 7

- 3-amino-N-(3-((((3-metoxifenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por 1-isocianato-3-metoxilbenceno en el EJEMPLO 5C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,70 (s, 3H) 4,32 (d, J = 5,95 Hz, 2H) 6,31 (s, 2H) 6,47 (dd, J = 7,73, 2,18 Hz, 1H) 6,63 (t, J = 5,95 Hz, 1H) 6,79-7,01 (m, 1H) 7,03-7,23 (m, 3H) 7,35 (t, J = 7,93 Hz, 1H) 7,55-7,87 (m, 5H) 8,58 (s, 1H) 10,79 (s, 1H).

EJEMPLO 8

- 3-amino-N-(3-((((4-metoxifenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por 1-isocianato-4-metoxilbenceno en el EJEMPLO 5C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,69 (s, 3H) 4,31 (d, J = 5,95 Hz, 2H) 6,32 (s, 2H) 6,53 (t, J = 5,95 Hz, 1H) 6,81 (d, J = 9,12 Hz, 2H) 7,10 (d, J = 7,54 Hz, 1H) 7,21-7,49 (m, 3H) 7,54-7,86 (m, 5H) 8,35 (s, 1H) 10,78 (s, 1H).

EJEMPLO 9

- 3-amino-N-(3-((((3,4-difluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por 1,2-difluoro-4-isocianatobenceno en el EJEMPLO 5C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,32 (d, J = 5,76 Hz, 2H) 6,32 (s, 2H) 6,74 (t, J = 5,93 Hz, 1H) 6,94-7,17 (m, 2H) 7,17-7,46 (m, 2H) 7,51-7,88 (m, 6H) 8,83 (s, 1H) 10,78 (s, 1H).

EJEMPLO 10

- 3-amino-N-(3-((((3,5-difluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por 1,3-difluoro-5-isocianatobenceno en el EJEMPLO 5C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,32 (d, J = 5,95 Hz, 2H) 6,31 (s, 2H) 6,69 (s, 1H) 6,86 (s, 1H) 7,01-7,24 (m, 3H) 7,35 (t, J = 7,93 Hz, 1H) 7,57-7,86 (m, 5H) 9,04 (s, 1H) 10,78 (s, 1H).

EJEMPLO 11

3-amino-N-(3-((((4-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por 1-fluoro-4-isocianatobenceno en el EJEMPLO 5C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,32 (d, J = 6,10 Hz, 2H) 6,32 (s, 2H) 6,63 (t, J = 5,93 Hz, 1H) 6,97-7,16 (m, 3H) 7,30-7,51 (m, 3H) 7,58-7,84 (m, 5H) 8,60 (s, 1H) 10,78 (s, 1H).

EJEMPLO 12

10

3-amino-N-(3-((((ciclopentilamino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por isocianatociclopentano en el EJEMPLO 5C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,22-1,40 (m, 2H) 1,42-1,67 (m, 4H) 1,70-1,90 (m, 2H) 3,70-4,03 (m, 1H) 4,22 (d, J = 5,76 Hz, 2H) 5,92 (d, J = 7,46 Hz, 1H) 6,17 (t, J = 5,93 Hz, 1H) 6,32 (s, 2H) 7,05 (d, J = 7,46 Hz, 1H) 7,33 (t, J = 7,80 Hz, 1H) 7,52-7,90 (m, 5H) 10,76 (s, 1H).

EJEMPLO 13

- 20 3-amino-N-(3-((((ciclohexilamino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por isocianatociclohexano en el EJEMPLO 5C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,82-1,37 (m, 6H) 1,40-1,87 (m, 5H) 4,21 (d, J = 5,76 Hz, 2H) 5,83 (d, J = 8,14 Hz, 1H) 6,20 (t, J = 5,93 Hz, 1H) 6,33 (s, 2H) 7,04 (d, J = 7,80 Hz, 1H) 7,32 (t, J = 7,80 Hz, 1H) 7,52-7,87 (m, 5H) 10,76 (s, 1H).

EJEMPLO 14

- 30 3-amino-N-(3-((((2-ilamino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por 2-isocianatotiofeno en el EJEMPLO 5C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,33 (d, J = 6,10 Hz, 2H) 6,31 (s, 2H) 6,44 (dd, J = 3,22, 1,86 Hz, 1H) 6,65-6,78 (m, 3H) 7,10 (d, J = 7,46 Hz, 1H) 7,35 (t, J = 7,80 Hz, 1H) 7,59-7,80 (m, 5H) 9,55 (s, 1H) 10,78 (s, 1H).

- 35 EJEMPLO 15

3-amino-N-(3-((((3-ilamino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por 3-isocianatotiofeno en el EJEMPLO 5C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,31 (d, J = 5,95 Hz, 2H) 6,31 (s, 2H) 6,60 (s, 1H) 6,98 (d, J = 5,16 Hz, 1H) 7,10 (d, J = 7,54 Hz, 1H) 7,17 (d, J = 1,98 Hz, 1H) 7,25-7,43 (m, 2H) 7,55-7,84 (m, 5H) 8,84 (s, 1H) 10,78 (s, 1H).

EJEMPLO 16

- 45 3-amino-N-(3-((((3-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por 1-isocianato-3-metilbenceno en el EJEMPLO 5C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,24 (s, 3H) 4,31 (d, J = 5,43 Hz, 2H) 6,31 (s, 2H) 6,53-6,79 (m, 2H) 7,02-7,44 (m, 5H) 7,57-7,90 (m, 5H) 8,47 (s, 1H) 10,78 (s, 1H).

50

EJEMPLO 17

3-amino-N-(3-((((3,5-dimetilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- 55 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por 1,3-dimetil-5-isocianatobenceno en el EJEMPLO 5C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,19 (s, 6H) 4,30 (d, J = 5,55 Hz, 2H) 6,32 (s, 2H) 6,48-6,76 (m, 2H) 7,03 (s, 2H) 7,10 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 7,35 (t, J = 7,73 Hz, 1H) 7,53-7,85 (m, 5H) 8,39 (s, 1H) 10,78 (s, 1H).

EJEMPLO 18

60

3-amino-N-(3-((((3-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por 1-cloro-3-isocianatobenceno en el EJEMPLO 5C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,32 (d, J = 5,95 Hz, 2H) 6,32 (s, 2H) 6,75 (t, J = 5,95 Hz, 1H) 6,85-6,99 (m, 1H) 7,11 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 7,16-7,28 (m, 2H) 7,35 (t, J = 7,73 Hz, 1H) 7,54-7,88 (m, 6H) 8,81 (s, 1H)

65

10,78 (s, 1H).

EJEMPLO 19

5 3-amino-N-(3-((((2-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por 1-isocianato-2-trifluorometilbenceno en el EJEMPLO 5C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,34 (d, J = 5,76 Hz, 2H) 6,31 (s, 2H) 7,04-7,26 (m, 2H) 7,38 (t, J = 7,80 Hz, 1H) 7,45-7,83 (m, 8H) 7,87 (s, 1H) 8,00 (d, J = 8,14 Hz, 1H) 10,79 (s, 1H).

EJEMPLO 20

3-amino-N-(3-(((3-metilbenzoi)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo los EJEMPLOS 1C y 1B por el EJEMPLO 5B y ácido 3-metilbenzoico, respectivamente, en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,36 (s, 3H) 4,49 (d, J = 6,10 Hz, 2H) 6,31 (s, 2H) 7,13 (d, J = 7,80 Hz, 1H) 7,25-7,49 (m, 3H) 7,54-7,91 (m, 7H) 9,02 (t, J = 5,93 Hz, 1H) 10,78 (s, 1H).

EJEMPLO 21

3-amino-N-(3-((benzoi)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo los EJEMPLOS 1C y 1B por el EJEMPLO 5B y ácido benzoico, respectivamente, en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,51 (d, J = 6,10 Hz, 2H) 6,31 (s, 2H) 7,13 (d, J = 7,80 Hz, 1H) 7,35 (t, J = 7,97 Hz, 1H) 7,41-7,60 (m, 3H) 7,60-7,83 (m, 5H) 7,82-8,00 (m, 2H) 9,07 (t, J = 5,93 Hz, 1H) 10,77 (s, 1H).

EJEMPLO 22

3-amino-N-(3-(((fenilacetil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo los EJEMPLOS 1C y 1B por el EJEMPLO 5B y ácido 2-fenilacético, respectivamente, en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,49 (s, 2H) 4,29 (d, J = 5,76 Hz, 2H) 6,33 (s, 2H) 7,04 (d, J = 8,14 Hz, 1H) 7,12-7,42 (m, 6H) 7,53-7,85 (m, 5H) 8,58 (t, J = 5,76 Hz, 1H) 10,76 (s, 1H).

EJEMPLO 23

3-amino-N-(4-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

EJEMPLO 23A

45 Una mezcla de éster terc-butilico del ácido (4-aminofenil)carbámico (1,04 g) en diclorometano (20 ml) a 0 °C se trató con 1-fluoro-3-isocianatobenceno (0,56 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se filtró. El filtrado se suspendió en diclorometano (20 ml), se enfrió en un baño de hielo, se trató con ácido trifluoroacético (5 ml), se agitó durante 15 minutos a 0 °C, después a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró. El concentrado se concentró de nuevo dos veces en metanol y tolueno y se secó.

EJEMPLO 23B

3-amino-N-(4-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

55 Una mezcla del EJEMPLO 1B (35,6 mg), EJEMPLO 23A (72 mg), HATU (84 mg) y TEA (83 ul) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente se agitó durante 20 horas, se vertió en agua (30 ml) y se filtró. El filtrado se secó y se suspendió en éter dietílico a reflujo. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se secó. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,36 (s, 2H) 6,78 (t, J = 8,31 Hz, 1H) 7,12 (d, J = 7,80 Hz, 1H) 7,31 (c, J = 7,80 Hz, 1H) 7,49 (t, J = 8,48 Hz, 3H) 7,61-7,85 (m, 5H) 8,76 (s, 1H) 8,88 (s, 1H) 10,69 (s, 1H).

EJEMPLO 24

3-amino-N-(4-((anilino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

65 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por isocianatobenceno en los EJEMPLOS 23A-B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,36 (s, 2H) 6,97 (t, J = 7,29 Hz, 1H) 7,28 (t, J = 7,80 Hz, 2H) 7,46 (dd, J = 8,14, 4,41 Hz, 4H) 7,58-7,84 (m, 5H) 8,64 (s, 1H) 8,69 (s, 1H) 10,69 (s, 1H).

EJEMPLO 25

3-amino-N-(4-(((3-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por isocianato-3-trifluorometilbenceno en los EJEMPLOS 23A-B. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,36 (s, 2H) 7,31 (d, J = 7,12 Hz, 1H) 7,43-7,61 (m, 4H) 7,63-7,81 (m, 5H) 8,03 (s, 1H) 8,83 (s, 1H) 9,04 (s, 1H) 10,70 (s, 1H).

EJEMPLO 26

- 10 3-amino-N-(4-(((3-ilamino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida
- El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por 3-isocianatotiofeno, en los EJEMPLOS 23A-B. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,35 (s, 2H) 7,05 (dd, J = 5,26, 1,53 Hz, 1H) 7,28 (dd, J = 3,05, 1,36 Hz, 1H) 7,35-7,48 (m, 3H) 7,60-7,83 (m, 5H) 8,64 (s, 1H) 8,90 (s, 1H) 10,67 (s, 1H).
- 15

EJEMPLO 27

- 20 3-amino-N-(4-(((4-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida
- El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por 1-isocianato-4-metilbenceno, en los EJEMPLOS 23A-B. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,07 (s, 3H) 6,35 (s, 2H) 7,08 (d, J = 8,48 Hz, 2H) 7,34 (d, J = 8,48 Hz, 2H) 7,46 (d, J = 8,82 Hz, 2H) 7,55-7,99 (m, 6H) 8,52 (s, 1H) 8,63 (s, 1H).

EJEMPLO 28

- 25 3-amino-N-(4-(((3-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida
- El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por 1-isocianato-3-metilbenceno en los EJEMPLOS 23A-B. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,28 (s, 3H) 6,35 (s, 2H) 7,11-7,26 (m, 2H) 7,30 (s, 1H) 7,47 (d, J = 9,16 Hz, 2H) 7,59-7,86 (m, 6H) 8,55 (s, 1H) 8,66 (s, 1H) 10,67 (s, 1H).
- 30

EJEMPLO 29

- 35 3-amino-N-(4-(((2,4-difluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-25,2-bencisoxazol-4-carboxamida
- El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por 2,4-difluoro-1-isocianatobenceno, en los EJEMPLOS 23A-B. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,35 (s, 2H) 6,91-7,13 (m, 1H) 7,21-7,39 (m, 1H) 7,40-7,54 (m, 2H) 7,57-7,86 (m, 5H) 7,97-8,21 (m, 1H) 8,48 (d, J = 2,03 Hz, 1H) 9,04 (s, 1H) 10,69 (s, 1H).
- 40

EJEMPLO 30

- 3-amino-N-(4-(((3,5-difluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida
- 45 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por 1,3-difluoro-5-isocianatobenceno, en los EJEMPLOS 23A-B. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 y D_2O) δ 6,71-6,84 (m, 1H) 7,14-7,23 (m, 2H) 7,43-7,52 (m, 2H) 7,66-7,73 (m, 3H) 7,73-7,78 (m, 2H).

EJEMPLO 31

- 50 3-amino-N-(4-(((3,4-difluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida
- El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianato-benceno por 1,2-difluoro-4-isocianatobenceno, en los EJEMPLOS 23A-B. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 y D_2O) δ 7,06-7,21 (m, 1H) 7,27-7,41 (m, 1H) 7,43-7,53 (m, 2H) 7,59-7,79 (m, 6H).
- 55

EJEMPLO 32 (COMPARATIVO)

- 60 3-amino-N-(3-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metilfenil)-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

EJEMPLO 32A

- Se preparó ácido 3-amino-7-metilbenzo(d)isoxazol-4-carboxílico sustituyendo el EJEMPLO 1A por 4-yodo-7-metilbenzo(d)isoxazol-3-amina (preparada como en la solicitud PCT PCT/US2004/016166, publicada como WO2004/113304) en el EJEMPLO 1B.
- 65

EJEMPLO 32B

3-amino-N-(3-((((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 32A en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,50 (d, J = 2,03 Hz, 3H) 4,32 (d, J = 5,76 Hz, 2H) 6,36 (s, 2H) 6,58-6,86 (m, 2H) 7,07 (dd, J = 14,92, 8,48 Hz, 2H) 7,15-7,41 (m, 2H) 7,41-7,55 (m, 2H) 7,57-7,78 (m, 3H) 8,82 (s, 1H) 10,69 (s, 1H).

EJEMPLO 33 (COMPARATIVO)

10

3-amino-N-(3-(((anilino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por isocianatobenceno y el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 32A en los EJEMPLOS 1C y el EJEMPLO 1D, respectivamente. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,50 (dd, J = 3,57, 1,59 Hz, 3H) 4,32 (d, J = 5,95 Hz, 2H) 6,36 (s, 2H) 6,63 (t, J = 5,95 Hz, 1H) 6,89 (t, J = 7,34 Hz, 1H) 7,10 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 7,16-7,27 (m, 2H) 7,29-7,44 (m, 3H) 7,49 (d, J = 8,33 Hz, 1H) 7,59-7,79 (m, 3H) 8,55 (s, 1H) 10,70 (s, 1H).

EJEMPLO 34 (COMPARATIVO)

20

3-amino-N-(4-((((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-7-metil-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 32A en el EJEMPLO 23B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,34-2,56 (m, 3H) 6,41 (s, 2H) 6,64-6,87 (m, 1H) 7,12 (d, J = 9,15 Hz, 1H) 7,21-7,37 (m, 1H) 7,41-7,57 (m, 4H) 7,60-7,86 (m, 3H) 8,76 (s, 1H) 8,89 (s, 1H) 10,61 (s, 1H).

EJEMPLO 35 (COMPARATIVO)

30

3-amino-N-(4-(((anilino)carbonil)amino)fenil)-7-metil-1,26-bencisoxazol-4-carboxamida

- El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por isocianatobenceno y el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 32A en los EJEMPLOS 23A y el EJEMPLO 23B, respectivamente. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,33-2,55 (m, 3H) 6,41 (s, 2H) 6,97 (t, J = 7,46 Hz, 1H) 7,28 (t, J = 7,97 Hz, 2H) 7,38-7,53 (m, 5H) 7,60-7,81 (m, 3H) 8,64 (s, 1H) 8,68 (s, 1H) 10,60 (s, 1H).

35

EJEMPLO 36

3-amino-N-(4-(benzoilamino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- 40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 23A por N-(4-aminofenil)benzamida en el EJEMPLO 23B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,36 (s, 2H) 7,42-8,06 (m, 12H) 10,29 (s, 1H) 10,77 (s, 1H).

EJEMPLO 37

- 45 3-amino-N-(3-((((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisotiazol-4-carboxamida

EJEMPLO 37A

- 50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1A por 4-yodobenzo(d)isotiazol-3-amina (preparada como en la solicitud PCT PCT/US2004/016166, publicada como WO2004/113304) en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 37B

3-amino-N-(3-((((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisotiazol-4-carboxamida

55

- El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 37A en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,32 (ninguno, 1H) 6,48 (s, 2H) 6,61-6,79 (m, 2H) 6,96-7,15 (m, 2H) 7,17-7,28 (m, 1H) 7,35 (t, J = 7,80 Hz, 1H) 7,41-7,53 (m, 1H) 7,58-7,71 (m, 3H) 7,74 (s, 1H) 8,17 (dd, J = 7,63, 1,53 Hz, 1H) 8,82 (s, 1H) 10,86 (s, 1H).

60

EJEMPLO 38

3-amino-N-(3-(((anilino-carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisotiazol-4-carboxamida

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por isocianatobenceno y el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 37A en los EJEMPLOS 1C y 1D, respectivamente. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,32 (d, J = 6,10 Hz, 2H) 6,48 (s, 2H) 6,63 (t, J = 5,93 Hz, 1H) 6,89 (t, J = 7,46 Hz, 1H) 7,05-7,29 (m, 3H) 7,29-7,49 (m, 3H) 7,53-7,83 (m, 4H) 8,17 (dd, J = 7,63, 1,53 Hz, 1H) 8,55 (s, 1H) 10,86 (s, 1H).

10 EJEMPLO 39

3-amino-N-(3-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisotiazol-4-carboxamida

- 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por 1-isocianato-4-trifluorometilbenceno y el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 37A en los EJEMPLOS 1C y 1D, respectivamente. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 4,34 (d, J = 5,80 Hz, 2H) 6,49 (s, 2H) 6,83 (t, J = 5,95 Hz, 1H) 7,12 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 7,36 (t, J = 7,93 Hz, 1H) 7,50-7,71 (m, 7H) 7,76 (s, 1H) 8,17 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 9,04 (s, 1H) 10,87 (s, 1H).

EJEMPLO 40

20

3-amino-N-(4-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisotiazol-4-carboxamida

- 25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 37A en el EJEMPLO 23B. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,53 (s, 2H) 6,68-6,91 (m, 1H) 7,12 (d, J = 8,14 Hz, 1H) 7,20-7,39 (m, 1H) 7,42-7,57 (m, 3H) 7,56-7,76 (m, 4H) 8,17 (dd, J = 7,63, 1,53 Hz, 1H) 8,77 (s, 1H) 8,89 (s, 1H) 10,76 (s, 1H).

EJEMPLO 41

30 3-amino-N-(4-((anilino-carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisotiazol-4-carboxamida

- El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por isocianatobenceno y el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 37A en los EJEMPLOS 23A y el EJEMPLO 23B, respectivamente. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,53 (s, 2H) 6,97 (t, J = 7,29 Hz, 1H) 7,28 (t, J = 7,80 Hz, 2H) 7,46 (dd, J = 8,14, 5,43 Hz, 4H) 7,58-7,78 (m, 4H) 8,17 (dd, J = 7,63, 1,53 Hz, 1H) 8,64 (s, 1H) 8,69 (s, 1H) 10,75 (s, 1H).

35

EJEMPLO 42

3-amino-N-(4-(((3-(2-hidroxietil)fenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisotiazol-4-carboxamida

- 40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B y el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 37A y 1-(4-aminofenil)-3-(3-(2-hidroxietil) fenil)urea, respectivamente, en el EJEMPLO 1D. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,69 (t, J = 7,14 Hz, 2H) 3,50-3,67 (m, 2H) 4,63 (t, J = 5,16 Hz, 1H) 6,54 (s, 2H) 6,83 (d, J = 7,54 Hz, 1H) 7,07-7,36 (m, 3H) 7,47 (d, J = 8,72 Hz, 2H) 7,54-7,82 (m, 4H) 8,06-8,33 (m, 1H) 8,59 (s, 1H) 8,67 (s, 1H) 10,75 (s, 1H).

- 45 Los EJEMPLOS 43-53 se prepararon sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el isocianato (X) apropiado en el EJEMPLO 23A, y después sustituyendo el EJEMPLO 23A por el producto en el EJEMPLO 23B.

EJEMPLO 43

50 3-amino-N-(4-(((3,4-diclorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

X = 1,2-dicloro-4-isocianatobenceno. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- D_2O) δ 7,34 (dd, J = 8,70, 2,59 Hz, 1H) 7,45-7,50 (m, 2H) 7,53 (d, J = 8,54 Hz, 1H) 7,66-7,77 (m, 5H) 7,88 (d, J = 2,44 Hz, 1H).

55 EJEMPLO 44

3-amino-N-(4-(((3-metoxifenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- 60 X = 1-isocianato-3-metoxibenceno. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- D_2O) δ 3,74 (s, 3H) 6,58 (dd, J = 8,24, 1,83 Hz, 1H) 6,82-7,02 (m, 1H) 7,10-7,27 (m, 2H) 7,40-7,51 (m, 2H) 7,60-7,83 (m, 5H).

EJEMPLO 45

3-amino-N-(4-(((4-bromofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

65

X = 1-bromo-4-isocianatobenceno. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- D_2O) δ 7,36-7,50 (m, 6H) 7,63-7,79 (m, 5H).

EJEMPLO 46

5 3-amino-N-(4-(((4-fluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

X = 1-fluoro-4-isocianatobenceno. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- D_2O) δ 7,09-7,18 (m, 2H) 7,41-7,51 (m, 4H) 7,64-7,78 (m, 5H).

10 EJEMPLO 47

3-amino-N-(4-(((4-clorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

15 X = 1-cloro-4-isocianatobenceno. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- D_2O) δ 7,31-7,36 (m, 2H) 7,44-7,52 (m, 4H) 7,63-7,78 (m, 5H).

EJEMPLO 48

20 3-amino-N-(28-(((4-metoxifenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

X = 1-isocianato-4-metoxibenceno. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- D_2O) δ 3,72-3,78 (m, 3H) 6,82-6,92 (m, 2H) 7,32-7,40 (m, 2H) 7,42-7,50 (m, 2H) 7,63-7,77.

EJEMPLO 49

25 3-amino-N-(4-(((bencilamino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

30 X = (isocianatometil)benceno. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- D_2O) δ 4,31 (s, 2H) 7,23-7,38 (m, 5H) 7,38-7,48 (m, 2H) 7,57-7,65 (m, 2H) 7,68-7,80 (m, 3H).

EJEMPLO 50

3-amino-N-(4-(((3-cianofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

35 X = 3-isocianatobenzonitrilo. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- D_2O) δ 7,33-7,57 (m, 4H) 7,61-7,86 (m, 6H) 7,98 (t, J = 1,83 Hz, 1H).

EJEMPLO 51

40 3-amino-N-(4-(((3-(metiltio)fenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

X = (3-isocianatofenil)(metil)sulfano. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- D_2O) δ 2,46 (s, 3H) 6,89 (d, J = 7,63 Hz, 1H) 7,16 (dd, J = 7,93, 1,22 Hz, 1H) 7,19-7,36 (m, 1H) 7,40-7,58 (m, 4H) 7,64-7,80 (m, 5H).

45 EJEMPLO 52

3-amino-N-(4-(((4-(metiltio)fenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

50 X = (4-isocianatofenil)(metil)sulfano. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- D_2O) δ 2,38 (s, 3H) 7,49 (d, J = 8,85 Hz, 2H) 7,59-7,93 (m, 9H).

EJEMPLO 53

55 3-amino-N-(4-(((3-cloro-4-fluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

X = 2-cloro-1-fluoro-4-isocianatobenceno. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- D_2O) δ 7,28-7,37 (m, 2H) 7,44-7,50 (m, 2H) 7,66-7,77 (m, 5H) 7,79 (dd, J = 6,87, 2,29 Hz, 1H).

EJEMPLO 54

60 3-amino-N-(3-(((4-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)- ^1H -indazol-4-carboxamida

EJEMPLO 54A

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1A por 4-yodo-¹H-indazol-3-amina (preparada como se describe en la solicitud PCT PCT/US2004/016166, publicada como WO2004/113304) en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 54B

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 54A en los EJEMPLOS 5A-B.

EJEMPLO 54C

3-amino-N-(3-((((4-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-¹H-indazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B y 1-isocianato-4-metilbenceno por el EJEMPLO 54B y 1-fluoro-4-isocianatobenceno, respectivamente, en el EJEMPLO 5C. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 4,32 (d, J = 5,49 Hz, 2H) 6,66 (t, J = 5,95 Hz, 1H) 7,02-7,11 (m, 3H) 7,34 (t, J = 7,78 Hz, 1H) 7,39-7,47 (m, 3H) 7,52 (d, J = 7,02 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,24 Hz, 1H) 7,67 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 7,75 (s, 1H) 8,64 (s, 1H) 10,68 (s, 1H).

EJEMPLO 55

3-amino-N-(3-((((3-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-¹H-indazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B y 1-isocianato-4-metilbenceno por el EJEMPLO 54B y 1-cloro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el EJEMPLO 5C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,32 (d, J = 5,76 Hz, 2H) 6,75 (t, J = 5,93 Hz, 1H) 6,91-6,96 (m, 1H) 7,08 (d, J = 8,14 Hz, 1H) 7,20-7,25 (m, 2H) 7,30-7,35 (m, 1H) 7,42 (d, J = 8,14 Hz, 1H) 7,45-7,51 (m, 1H) 7,56 (d, J = 8,14 Hz, 1H) 7,65-7,72 (m, 2H) 7,75 (s, 1H) 8,81 (s, 1H) 10,65 (s, 1H).

EJEMPLO 56

3-amino-N-(3-((((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-¹H-indazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B y 1-isocianato-4-metilbenceno por el EJEMPLO 54B y 1-isocianato-4-trifluorometoxibenceno, respectivamente, en el EJEMPLO 5C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,32 (d, J = 5,95 Hz, 2H) 6,72 (t, J = 5,95 Hz, 1H) 7,08 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 7,22 (d, J = 8,33 Hz, 2H) 7,34 (t, J = 7,73 Hz, 1H) 7,40 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 7,42-7,47 (m, 1H) 7,48-7,55 (m, 3H) 7,66 (d, J = 9,12 Hz, 1H) 7,76 (s, 1H) 8,81 (s, 1H) 10,64 (s, 1H).

EJEMPLO 57

3-amino-N-(3-((((3-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-¹H-indazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B y 1-isocianato-4-metilbenceno por el EJEMPLO 54B y 1-isocianato-3-metilbenceno, respectivamente, en el EJEMPLO 5C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,24 (s, 3H) 4,31 (d, J = 5,76 Hz, 2H) 6,62 (t, J = 5,93 Hz, 1H) 6,71 (d, J = 6,78 Hz, 1H) 7,05-7,13 (m, 2H) 7,15-7,22 (m, 1H) 7,25 (s, 1H) 7,34 (t, J = 7,80 Hz, 1H) 7,38-7,46 (m, 1H) 7,47-7,52 (m, 1H) 7,57 (d, J = 8,48 Hz, 1H) 7,67 (d, J = 8,81 Hz, 1H) 7,75 (s, 1H) 8,48 (s, 1H) 10,67 (s, 1H).

EJEMPLO 58

3-amino-N-(3-((((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-¹H-indazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B y 1-isocianato-4-metilbenceno por el EJEMPLO 54B y 1-isocianato-4-trifluorometilbenceno, respectivamente, en el EJEMPLO 5C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,34 (d, J = 5,95 Hz, 2H) 6,82 (t, J = 5,95 Hz, 1H) 7,09 (d, J = 7,54 Hz, 1H) 7,34 (t, J = 7,73 Hz, 1H) 7,38-7,45 (m, 1H) 7,46-7,52 (m, 1H) 7,53-7,70 (m, 6H) 7,76 (s, 1H) 9,04 (s, 1H) 10,66 (s, 1H).

EJEMPLO 59

3-amino-N-(3-((((3-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-¹H-indazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B y 1-isocianato-4-metilbenceno por el EJEMPLO 54B y 1-isocianato-3-trifluorometilbenceno, respectivamente, en el EJEMPLO 5C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,33 (d, J = 5,55 Hz, 2H) 6,81 (t, J = 5,95 Hz, 1H) 7,09 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 7,23 (d, J = 7,54 Hz, 1H) 7,31-7,35 (m, 1H) 7,36-7,59 (m, 5H) 7,68 (d, J = 9,12 Hz, 1H) 7,75 (s, 1H) 8,00 (s, 1H) 8,99 (s, 1H) 10,66 (s, 1H)

EJEMPLO 60

3-amino-N-(3-((((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-¹H-indazol-4-carboxamida

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B y 1-isocianato-4-metilbenceno por el EJEMPLO 54B y 1-fluoro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el EJEMPLO 5C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,32 (d, J = 5,95 Hz, 2H) 6,65-6,77 (m, 2H) 7,02-7,11 (m, 2H) 7,19-7,29 (m, 1H) 7,34 (1, J = 7,93 Hz, 1H) 7,38-7,52 (m, 3H) 7,57 (d, J = 8,33 Hz, 1H) 7,67 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 7,75 (s, 1H) 8,84 (s, 1H) 10,66 (s, 1H).

10 EJEMPLO 61

3-amino-N-(4-((anilino)carbonil)amino)fenil)-¹H-indazol-4-carboxamida

- 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B y 1-fluoro-3-isocianatobenceno por el EJEMPLO 54B e isocianatobenceno, respectivamente, en el EJEMPLO 23A y el EJEMPLO 23B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,35 (s, 2H) 6,96 (t, J = 7,29 Hz, 1H) 7,24-7,37 (m, 4H) 7,42-7,49 (m, 5H) 7,70 (d, J = 8,82 Hz, 2H) 8,62 (s, 1H) 8,64 (s, 1H) 10,51 (s, 1H) 11,81 (s, 1H).

EJEMPLO 62

20

3-amino-N-(4-((((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-¹H-indazol-4-carboxamida

- 25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 54B en el EJEMPLO 23B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,35 (s, 2H) 6,73-6,82 (m, 1H) 7,12 (d, J = 9,16 Hz, 1H) 7,25-7,39 (m, 3H) 7,42-7,53 (m, 4H) 7,71 (d, J = 9,16 Hz, 2H) 8,72 (s, 1H) 8,86 (s, 1H) 10,52 (s, 1H) 11,82 (s, 1H).

EJEMPLO 63

3-amino-N-(3-((((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-(3-hidroxipropoxi)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

30

EJEMPLO 63A

- 35 Una mezcla de 2-fluoro-3-hidroxi-6-yodobenzonitrilo (650 mg), (preparada como se describe en J. Med. Chem 2007, 50,1584), 3-yodopropan-1-ol (26 µl) y Cs₂CO₃ (886 mg) en DMF (10 ml) a 60 °C se agitó durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó, se filtró y se concentró, y el concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 0-4%/diclorometano. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,77-1,95 (m, 2H) 3,54 (c, J = 6,10 Hz, 2H) 4,17 (t, J = 6,44 Hz, 2H) 4,59 (t, J = 5,26 Hz, 1H) 7,37 (t, J = 8,81 Hz, 1H) 7,77 (dd, J = 8,81, 1,36 Hz, 1H).

40 EJEMPLO 63B

- 45 Una mezcla de N-hidroxiacetamida (421 mg) y terc-butóxido potásico (0,63 g) en DMF (15 ml) a temperatura ambiente se agitó durante 30 minutos, se trató con el EJEMPLO 63A (0,6 g), se agitó durante una noche, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó, se filtró y se concentró, y el concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 0-5%/diclorometano.

EJEMPLO 63C

- 50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1A por el EJEMPLO 63B en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 63 D

3-amino-N-(3-((((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-(3-hidroxipropoxi)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- 55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1 B por el EJEMPLO 63C en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,77-2,09 (m, 2H) 3,60 (c, J = 5,73 Hz, 2H) 4,31 (t, J = 5,37 Hz, 4H) 6,43 (s, 2H) 6,58-6,82 (m, 2H) 6,96-30.14 (m, 2H) 7,14-7,38 (m, 3H) 7,38-7,54 (m, 1H) 7,56-7,84 (m, 3H) 8,81 (s, 1H) 10,59 (s, 1H).

EJEMPLO 64

60

3-amino-N-(3-((anilino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-(3-hidroxipropoxi)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- 65 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por isocianatobenceno y el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 63C en el EJEMPLO 1C y el EJEMPLO 1D, respectivamente. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,77-2,03 (m, 2H) 3,47-3,68 (m, 2H) 4,20-4,40 (m, 4H) 4,60 (t, J = 5,06 Hz, 1H) 6,44 (s, 2H) 6,61 (t, J = 5,98 Hz, 1H)

6,89 (t, J = 7,36 Hz, 1H) 7,09 (d, J = 7,67 Hz, 1H) 7,16-7,28 (m, 3H) 7,28-7,48 (m, 3H) 7,57-7,91 (m, 3H) 8,54 (s, 1H) 10,59 (s, 1H).

EJEMPLO 65

5

3-amino-N-(3-(1-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)etil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-aminobencilcarbamato de terc-butilo y 1-isocianato-4-metilbenceno por 3-(1-aminoetil)fenilcarbamato de terc-butilo y 1-fluoro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en los EJEMPLOS 5A-C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,40 (1H) 1,42 (d, J = 6,74 Hz, 3H) 2,08 (ninguno, 1H) 4,81 (c, J = 7,14 Hz, 1H) 6,32 (s, 2H) 6,58-6,78 (m, 2H) 6,99 (d, J = 8,33 Hz, 1H) 7,11-7,29 (m, 2H) 7,31-7,49 (m, 2H) 7,56-7,89 (m, 5H) 8,63 (s, 1H) 10,78 (s, 1H).

EJEMPLO 66

15

3-amino-N-(4-((anilino)carbonil)amino)bencil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C por 1-(4-(aminometil)fenil)-3-fenilurea en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 4,51 (d, J = 6,10 Hz, 2H) 6,22-6,75 (m, 2H) 6,96 (t, J = 7,48 Hz, 2H) 7,15-7,33 (m, 3H) 7,32-7,54 (m, 4H) 7,54-7,77 (m, 3H) 8,62 (s, 1H) 8,70 (s, 1H) 9,55 (t, J = 5,95 Hz, 1H).

EJEMPLO 67

25

3-amino-N-(3-(((anilino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B y 1-isocianato-4-metilbenceno por el EJEMPLO 54B e isocianatobenceno, respectivamente, en el EJEMPLO 5C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,32 (d, J = 5,55 Hz, 2H) 6,63 (t, J = 5,95 Hz, 1H) 6,89 (t, J = 7,34 Hz, 1H) 7,08 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 7,17-7,27 (m, 2H) 7,29-7,48 (m, 5H) 7,53 (d, J = 8,33 Hz, 1H) 7,67 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 7,76 (s, 1H) 8,56 (s, 1H) 10,65 (s, 1H).

30

EJEMPLO 68

3-amino-N-(3-(((4-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B y 1-isocianato-4-metilbenceno por el EJEMPLO 54B y 1-cloro-3-isocianatobenceno, respectivamente, en el EJEMPLO 5C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,32 (d, J = 5,76 Hz, 2H) 6,69 (t, J = 5,76 Hz, 1H) 7,08 (d, J = 7,80 Hz, 1H) 7,22-7,29 (m, 2H) 7,34 (t, J = 7,97 Hz, 1H) 7,37-7,51 (m, 4H) 7,56 (d, J = 8,14 Hz, 1H) 7,67 (d, J = 7,80 Hz, 1H) 7,75 (s, 1H) 8,73 (s, 1H) 10,65 (s, 1H).

EJEMPLO 69

3-amino-N-(3-(((4-cloro-2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B y 1-isocianato-4-metilbenceno por el EJEMPLO 54B y 1-cloro-3-fluoro-4-isocianatobenceno, respectivamente, en el EJEMPLO 5C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,34 (d, J = 5,95 Hz, 2H) 7,05-7,21 (m, 3H) 7,32-7,48 (m, 3H) 7,49-7,55 (m, 1H) 7,59 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 7,68 (d, J = 9,12 Hz, 1H) 7,75 (s, 2H) 8,18 (t, J = 8,92 Hz, 1H) 8,52 (d, J = 2,38 Hz, 1H) 10,68 (s, 1H).

EJEMPLO 70

50

3-amino-N-(3-(((3-fluoro-4-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B y 1-isocianato-4-metilbenceno por el EJEMPLO 54B y 2-fluoro-4-isocianato-1-metilbenceno, respectivamente, en el EJEMPLO 5C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,13 (d, J = 1,36 Hz, 3H) 4,31 (d, J = 5,76 Hz, 2H) 6,67 (t, J = 5,93 Hz, 1H) 6,95 (dd, J = 8,14, 2,03 Hz, 1H) 7,09 (t, J = 8,65 Hz, 2H) 7,30-7,45 (m, 4H) 7,52 (d, J = 8,14 Hz, 1H) 7,66 (d, J = 8,14 Hz, 1H) 7,75 (s, 1H) 8,68 (s, 1H) 10,63 (s, 1H).

EJEMPLO 71

60

3-amino-N-(3-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B y 1-isocianato-4-metilbenceno por el EJEMPLO 54B y 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno, respectivamente, en el EJEMPLO 5C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,23 (s, 3H) 4,33 (d, J = 5,76 Hz, 2H) 6,67-6,76 (m, 1H) 6,99-7,14 (m, 3H) 7,35 (t, J = 7,80 Hz, 1H) 7,39-7,47 (m, 1H)

65

7,48-7,53 (m, 1H) 7,57 (d, J = 8,48 Hz, 1H) 7,68 (d, J = 7,80 Hz, 1H) 7,75 (s, 1H) 7,98 (dd, J = 7,80,2,03 Hz, 1H) 8,31 (d, J = 2,71 Hz, 1H) 10,67 (s, 1H).

EJEMPLO 72

5

3-amino-N-(3-((((2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B y 1-isocianato-4-metilbenceno por el EJEMPLO 54B y 1-fluoro-2-isocianato-4-(trifluorometil) benceno, respectivamente, en el EJEMPLO 5C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,35 (d, J = 5,76 Hz, 2H) 7,09 (d, J = 7,46 Hz, 1H) 7,24 (t, J = 5,93 Hz, 1H) 7,27-7,53 (m, 6H) 7,69 (d, J = 8,14 Hz, 1H) 7,77 (s, 1H) 8,63 (dd, J = 7,46,2,03 Hz, 1H) 8,77 (d, J = 2,71 Hz, 1H) 10,63 (s, 1H).

EJEMPLO 73

15 3-amino-N-(3-((((3,5-difluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B y 1-isocianato-4-metilbenceno por el EJEMPLO 54B y 1,3-difluoro-5-isocianatobenceno, respectivamente, en el EJEMPLO 5C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,32 (d, J = 5,76 Hz, 2H) 6,69 (tt, J = 9,32, 2,37 Hz, 1H) 6,87 (t, J = 5,93 Hz, 1H) 7,05-7,18 (m, 3H) 7,30-7,50 (m, 3H) 7,55 (d, J = 7,80 Hz, 1H) 7,67 (d, J = 9,15 Hz, 1H) 7,75 (s, 1H) 9,05 (s, 1H) 10,66 (s, 1H).

EJEMPLO 74

25 3-amino-N-(3-((((3,4-difluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B y 1-isocianato-4-metilbenceno por el EJEMPLO 54B y 1,2-difluoro-4-isocianatobenceno, respectivamente, en el EJEMPLO 5C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,31 (d, J = 5,76 Hz, 2H) 6,75 (t, J = 5,93 Hz, 1H) 7,01-7,10 (m, 2H) 7,22-7,50 (m, 4H) 7,55 (d, J = 8,14 Hz, 1H) 7,60-7,70 (m, 2H) 7,75 (s, 1H) 8,84 (s, 1H) 10,65 (s, 1H).

EJEMPLO 75

3-amino-N-(3-((((3-fluoro-4-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por 2-fluoro-4-isocianato-1-metilbenceno en el EJEMPLO 5C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,13 (s, 3H) 4,31 (d, J = 5,95 Hz, 2H) 6,32 (s, 2H) 6,67 (t, J = 5,95 Hz, 1H) 6,95 (dd, J = 8,33, 1,98 Hz, 1H) 7,00-7,21 (m, 2H) 7,25-7,50 (m, 2H) 7,54-7,87 (m, 5H) 8,68 (s, 1H) 10,78 (s, 1H).

EJEMPLO 76

3-amino-N-(3-((((4-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por 1-cloro-4-isocianatobenceno en el EJEMPLO 5C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,32 (d, J = 5,76 Hz, 2H) 6,31 (s, 2H) 6,69 (t, J = 5,93 Hz, 1H) 7,11 (d, J = 7,80 Hz, 1H) 7,21-7,53 (m, 5H) 7,57-7,89 (m, 5H) 8,72 (s, 1H) 10,78 (s, 1H).

EJEMPLO 77

50 3-amino-N-(3-((((3-bromofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por 1-bromo-3-isocianatobenceno en el EJEMPLO 5C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,32 (d, J = 5,83 Hz, 2H) 6,33 (s, 2H) 6,74 (t, J = 5,83 Hz, 1H) 6,96-7,45 (m, 5H) 7,55-7,79 (m, 5H) 7,84 (t, J = 1,99 Hz, 1H) 8,79 (s, 1H) 10,77 (s, 1H).

EJEMPLO 78

3-amino-N-(3-((((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-(2-morfolin-4-iletoxi)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

60

EJEMPLO 78A

ácido 3-amino-7-(2-morfolinoetoxi)benzo(d)isoxazol-4-carboxílico

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1A por 4-yodo-7-(2-morfolinoetoxi)benzo(d)isoxazol-3-amina (J. Med. Chem. 2008, 1, 1231-1241) en el EJEMPLO 1B. MS (ESI(+)) m/e 308 (M+H)⁺.

EJEMPLO 78B

- 10 3-amino-N-(3-((((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-(2-morfolin-4-iletoxi)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 78A en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,51 (s, 4 H) 2,79 (t, J = 5,49 Hz, 2 H) 3,54 - 3,63 (m, 4 H) 4,32 (d, J = 5,80 Hz, 2 H) 4,36 (t, J = 5,49 Hz, 2 H) 6,45 (s, 2H) 6,64 - 6,77 (m, 2 H) 7,05 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,09 (d, J = 7,32 Hz, 1H) 7,20 - 7,28 (m, 2 H) 7,34 (t, J = 7,78 Hz, 1H) 7,47 (d, J = 12,51 Hz, 1H) 7,63 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,75 (d, J = 8,24 Hz, 1H) 8,84 (s, 1H) 10,62 (s, 1H). MS (ESI(+)) m/e 549 (M+H)⁺

EJEMPLO 79

- 20 3-amino-N-(3-(((amitinocarbonil)amino)metil)fenil)-7-(2-morfolin-4-iletoxi)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- 25 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por isocianatobenceno y el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 78A en el EJEMPLO 1C y 1D, respectivamente. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,51 (d, J = 1,53 Hz, 4 H) 2,79 (t, J = 5,49 Hz, 2 H) 3,51- 3,63 (m, 4 H) 4,32 (d, J = 5,80 Hz, 2 H) 4,37 (t, J = 5,65 Hz, 2 H) 6,46 (s, 2 H) 6,63 (t, J = 5,95 Hz, 1H) 6,89 (t, J = 7,32 Hz, 1 H) 7,09 (d, J = 7,63 Hz, 1H) 7,17 - 7,27 (m, 3 H) 7,34 (t, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,41 (d, J = 7,63 Hz, 2 H) 7,63 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 7,71 (s, 1 H) 7,76 (d, J = 8,24 Hz, 1H) 8,56 (s, 1 H) 10,62 (s, 1H). MS (ESI(+)) m/e 531 (M+H)⁺.

EJEMPLO 80

3-amino-7-(2-morfolin-4-iletoxi)-N-(3-((((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- 35 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por 1-isocianato-4-(trifluorometil)benceno y el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 78A en el EJEMPLO 1C y 1D, respectivamente. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,50 (s, 4 H) 2,79 (s, 2 H) 3,59 (s, 4 H) 4,29 - 4,43 (m, 4 H) 6,46 (s, 2 H) 6,82 (t, J = 5,65 Hz, 1H) 7,10 (d, J = 7,32 Hz, 1H) 7,26 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,34 (t, J = 7,78 Hz, 1H) 7,51 - 7,66 (m, 5 H) 7,72 (s, 1H) 7,76 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 9,04 (s, 1 H) 33,62 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 599 (M+H)⁺.

40

EJEMPLO 81

3-amino-N-(3-((((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

EJEMPLO 81A

ácido 3-amino-7-metoxibenzo(d)isoxazol-4-carboxílico

- 50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1A por 4-yodo-7-metoxibenzo(d)isoxazol-3-amina (J. Med. Chem. 2008, 51, 1231-1241) en el EJEMPLO 1B. MS (ESI(+)) m/e 209 (M+H)⁺.

EJEMPLO 81B

3-amino-N-(3-((((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- 55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 81A en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,02 (s, 3 H) 4,32 (d, J = 6,14 Hz, 2 H) 6,43 (s, 2 H) 6,62 - 6,78 (m, 2 H) 7,07 (dd, J = 16,11,8,44 Hz, 2 H) 7,18 - 7,27 (m, 2 H) 7,34 (t, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,42 - 7,51 (m, 1 H) 7,63 (d, J = 8,29 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,77 (d, J = 8,29 Hz, 1 H) 8,82 (s, 1 H) 10,60 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 450 (M+H)⁺.

60

EJEMPLO 82

3-amino-N-(3-(((anilino-carbonil)amino)metil)fenil)-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por isocianatobenceno y el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 81A en el EJEMPLO 1C y 1D, respectivamente. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,01 (s, 3 H) 4,32 (d, J = 5,80 Hz, 2 H) 6,29 - 6,57 (m, 2 H) 6,63 (t, J = 5,95 Hz, 1 H) 6,89 (t, J = 7,32 Hz, 1 H) 7,09 (d, J = 7,63 Hz, 1 H) 7,22 (t, J = 7,78 Hz, 3 H) 7,34 (t, J = 7,78 Hz, 1 H) 7,41 (d, J = 7,63 Hz, 2 H) 7,63 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,77 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 10,62 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 432 (M+H)⁺.

10

EJEMPLO 83

3-amino-7-metoxi-N-(3-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por 1-isocianato-4-(trifluorometil)benceno y el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 81A en el EJEMPLO 1C y 1D, respectivamente. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,01 (s, 3 H) 4,34 (d, J = 5,80 Hz, 2 H) 6,30 - 6,60 (m, 2 H) 6,82 (t, J = 5,95 Hz, 1 H) 7,10 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,23 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,34 (t, J = 7,78 Hz, 1 H) 7,52 - 7,67 (m, 5 H) 7,72 (s, 1 H) 7,77 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 9,04 (s, 1 H) 10,63 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/c 500 (M+H)⁺.

20

EJEMPLO 84

3-amino-N-(3-(((4-cloro-2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- 25 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por 4-cloro-2-fluoro-1-isocianatobenceno en los EJEMPLOS 1C-1D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,34 (d, J = 5,76 Hz, 2 H) 6,31 (s, 2 H) 6,99 - 7,25 (m, 3 H) 7,28 - 7,50 (m, 2 H) 7,56 - 7,84 (m, 5 H) 8,17 (t, J = 8,82 Hz, 1 H) 8,51 (d, J = 2,7 Hz, 1 H) 10,78 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 454 (M+H)⁺.

EJEMPLO 85

3-amino-N-(3-(((4-cloro-2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- 35 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por 4-cloro-2-fluoro-1-isocianatobenceno y el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 81A en el EJEMPLO 1C y 1D, respectivamente. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,02 (s, 3 H) 4,33 (d, J = 5,55 Hz, 2 H) 6,45 (s, 2 H) 7,01 - 7,26 (m, 4 H) 7,29 - 7,46 (m, 2 H) 7,64 (d, J = 8,33 Hz, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,77 (d, J = 8,33 Hz, 1 H) 8,18 (t, J = 8,92 Hz, 1 H) 8,51 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 10,62 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 484 (M+H)⁺.

EJEMPLO 86

3-amino-7-(3-hidroxipropoxi)-N-(3-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- 45 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por 1-isocianato-4-(trifluorometil)benceno y el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 63C en el EJEMPLO 1C y 1D, respectivamente. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,76 - 2,06 (m, 2 H) 3,60 (t, J = 6,10 Hz, 2 H) 4,22 - 4,40 (m, 4 H) 4,59 (s, 1 H) 6,45 (s, 2 H) 6,80 (t, J = 5,93 Hz, 1 H) 7,03 - 7,14 (m, 1 H) 7,23 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 7,34 (t, J = 7,80 Hz, 1 H) 7,52 - 7,68 (m, 5 H) 7,68 - 7,83 (m, 2 H) 9,02 (s, 1 H) 10,60 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 544 (M+H)⁺.

50

EJEMPLO 87

3-amino-N-(3-(((3,4-difluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- 55 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianato-benceno por 1,2-difluoro-4-isocianatobenceno y el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 81A en el EJEMPLO 1C y 1D, respectivamente. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,02 (s, 3 H) 4,31 (d, J = 5,76 Hz, 2 H) 6,44 (s, 2 H) 6,74 (t, J = 5,93 Hz, 1 H) 6,96 - 7,14 (m, 2 H) 7,17 - 7,41 (m, 3 H) 7,55 - 7,72 (m, 3 H) 7,77 (d, J = 8,14 Hz, 1 H) 8,82 (s, 1 H) 10,60 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 468 (M+H)⁺.

EJEMPLO 88

3-amino-N-(3-(((piridin-3-ilamino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- 65 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por 3-isocianatopiridina en los EJEMPLOS 1C-1D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,34 (d, J = 5,76 Hz, 2 H) 6,32 (s, 2 H) 6,88 (t, J = 5,93 Hz,

1 H) 7,12 (d, J = 7,12 Hz, 1 H) 7,27 - 7,45 (m, 2 H) 7,55 - 7,84 (m, 5 H) 7,97 (d, J = 9,16 Hz, 1 H) 8,17 (d, J = 4,07 Hz, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 8,91 (s, 1 H) 10,78 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 403 (M+H)⁺.

EJEMPLO 89

5

3-amino-7-metoxi-N-(3-(((piridin-3-ilamino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por 3-isocianatopiridina y el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 81A en el EJEMPLO 1C y 1D, respectivamente. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,01 (s, 3 H) 4,34 (d, J = 5,76 Hz, 2 H) 6,44 (s, 2 H) 6,88 (t, J = 5,76 Hz, 1 H) 7,10 (d, J = 7,46 Hz, 1 H) 7,22 (d, J = 8,14 Hz, 1 H) 7,28 - 7,44 (m, 2 H) 7,62 (d, J = 8,14 Hz, 1 H) 7,67 - 7,82 (m, 2 H) 7,97 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 8,18 (d, J = 4,07 Hz, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 8,92 (s, 1 H) 10,61 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 433 (M+H)⁺.

EJEMPLO 90

15

3-amino-N-(3-(((4-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-(2-morfolin-4-iletoxi)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por 1-cloro-4-isocianatobenceno y el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 78A en el EJEMPLO 1C y 1D, respectivamente. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,64 (d, J = 15,47 Hz, 10 H) 4,32 (d, J = 5,95 Hz, 2 H) 4,62 (s, 2 H) 6,48 (s, 2 H) 6,75 (t, J = 6,15 Hz, 1 H) 7,09 (d, J = 7,54 Hz, 1 H) 7,21 - 7,49 (m, 6 H) 7,64 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,80 (d, J = 8,33 Hz, 1 H) 8,78 (s, 1 H) 10,64 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 565 (M+H)⁺.

EJEMPLO 91

3-amino-N-(4-((anilino)carbonil)amino)fenil)-7-(2-morfolin-4-iletoxi)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C por 1-(4-aminofenil)-3-fenilurea y el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 78A en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,46 - 4,21 (m, 10 H) 4,62 (s, 2 H) 6,52 (s, 2 H) 6,97 (t, J = 7,29 Hz, 1 H) 7,21 - 7,36 (m, 3 H) 7,40 - 7,53 (m, 4 H) 7,65 (d, J = 9,16 Hz, 2 H) 7,80 (d, J = 8,14 Hz, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 8,71 (s, 1 H) 10,53 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 517 (M+H)⁺.

EJEMPLO 92

35

3-amino-N-(3-(((4-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

EJEMPLO 92A

40

ácido 3-amino-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzo(d)isoxazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1A por 4-yodo-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)benzo(d)isoxazol-3-amina (J. Med. Chem. 2008, 51, 1231-1241) en el EJEMPLO 1B. MS (ESI(+)) m/e 321 (M+H)⁺.

EJEMPLO 92B

50

3-amino-N-(3-(((4-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por 1-cloro-4-isocianatobenceno y el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 92A en el EJEMPLO 1C y 1D, respectivamente. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,65 (s, 3 H) 2,69 - 3,15 (m, 10 H) 4,31 (d, J = 5,95 Hz, 2 H) 4,37 (t, J = 5,16 Hz, 2 H) 6,46 (s, 2 H) 6,70 (t, J = 5,95 Hz, 1 H) 7,09 (d, J = 7,54 Hz, 1 H) 7,19 - 7,48 (m, 6 H) 7,63 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,76 (d, J = 8,33 Hz, 1 H) 8,74 (s, 1 H) 10,60 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 578 (M+H)⁺.

EJEMPLO 93

60

3-amino-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(3-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por 1-isocianato-4-(trifluorometil)benceno y el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 92A en el EJEMPLO 1C y 1D, respectivamente. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,77 (s, 3 H) 2,83 - 3,24 (m, 10 H) 4,33 (d, J = 5,95 Hz, 2 H) 4,40 (s, 2 H) 6,46 (s, 2 H)

6,85 (t, J = 5,95 Hz, 1 H) 7,10 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,25 (d, J = 8,33 Hz, 1 H) 7,34 (t, J = 7,73 Hz, 1 H) 7,53 - 7,69 (m, 5 H) 7,71 (s, 1 H) 7,77 (d, J = 8,33 Hz, 1 H) 9,10 (s, 1 H) 10,62 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 612 (M+H)⁺.

EJEMPLO 94

5

3-amino-N-(3-((((4-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por 1-isocianato-4-metilbenceno y el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 92A en el EJEMPLO 1C y 1D, respectivamente. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,21 (s, 3 H) 2,66 (s, 3 H) 2,70 - 3,17 (m, 10 H) 4,30 (d, J = 5,76 Hz, 2 H) 4,37 (t, J = 5,09 Hz, 2 H) 6,46 (s, 2 H) 6,57 (t, J = 5,93 Hz, 1 H) 6,97 - 7,14 (m, 3 H) 7,21 - 7,42 (m, 4 H) 7,63 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,77 (d, J = 8,14 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,60 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 558 (M+H)⁺.

15 EJEMPLO 95

3-amino-N-(3-((((2,4-difluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianato-benceno por 2,4-difluoro-1-isocianatobenceno y el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 81A en el EJEMPLO 1C y 1D, respectivamente. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,02 (s, 3 H) 4,33 (d, J = 6,10 Hz, 2 H) 6,44 (s, 2 H) 6,92 - 7,12 (m, 3 H) 7,15 - 7,29 (m, 2 H) 7,34 (1, J = 7,80 Hz, 1 H) 7,64 (d, J = 8,14 Hz, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,77 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 7,94 - 8,17 (m, 1 H) 8,36 (d, J = 2,03 Hz, 1 H) 10,61 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 468 (M+H)⁺.

25 EJEMPLO 96

3-amino-N-(3-((((4-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por 1-cloro-4-isocianatobenceno y el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 81A en el EJEMPLO 1C y 1D, respectivamente. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,01 (s, 3 H) 4,31 (d, J = 6,10 Hz, 2 H) 6,44 (s, 2 H) 6,68 (t, J = 5,93 Hz, 1 H) 7,08 (d, J = 7,46 Hz, 1 H) 7,17 - 7,38 (m, 4 H) 7,39-7,48 (m, 2 H) 7,63 (d, J = 8,14 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,77 (d, J = 8,14 Hz, 1 H) 8,72 (s, 1 H) 10,60 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 433 (M+H)⁺.

35 EJEMPLO 97

3-amino-7-metoxi-N-(3-((((4-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por 1-isocianato-4-metilbenceno y el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 81A en el EJEMPLO 1C y 1D, respectivamente. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,21 (s, 3 H) 4,01 (s, 3 H) 4,30 (d, J = 5,76 Hz, 2 H) 6,44 (s, 1 H) 6,56 (t, J = 5,93 Hz, 2 H) 6,99 - 7,12 (m, 3 H) 7,18 - 7,38 (m, 4 H) 7,63 (d, J = 8,14 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,77 (d, J = 8,14 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 10,61 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 433 (M+H)⁺.

45 EJEMPLO 98

3-amino-N-(3-((((2,5-difluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianato-benceno por 1,4-difluoro-2-isocianatobenceno y el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 81A en el EJEMPLO 1C y 1D, respectivamente. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,02 (s, 3 H) 4,34 (d, J = 5,55 Hz, 2 H) 6,46 (s, 2 H) 6,60 - 6,84 (m, 1 H) 7,09 (d, J = 7,54 Hz, 1 H) 7,16 - 7,28 (m, 3 H) 7,35 (t, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,65 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,78 (d, J = 8,33 Hz, 1 H) 7,91 - 8,17 (m, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 10,64 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 468 (M+H)⁺.

55 EJEMPLO 99

3-amino-N-3-((((4-(difluorometoxi)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno por 1-(difluorometoxi)-4-isocianatobenceno y el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 81A en el EJEMPLO 1C y 1D, respectivamente. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,01 (s, 3 H) 4,31 (d, J = 5,55 Hz, 2 H) 6,46 (s, 2 H) 6,66 (t, J = 5,95 Hz, 1 H) 6,99 - 7,15 (m, 4 H) 7,23 (d, J = 8,33 Hz, 1 H) 7,34 (t, J = 7,73 Hz, 1 H) 7,44 (d, J = 9,12 Hz, 2 H) 7,63 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,77 (d, J = 8,33 Hz, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 10,63 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 498 (M+H)⁺.

65

EJEMPLO 100

3-amino-N-(4-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)-3-metilfenil)-1,3,7-bencisoxazol-4-carboxamida

5 EJEMPLO 100A

1-(3-fluorofenil)-3-(2-metil-4-nitrofenil)urea

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fluoro-3-isocianatobenceno y 3-(aminometil)anilina por 1-isocianato-2-metil-4-nitrobenceno y 3-fluoroanilina en el EJEMPLO 1C. MS (ESI(+)) m/e 290 (M+H)⁺.

EJEMPLO 100B

15 1-(4-amino-2-metilfenil)-3-(3-fluorofenil)urea

Una solución de EJEMPLO 100A (1,28 g, 4,43 mmol) en 12 ml de N,N-dimetilformamida se desgasificó y se hidrogenó en una atmósfera de hidrógeno (globo) en presencia de una cantidad catalítica de Pd al 10% sobre carbono durante 24 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró para proporcionar el EJEMPLO 100B. MS (ESI(+)) m/e 260 (M+H)⁺.

EJEMPLO 100C

25 3-amino-N-(4-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)-3-metilfenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 100B en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 6,35 (s, 2 H) 6,62 - 6,89 (m, 1 H) 7,11 (d, J = 8,14 Hz, 1 H) 7,22 - 7,41 (m, 1 H) 7,42 - 7,59 (m, 2 H) 7,59-7,84 (m, 5 H) 8,02 (s, 1 H) 9,18 (s, 1 H) 10,65 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 420 (M+H)⁺.

30 EJEMPLO 101

3-amino-N-(4-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)-3-metilfenil)-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo los EJEMPLOS 1C y 1B por el EJEMPLO 100B y el EJEMPLO 81A, respectivamente en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 4,02 (s, 3 H) 6,48 (s, 2 H) 6,64 - 6,87 (m, 1 H) 7,10 (d, J = 9,12 Hz, 1 H) 7,17 - 7,39 (m, 2 H) 7,43 - 7,58 (m, 2 H) 7,61 (d, J = 1,98 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J = 8,53, 6,15 Hz, 2 H) 8,00 (s, 1 H) 9,17 (s, 1 H) 10,48 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 450 (M+H)⁺.

40 EJEMPLO 102

3-amino-N-(4-(((2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)-3-metilfenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-fluoroanilina por 2-fluoroanilina en el EJEMPLO 100A y después siguiendo los procedimientos de los EJEMPLOS 100B-C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 6,36 (s, 2 H) 6,90 - 7,04 (m, 1 H) 7,14 (t, J = 7,14 Hz, 1 H) 7,19 - 7,33 (m, 1 H) 7,46 - 7,87 (m, 6 H) 8,10 - 8,27 (m, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,93 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 10,65 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 420 (M+H)⁺.

EJEMPLO 103

50 3-amino-N-(4-(((2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)-3-metilfenil)-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-fluoroanilina por 2-fluoroanilina en el EJEMPLO 100A-B y después acoplado el producto con el EJEMPLO 81A como se ha descrito en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 4,02 (s, 3 H) 6,49 (s, 2 H) 6,91 - 7,05 (m, 1 H) 7,14 (t, J = 7,63 Hz, 1 H) 7,18 - 7,33 (m, 2 H) 7,50 (dd, J = 8,81, 2,37 Hz, 1 H) 7,60 (d, J = 2,03 Hz, 1 H) 7,79 (dd, J = 11,36, 8,65 Hz, 2 H) 8,07 - 8,29 (m, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,92 (d, J = 2,71 Hz, 1 H) 10,48 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 450 (M+H)⁺.

EJEMPLO 104

60 3-amino-N-(3-metil-4-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-fluoroanilina por 4-trifluorometilanilina en el EJEMPLO 100A y después siguiendo los procedimientos de los EJEMPLOS 100B-C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 6,36 (d, J = 1,59 Hz, 2 H) 7,38 - 7,88 (m, 10 H) 8,08 (s, 1 H) 9,37 (s, 1 H) 10,66 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 470

(M+H)⁺.

EJEMPLO 105

5 3-amino-7-metoxi-N-(3-metil-4-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-fluoroanilina por 4-trifluorometilfenilamina en el EJEMPLO 100A-B y después acoplado el producto con el EJEMPLO 81A como se ha descrito en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 4,02 (s, 3 H) 6,48 (s, 2 H) 7,23 (d, J = 8,33 Hz, 1 H) 7,45 - 7,91 (m, 8 H) 8,07 (s, 1 H) 9,36 (s, 1 H) 10,49 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 500 (M+H)⁺.

EJEMPLO 106

3-amino-N-(3-(((4-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)-4-fluorofenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

EJEMPLO 106A

3-amino-N-(3-(aminometil)-4-fluorofenil)benzo(d)isoxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos del EJEMPLO 5A y el EJEMPLO 5B, sustituyendo 3-aminobencilcarbamato de terc-butilo por 5-amino-2-fluorobencilcarbamato de terc-butilo en el EJEMPLO 5A. MS (ESI(+)) m/e 301 (M+H)⁺.

EJEMPLO 106B

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por 1-cloro-4-isocianatobenceno y el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 106A en el EJEMPLO 5C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,36 (d, J = 5,76 Hz, 2 H) 6,32 (s, 2 H) 6,71 (t, J = 5,93 Hz, 1 H) 7,08 - 7,33 (m, 3 H) 7,34 - 7,48 (m, 2 H) 7,57 - 7,96 (m, 5 H) 8,79 (s, 1 H) 10,83 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 454 (M+H)⁺.

EJEMPLO 107

3-amino-N-(4-fluoro-3-(((4-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 106A en el EJEMPLO 5C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,20 (s, 3 H) 4,35 (d, J = 5,76 Hz, 2 H) 6,32 (s, 2 H) 6,59 (s, 1 H) 7,02 (d, J = 8,14 Hz, 2 H) 7,12 - 7,37 (m, 3 H) 7,52 - 7,85 (m, 5 H) 8,49 (s, 1 H) 10,84 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 434 (M+H)⁺.

EJEMPLO 108

3-amino-N-(3-(((4-(difluorometoxi)fenil)amino)carbonil)amino)metil)-4-fluorofenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por 1-(difluorometoxi)-4-isocianatobenceno y el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 106A en el EJEMPLO 5C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,36 (d, J = 5,76 Hz, 2 H) 6,32 (s, 2 H) 6,66 (t, J = 6,10 Hz, 2 H) 6,99 - 7,12 (m, 2 H) 7,14 - 7,28 (m, 1 H) 7,37 - 7,51 (m, 2 H) 7,58 - 8,03 (m, 5 H) 8,71 (s, 1 H) 10,83 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 486 (M+H)⁺.

EJEMPLO 109

3-amino-N-(4-fluoro-3-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por 1-fluoro-2-isocianato-4-metilbenceno y el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 106A en el EJEMPLO 5C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 4,37 (d, J = 5,76 Hz, 2 H) 6,31 (s, 2 H) 6,59 - 6,79 (m, 1 H) 6,92 - 7,37 (m, 3 H) 7,57 - 7,86 (m, 5 H) 7,97 (dd, J = 7,97, 1,86 Hz, 1 H) 8,36 (d, J = 2,37 Hz, 1 H) 10,83 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 452 (M+H)⁺.

EJEMPLO 110

3-amino-N-(3-(((4-cloro-2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)-4-fluorofenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por 4-cloro-2-fluoro-1-isocianatobenceno y el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 106A en el EJEMPLO 5C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,38 (d, J = 5,55 Hz, 2 H) 6,32 (s, 2 H) 7,03 - 7,30 (m, 3 H) 7,40 (dd, J = 11,10, 2,38 Hz, 1 H) 7,60 - 7,93 (m, 5 H) 8,16 (t, J = 8,92 Hz, 1 H) 8,56 (d, J = 2,78 Hz, 1 H) 10,83 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 472 (M+H)⁺.

EJEMPLO 111

3-amino-N-(4-fluoro-3-((((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por 1-isocianato-4-(trifluorometil)benceno y el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 106A en el EJEMPLO 5C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,40 (d, J = 5,76 Hz, 2 H) 6,28 (s, 2 H) 6,77 (t, J = 5,93 Hz, 1 H) 7,01 - 7,27 (m, 1 H) 7,37 - 7,91 (m, 9 H) 8,99 (s, 1 H) 10,77 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 488 (M+H) $^+$.

10 EJEMPLO 112

3-amino-N-(3-(((anilino)carbonil)amino)metil)-4-fluorofenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por isocianatobenceno y el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 106A en el EJEMPLO 5C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,36 (d, J = 5,95 Hz, 2 H) 6,31 (s, 2 H) 6,65 (t, J = 5,95 Hz, 1 H) 6,89 (t, J = 7,34 Hz, 1 H) 7,12 - 7,33 (m, 3 H) 7,34 - 7,52 (m, 2 H) 7,59 - 7,86 (m, 5 H) 8,61 (s, 1 H) 10,83 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 420 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 113

20

3-amino-N-(4-fluoro-3-((((4-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- 25 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por 1-fluoro-4-isocianatobenceno y el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 106A en el EJEMPLO 5C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,36 (d, J = 5,76 Hz, 2 H) 6,31 (s, 2 H) 6,64 (t, J = 5,93 Hz, 1 H) 6,95 - 7,95 (m, 10 H) 8,65 (s, 1 H) 10,82 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 438 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 114

- 30 3-amino-N-(4-fluoro-3-((((3-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- 35 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno y el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 106A en el EJEMPLO 5C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,38 (d, J = 5,95 Hz, 2 H) 6,31 (s, 2 H) 6,81 (t, J = 5,95 Hz, 1 H) 7,02 - 7,36 (m, 2 H) 7,36 - 7,57 (m, 2 H) 7,59 - 7,89 (m, 5 H) 7,99 (s, 1 H) 9,04 (s, 1 H) 10,83 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 488 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 115

- 40 3-amino-N-(3-(((2,5-difluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)-4-fluorofenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- 45 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por 2,4-difluoro-1-isocianatobenceno y el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 106A en el EJEMPLO 5C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,38 (d, J = 5,95 Hz, 2 H) 6,31 (s, 2 H) 6,60 - 6,84 (m, 1 H) 7,14 - 7,38 (m, 3 H) 7,55 - 7,86 (m, 5 H) 7,90 - 8,16 (m, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 10,83 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 456 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 116

3-amino-N-3-(((4-fluorobenzoil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- 50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 5B y el EJEMPLO 1B por ácido 4-fluorobenzoico en el EJEMPLO 1D. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,50 (d, J = 5,95 Hz, 2 H) 6,31 (s, 2 H) 7,13 (d, J = 7,54 Hz, 1 H) 7,22 - 7,50 (m, 3 H) 7,56 - 7,83 (m, 5 H) 7,85 - 8,14 (m, 2 H) 9,11 (t, J = 5,95 Hz, 1 H) 10,77 (s, 1 H) MS (ESI(+)) m/e 405 (M+H) $^+$.

55 EJEMPLO 117

3-amino-N-(3-(((3-fluorobenzoil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- 60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 5B y el EJEMPLO 1B por ácido 3-fluorobenzoico en el EJEMPLO 1D. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,51 (d, J = 5,95 Hz, 2 H) 6,31 (s, 2 H) 7,13 (d, J = 7,54 Hz, 1 H) 7,28 - 7,46 (m, 2 H) 7,47 - 7,62 (m, 1 H) 7,62 - 7,85 (m, 7 H) 9,18 (t, J = 5,95 Hz, 1 H) 10,77 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 405 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 118

3-amino-N-(3-(((anilino-carbonil)amino)metil)-4-metilfenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-fluoroanilina por anilina en el EJEMPLO 100A y después siguiendo los procedimientos de los EJEMPLOS 100B-C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,49 (s, 3 H) 4,49 (d, J = 5,55 Hz, 2 H) 6,52 (s, 2 H) 6,72 (t, J = 5,75 Hz, 1 H) 7,08 (t, J = 7,34 Hz, 1 H) 7,27 - 7,47 (m, 3 H) 7,59 (d, J = 7,54 Hz, 2 H) 7,71 - 8,03 (m, 5 H) 8,71 (s, 1 H) 10,92 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 416 (M+H) $^+$.

10 EJEMPLO 119

3-amino-N-(3-(aminometil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida

- 15 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 5B. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,07 (c, J = 5,76 Hz, 2 H) 6,33 (s, 2 H) 7,27 (d, J = 8,14 Hz, 1 H) 7,46 (t, J = 7,80 Hz, 1 H) 7,56 - 7,89 (m, 4 H) 8,03 (s, 1 H) 8,21 (s, 2 H) 10,91 (s, 1 H). MS (ESI(+)) m/e 283 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 120

- 20 3-amino-N-(3-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indazol-4-carboxamida

EJEMPLO 120A

3-amino-N-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indazol-4-carboxamida

- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos de los EJEMPLOS 5A y el EJEMPLO 5B, con la excepción de que se sustituyó el EJEMPLO 1B por 4-yodo-1-metil-1H-indazol-3-amina ((J. Med. Chem. 2007, 50, 1584-1597) en el EJEMPLO 5A. MS (ESI(+)) m/e 296 (M+H) $^+$.

30 EJEMPLO 120B

3-amino-N-(3-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indazol-4-carboxamida

- 35 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por 1-fluoro-3-isocianatobenceno y el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 120A en el EJEMPLO 5C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,80 (s, 3 H) 4,32 (d, J = 5,95 Hz, 2 H) 5,38 (s, 2 H) 6,65 - 6,75 (m, 2 H) 7,06 (t, J = 8,33 Hz, 2 H) 7,18 - 7,43 (m, 4 H) 7,47 (dt, J = 12,29, 2,38 Hz, 1 H) 7,60 (dd, J = 7,14, 2,38 Hz, 1 H) 7,65 (d, J = 7,14 Hz, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 8,82 (s, 1 H) 10,63 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 433 (M+H) $^+$.

40 EJEMPLO 121

3-amino-N-(3-(((4-cloro-2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indazol-4-carboxamida

- 45 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por 4-cloro-2-fluoro-1-isocianatobenceno y el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 120A en el EJEMPLO 5C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,80 (s, 3 H) 4,33 (d, J = 5,55 Hz, 2 H) 5,38 (s, 2 H) 7,01 - 7,23 (m, 3 H) 7,28 - 7,47 (m, 4 H) 7,56 - 7,82 (m, 3 H) 8,18 (t, J = 8,92 Hz, 1 H) 8,51 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 10,64 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 467 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 122

- 50 3-amino-N-(3-(((4-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indazol-4-carboxamida

- 55 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por 4-cloro-1-isocianatobenceno y el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 120A en el EJEMPLO 5C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,85 (s, 3 H) 4,31 (d, J = 5,76 Hz, 2 H) 6,69 (t, J = 6,10 Hz, 1 H) 7,08 (d, J = 7,80 Hz, 1 H) 7,22 - 7,29 (m, 2 H) 7,33 (t, J = 7,80 Hz, 1 H) 7,39 - 7,48 (m, 4 H) 7,66 (dd, J = 7,12, 2,37 Hz, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 8,73 (s, 1 H) 10,65 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 449 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 123

- 60 3-amino-N-(3-(((3-fluoro-4-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indazol-4-carboxamida

- 65 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por 2-fluoro-4-isocianato-1-metilbenceno y el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 120A en el EJEMPLO 5C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,10 (d, J = 16,28 Hz, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 4,31 (d, J = 5,76 Hz, 2 H) 6,66 (t, J = 5,93 Hz, 1 H) 6,95 (dd, J = 8,14, 2,03

Hz, 1 H) 7,09 (t, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,26 - 7,45 (m, 4 H) 7,56 - 7,69 (m, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 10,64 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 447 (M+H)⁺.

EJEMPLO 124

5

3-amino-N-(3-((((3-cloro-4-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por 2-cloro-1-fluoro-4-isocianatobenceno y el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 120A en el EJEMPLO 5C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,80 (s, 3 H) 4,31 (d, J = 5,55 Hz, 2 H) 5,38 (s, 2 H) 6,76 (t, J = 5,95 Hz, 1 H) 7,07 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,21 - 7,43 (m, 5 H) 7,60 (dd, J = 7,14, 1,98 Hz, 1 H) 7,65 (d, J = 9,12 Hz, 1 H) 7,73 - 7,82 (m, 2 H) 8,81 (s, 1 H) 10,63 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 467 (M+H)⁺.

EJEMPLO 125

15

3-amino-1-metil-N-(3-((((3-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno y el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 120A en el EJEMPLO 5C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,83 (s, 3 H) 4,33 (d, J = 5,55 Hz, 2 H) 6,80 (t, J = 5,95 Hz, 1 H) 7,09 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,22 (d, J = 7,54 Hz, 1 H) 7,30 - 7,56 (m, 5 H) 7,59 - 7,70 (m, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,98 (s, 1 H) 10,64 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 483 (M+H)⁺.

EJEMPLO 126

25

3-amino-1-metil-N-(3-((((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por 1-isocianato-4-(trifluorometil)benceno y el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 120A en el EJEMPLO 5C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,84 (s, 3 H) 4,33 (d, J = 5,55 Hz, 2 H) 6,81 (t, J = 5,95 Hz, 1 H) 7,09 (d, J = 7,54 Hz, 1 H) 7,39 - 7,46 (m, 2 H) 7,53 - 7,70 (m, 6 H) 7,76 (s, 1 H) 9,03 (s, 1 H) 10,65 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 483 (M+H)⁺.

EJEMPLO 127

35

3-amino-N-(3-((((4-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por 1-fluoro-4-isocianatobenceno y el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 120A en el EJEMPLO 5C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,85 (s, 3 H) 4,31 (d, J = 5,76 Hz, 2 H) 6,63 (t, J = 5,76 Hz, 1 H) 7,01 - 7,12 (m, 3 H) 7,33 (t, J = 7,80 Hz, 1 H) 7,37 - 7,48 (m, 4 H) 7,59 - 7,70 (m, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 10,65 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 433 (M+H)⁺.

EJEMPLO 128

45

3-amino-N-(3-((((2-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-isocianato-4-metilbenceno por 1-cloro-2-isocianatobenceno y el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 120A en el EJEMPLO 5C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,81 (s, 3 H) 4,33 (d, J = 5,76 Hz, 2 H) 6,90 - 6,99 (m, 1 H) 7,09 (d, J = 7,80 Hz, 1 H) 7,24 (td, 1 H) 7,31 - 7,43 (m, 4 H) 7,51 (t, J = 5,76 Hz, 1 H) 7,58 - 7,65 (m, 1 H) 7,67 (d, J = 9,16 Hz, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,18 (dd, J = 8,31, 1,53 Hz, 1 H) 10,65 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 449 (M+H)⁺.

EJEMPLO 129

55

3-amino-N-(3-((((4-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 54B en el EJEMPLO 5C y se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula de 7 μm) 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 y se aisló en forma de la sal TFA. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,21 (s, 3 H) 4,31 (d, J = 5,43 Hz, 2 H) 6,57 (t, J = 5,93 Hz, 1 H) 7,02 (d, J = 8,14 Hz, 2 H) 7,08 (d, J = 7,80 Hz, 1 H) 7,25 - 7,51 (m, 5 H) 7,56 (d, J = 8,14 Hz, 1 H) 7,67 (d, J = 7,80 Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,65 (s, 1 H); MS (ESI) m/z = 415 (M+H)⁺.

EJEMPLO 130

3-amino-N-(3-((((2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B y 1-isocianato-4-metilbenceno por el EJEMPLO 54B y 1-fluoro-2-isocianatobenceno, respectivamente en el EJEMPLO 5C y se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 104 mm, 7 μ m 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 y se aisló en forma de la sal TFA. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,34 (d, J = 5,76 Hz, 2 H) 6,87 - 6,98 (m, 1 H) 7,03 - 7,23 (m, 4 H) 7,36 (t, J = 7,80 Hz, 1 H) 7,40 - 7,48 (m, 1 H) 7,49 - 7,56 (m, 1 H) 7,59 (d, J = 8,14 Hz, 1 H) 7,69 (d, J = 8,14 Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 8,15 (td, J = 8,31, 1,70 Hz, 1 H) 8,39 (d, J = 2,37 Hz, 1 H) 10,68 (s, 1 H); MS (ESI) m/z = 419 (M+H) $^+$.
- 10

EJEMPLO 131

- 15 3-amino-N-(3-((((4-isopropilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida

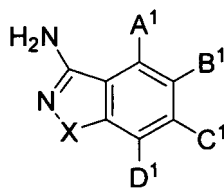
El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 58 y 1-isocianato-4-metilbenceno por el EJEMPLO 54B y 1-isocianato-4-isopropilbenceno, respectivamente en el EJEMPLO 5C y se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, 7 μ m de tamaño de partícula) usando 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 y se aisló en forma de la sal TFA. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,16 (d, J = 6,78 Hz, 6 H) 2,71 - 2,88 (m, 1 H) 4,31 (d, J = 5,76 Hz, 2 H) 6,57 (t, J = 5,93 Hz, 1 H) 7,04 - 7,12 (m, 3 H) 7,27 - 7,47 (m, 5 H) 7,53 (d, J = 7,80 Hz, 1 H) 7,66 (d, J = 7,80 Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 10,64 (s, 1 H); MS (ESI) m/z = 433 (M+H) $^+$.

20

- 25 Lo anterior pretende ilustrar la invención pero sin limitarla. Las variaciones y cambios obvios para un experto en la técnica pretenden estar dentro del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula I



(I),

5 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, donde

X es S, O o NG¹;

G¹ es H o es alquilo;

A¹ es C(O)NHR¹;

10 B¹, C¹ y D¹ son OR¹, H, F, Br, Cl o I seleccionados independientemente;

R¹ es R² o R⁵;

R² es fenilo;

R⁵ es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R⁶, OH, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

15 R⁶ es R⁷ o R⁹;

R⁷ es fenilo;

R⁹ es heterocicloalquilo, donde heterocicloalquilo es cicloalquilo C₃, cicloalquilo C₄, cicloalquilo C₅ o cicloalquilo C₆ que tienen uno o dos o tres restos CH₂ reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados por N;

20 donde cada resto cíclico anterior está sin sustituir o sustituido independientemente con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R¹⁰, NHC(O)R¹⁰, NHC(O)NHR¹⁰, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

R¹⁰ es R¹¹, R¹² o R¹⁴;

R¹¹ es fenilo;

25 R¹² es heteroarilo, donde heteroarilo es furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazinilo o 1,2,3-triazolilo;

R¹⁴ es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R¹⁵, NH₂, NHC(O)R¹⁵, NHC(O)NHR¹⁵, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

R¹⁵ es R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ o R¹⁹;

30 R¹⁶ es fenilo;

R¹⁷ es heteroarilo, donde heteroarilo es furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazinilo o 1,2,3-triazolilo;

R¹⁸ es cicloalquilo, donde cicloalquilo es cicloalquilo C₃, cicloalquilo C₄, cicloalquilo C₅ o cicloalquilo C₆;

35 R¹⁹ es alquilo, cada uno de los cuales está sustituido con R²⁰;

R²⁰ es fenilo;

donde los restos representados por R¹¹, R¹², R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ y R²⁰ están sin sustituir o sustituidos independientemente con uno, dos o tres de R²¹, OR²¹, SR²¹, CN, CF₃, OCF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente; y

40 R²¹ es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres de F, Cl, Br, I o OH seleccionados independientemente.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, donde

45 X es S, O o NG¹;

G¹ es H o es alquilo;

A¹ es C(O)NHR¹;

B¹, C¹ y D¹ son H, F, Br, Cl o I seleccionados independientemente;

R¹ es R²;

50 R² es fenilo;

donde R² está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R¹⁰, NHC(O)R¹⁰, NHC(O)NHR¹⁰, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

R¹⁰ es R¹¹, R¹² o R¹⁴;

R¹¹ es fenilo;

55 R¹² es heteroarilo, donde heteroarilo es furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazinilo o 1,2,3-triazolilo;

R¹⁴ es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R¹⁵, NH₂, NHC(O)R¹⁵, NHC(O)NHR¹⁵, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

R¹⁵ es R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ o R¹⁹;

R¹⁶ es fenilo;

5 R¹⁷ es heteroarilo, donde heteroarilo es furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazinilo o 1,2,3-triazolilo;

R¹⁸ es cicloalquilo, donde cicloalquilo es cicloalquilo C₃, cicloalquilo C₄, cicloalquilo C₅ o cicloalquilo C₆;

R¹⁹ es alquilo, cada uno de los cuales está sustituido con R²⁰;

10 R²⁰ es fenilo;

donde los restos representados por R¹¹, R¹², R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ y R²⁰ están sin sustituir o sustituidos independientemente con uno, dos o tres de R²¹, OR²¹, SR²¹, CN, CF₃, OCF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente; y

15 R²¹ es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres de F, Cl, Br, I o OH seleccionados independientemente.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 que es

20 3-amino-N-(3-(((4-(3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(3-(((4-(2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(3-(((4-(anilino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(3-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(3-(((4-(metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
25 3-amino-N-(3-(((4-(2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(3-(((4-(3-metoxifenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(3-(((4-(4-metoxifenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(3-(((4-(3,4-difluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(3-(((4-(3,5-difluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(3-(((4-(4-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
30 3-amino-N-(3-(((4-(ciclopentilamino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(3-(((4-(ciclohexilamino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(3-(((4-(2-ilamino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(3-(((4-(3-ilamino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(3-(((4-(3-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
35 3-amino-N-(3-(((4-(3,5-dimetilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(3-(((4-(3-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(3-(((4-(2-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(3-(((4-(3-metilbenzoi)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(3-(((4-(benzoi)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
40 3-amino-N-(3-(((4-(fenilacetil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(4-(((4-(3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(4-(((4-(anilino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(4-(((4-(3-trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(4-(((4-(3-ilamino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
45 3-amino-N-(4-(((4-(4-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(4-(((4-(3-metilfenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(4-(((4-(2,4-difluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(4-(((4-(3,5-difluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(4-(((4-(3,4-difluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
50 3-amino-N-(4-(((4-(benzoi)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(3-(((4-(3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisotiazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(3-(((4-(anilino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisotiazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(3-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisotiazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(4-(((4-(3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisotiazol-4-carboxamida,
55 3-amino-N-(4-(((4-(anilino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisotiazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(4-(((4-(3-(2-hidroxietil)fenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisotiazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(4-(((4-(3,4-diclorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(4-(((4-(3-metoxifenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(4-(((4-(4-bromofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
60 3-amino-N-(4-(((4-(4-fluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(4-(((4-(4-clorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(4-(((4-(4-metoxifenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(4-(((4-(bencilamino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(4-(((4-(3-cianofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
65 3-amino-N-(4-(((4-(3-(metiltio)fenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
3-amino-N-(4-(((4-(4-(metiltio)fenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,

3-amino-N-(4-(((3-cloro-4-fluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-(((4-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-(((3-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-(((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1-indazol-4-carboxamida,
 5 3-amino-N-(3-(((3-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-(((3-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(4-(anilino)carbonil)amino)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida,
 10 3-amino-N-(4-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-(3-hidroxi)propoxi)-1,2-bencisoxazol-4-
 carboxamida,
 3-amino-N-(3-(((anilino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-(3-hidroxi)propoxi)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-(1-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)etil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 15 3-amino-N-(4-(anilino)carbonil)amino)encil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-(((anilino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-(((4-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-(((4-cloro-2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida,
 20 3-amino-N-(3-(((3-fluoro-4-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-(((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-(((3,5-difluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-(((3,4-difluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-(((3-fluoro-4-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 25 3-amino-N-(3-(((4-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-(((3-bromofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida,
 3-amino-N-(3-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-(2-morfolin-4-iletoxi)-1,2-bencisoxazol-4-
 carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((anilino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-(2-morfolin-4-iletoxi)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 30 3-amino-7-(2-morfolin-4-iletoxi)-N-(3-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-
 carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((anilino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 35 3-amino-7-metoxi-N-(3-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-
 carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((4-cloro-2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((4-cloro-2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-
 carboxamida;
 3-amino-7-(3-hidroxi)propoxi)-N-(3-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-
 40 carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((3,4-difluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((piridin-3-ilamino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-7-metoxi-N-(3-(((piridin-3-ilamino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((4-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-(2-morfolin-4-iletoxi)-1,2-bencisoxazol-4-
 45 carboxamida;
 3-amino-N-(4-(anilino)carbonil)amino)fenil)-7-(2-morfolin-4-iletoxi)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((4-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-1,2-bencisoxazol-4-
 carboxamida;
 3-amino-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(3-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-
 50 bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((4-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-1,2-bencisoxazol-4-
 carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((2,4-difluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((4-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 55 3-amino-7-metoxi-N-(3-(((4-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((2,5-difluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((4-(difluorometoxi)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-
 carboxamida;
 3-amino-N-(4-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)-3-metilfenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 60 3-amino-N-(4-(((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)-3-metilfenil)-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(4-(((2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)-3-metilfenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(4-(((2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)-3-metilfenil)-7-metoxi-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-metil-4-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-7-metoxi-N-(3-metil-4-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-
 65 carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((4-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)-4-fluorofenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;

- 3-amino-N-(4-fluoro-3-((((4-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-((((4-(difluorometoxi)fenil)amino)carbonil)amino)metil)-4-fluorofenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(4-fluoro-3-((((2-fluoro-5-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 5 3-amino-N-(3-((((4-cloro-2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)-4-fluorofenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(4-fluoro-3-((((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((anilino)carbonil)amino)metil)-4-fluorofenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(4-fluoro-3-((((4-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 10 3-amino-N-(4-fluoro-3-((((3-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-((((2,5-difluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)-4-fluorofenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((3-fluorobenzoil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(((3-fluorobenzoil)amino)metil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 15 3-amino-N-(3-(((anilino)carbonil)amino)metil)-4-metilfenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(aminometil)fenil)-1,2-bencisoxazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-((((3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-((((4-cloro-2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-((((4-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indazol-4-carboxamida;
 20 3-amino-N-(3-((((3-fluoro-4-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-((((3-cloro-4-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indazol-4-carboxamida;
 3-amino-1-metil-N-(3-((((3-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida;
 3-amino-1-metil-N-(3-((((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-((((4-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indazol-4-carboxamida;
 25 3-amino-N-(3-((((2-clorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-((((4-metilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-((((2-fluorofenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-(3-((((4-isopropilfenil)amino)carbonil)amino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 30 o una sal terapéuticamente aceptable de los mismos.

4. Una composición que comprende un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula I de la reivindicación 1.