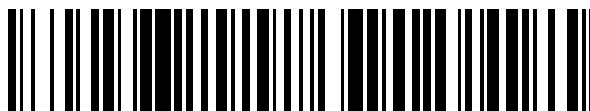


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 651**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/75** (2006.01) **C07D 401/14** (2006.01)

**A61K 31/4409** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 35/04** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

**C07D 239/47** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2006** **E 06796594 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2013** **EP 1889836**

54 Título: **Nuevo derivado de piridina y derivado de pirimidina (3)**

30 Prioridad:

**24.08.2005 US 710671 P**

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

**07.10.2013**

73 Titular/es:

**EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)**  
**6-10, Koishikawa 4-chome Bunkyo-ku**  
**Tokyo 112-8088, JP**

72 Inventor/es:

**MATSUSHIMA, TOMOHIRO;**  
**TAKAHASHI, KEIKO;**  
**FUNASAKA, SETSUO;**  
**OBAISHI, HIROSHI y**  
**SHIROTORI, SHUJI**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 424 651 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**

Nuevo derivado de piridina y derivado de pirimidina (3)

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un nuevo derivado de piridina y derivado de pirimidina, a una sal de los mismos o a un hidrato de los anteriores, que tienen actividad inhibitora frente al receptor del factor de crecimiento de hepatocitos, actividad antitumoral, actividad inhibitora frente a angiogénesis, actividad inhibitora frente a metástasis de cáncer, o similar.

Antecedentes de la técnica

10 La sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (en lo sucesivo denominado aquí como "HGFR") se da a conocer en diversos tipos de tumores tales como cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer pulmonar, cáncer renal, tumor cerebral o cáncer de ovarios (documento 1 no de patente). Se considera que HGFR expresado en estas células cancerosas está implicado en neoplasia cancerosa (crecimiento aberrante, invasión o metástasis potenciada), debido a que HGFR provoca autofosforilación de tirosina cinasa intracelular constitutivamente o con la estimulación por el factor de crecimiento de hepatocitos (en lo sucesivo denominado como HGF).

15 También se da a conocer que HGFR se expresa en células endoteliales vasculares y está implicado en la angiogénesis tumoral, ya que HGF estimula HGFR para facilitar la proliferación y migración de células endoteliales vasculares (documento 2 no de patente).

20 Además, se da a conocer que NK4, un péptido antagonista para HGF, bloquea la señal de HGF-HGFR para inhibir la invasión de células cancerosas y la angiogénesis tumoral (documentos 3 y 4 no de patente).

Por lo tanto, se espera que un compuesto que tenga actividad inhibitora frente a HGFR sea útil como un agente antitumoral, un inhibidor de la angiogénesis o un inhibidor de la metástasis del cáncer.

25 Con respecto a los documentos que describen un compuesto de bajo peso molecular que tiene actividad inhibitora frente a HGFR, se citan los documentos 1 a 11 de patente. Sin embargo, los documentos 1 y 2 de patente describen derivados de indolinona; los documentos 3 y 4 de patente describen derivados de quinolina y derivados de quinazolina; los documentos 5 y 6 de patente describen derivados de imidazol; el documento 7 de patente describe derivados aminopiridínicos y derivados aminopirazínicos; el documento 8 de patente describe derivados de triazolotriazina y derivados de imidazopirazina; el documento 9 de patente describe derivados tetracíclicos; el documento 10 de patente describe derivados de triazolotriazina; el documento 11 de patente describe derivados de pirrol; por lo tanto, los compuestos descritos en estos documentos son obviamente diferentes en la estructura de los derivados de piridina y derivados de pirimidina según la presente invención.

30 Los documentos 12 y 13 de patente describen derivados de piridina y derivados de pirimidina similares en la estructura a los compuestos según la presente invención. Los documentos 12 y 13 de patente, sin embargo, no describen actividad inhibitora frente a HGFR de los compuestos descritos en los documentos 12 y 13 de patente, así como los compuestos según la presente invención.

[Documento 1 de patente] WO 02/096361

[Documento 2 de patente] WO 2005/005378

[Documento 3 de patente] WO 03/000660

[Documento 4 de patente] WO 2005/030140

40 [Documento 5 de patente] WO 03/087026

[Documento 6 de patente] WO 2005/040154

[Documento 7 de patente] WO 2004/076412

[Documento 8 de patente] WO 2005/004607

[Documento 9 de patente] WO 2005/004808

45 [Documento 10 de patente] WO 2005/010005

[Documento 11 de patente] WO 2005/016920

[Documento 12 de patente] WO 02/032872

[Documento 13 de patente] WO 2005/005389

[Documento 1 no de patente] Oncology Reports, 5, 1013-1024 (1998)

[Documento 2 no de patente] Advances in Cancer Research, 67, 257-279 (1995)

[Documento 3 no de patente] British Journal of Cancer, 84, 864-873 (2001)

5 [Documento 4 no de patente] Cancer Sci., 94, 321-327 (2003)

Descripción de la invención

Problemas a resolver por la invención

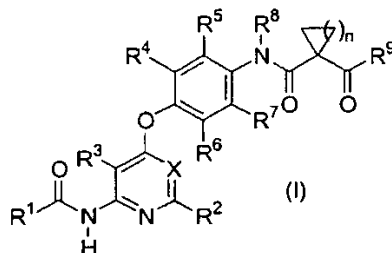
10 Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto que muestra actividad antitumoral, actividad inhibidora frente a la angiogénesis o actividad inhibidora frente a metástasis del cáncer al inhibir el crecimiento celular aberrante, el cambio morfológico y la hipermovilidad vía HGFR in vivo.

Medios para resolver los problemas

15 Como resultado de los estudios diligentes a la vista de la situación anterior, se ha tenido éxito al sintetizar nuevos derivados de piridina y derivados de pirimidina representados mediante la fórmula (I), sus sales o hidratos de los anteriores, encontrando que los compuestos, sus sales o hidratos de los anteriores tienen una excelente actividad inhibidora frente a HGFR y también muestran actividad antitumoral, actividad inhibidora frente a angiogénesis o actividad inhibidora frente a metástasis del cáncer, y se completó la presente invención.

A saber, la presente invención proporciona [1] a [35] a continuación:

[1] Un compuesto representado mediante la siguiente fórmula, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores:



20 en la que R<sup>1</sup> representa un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 10 miembros, que representa

(1) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico o bicíclico

(2) que tiene 3 a 10 átomos en el anillo,

(3) que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre entre los átomos del anillo,

25 (4) que contiene opcionalmente 1 a 2 enlaces dobles en el anillo,

(5) que contiene opcionalmente 1 a 3 grupos carbonilo, sulfinilo, o sulfonilo en el anillo, en el que el grupo está limitado a un grupo que tiene nitrógeno como átomo constituyente del anillo y el nitrógeno que tiene una mano enlazante, o un grupo representado por la fórmula -NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>, en la que R<sup>11a</sup> y R<sup>11b</sup> pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alqueniilo de C<sub>3-6</sub>, alquinilo de C<sub>3-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-10</sub> que representa un grupo hidrocarbonado alifático saturado mono- o bicíclico con 3 a 10 átomos de carbono, arilo de C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros o un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 10 miembros, que representa

30 (1) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico o bicíclico

(2) que tiene de 4 a 10 átomos en el anillo,

(3) que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre entre los átomos del anillo,

35 (4) que contiene opcionalmente 1 a 2 enlaces dobles en el anillo,

(5) que contiene opcionalmente 1 a 3 grupos carbonilo, sulfinilo, o sulfonilo en el anillo, y R<sup>11a</sup> y R<sup>11b</sup> pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A o del Grupo de Sustituyentes B, y R<sup>1</sup>

puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A o del Grupo de Sustituyentes B;

R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> representan hidrógeno;

5 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> pueden ser iguales o diferentes y representan cada uno hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, amino, mono-alquil C<sub>1-6</sub>-amino, di-alquil C<sub>1-6</sub>-amino o un grupo representado por la fórmula -CO-R<sup>12</sup>, en la que R<sup>12</sup> representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, amino, mono-alquil C<sub>1-6</sub>-amino o di-alquil C<sub>1-6</sub>-amino;

R<sup>8</sup> representa hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>;

R<sup>9</sup> representa un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 10 miembros, que representa

10 (1) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico o bicíclico

(2) que tiene 3 a 10 átomos en el anillo,

(3) que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre entre los átomos del anillo,

(4) que contiene opcionalmente a 2 enlaces dobles en el anillo,

15 (5) que contiene opcionalmente 1 a 3 grupos carbonilo, sulfinilo, o sulfonilo en el anillo,

en el que el grupo está limitado a un grupo que tiene nitrógeno como átomo constituyente del anillo y el nitrógeno que tiene una mano enlazante, o un grupo representado por la fórmula -NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>, en la que R<sup>11a</sup> y R<sup>11b</sup> representan el mismo significado como se describe anteriormente, y R<sup>9</sup> puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A o del Grupo de Sustituyentes B;

20 n representa un número entero de 1 ó 2; y

X representa un grupo representado por la fórmula -C(R<sup>10</sup>)= o nitrógeno, en la que R<sup>10</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub> o un grupo representado por la fórmula -CO-R<sup>12</sup>, en la que R<sup>12</sup> representa el mismo significado como se cita anteriormente;

en el que el Grupo de Sustituyentes A consiste en halógeno, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano y oxo;

25 en el que el Grupo de Sustituyentes B consiste en alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-10</sub> que representa un grupo hidrocarbonado alifático saturado mono- o bicíclico con 3 a 10 átomos de carbono, arilo de C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros, un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 10 miembros, que representa

(1) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico o bicíclico

30 (2) que tiene 3 a 10 átomos en el anillo,

(3) que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre entre los átomos del anillo,

(4) que contiene opcionalmente 1 a 2 enlaces dobles en el anillo,

35 (5) que contiene opcionalmente 1 a 3 grupos carbonilo, sulfinilo, o sulfonil en el anillo, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alqueniloxi de C<sub>3-6</sub>, alquiniloxi de C<sub>3-6</sub>, cicloalcoxi de C<sub>3-10</sub> que representa un grupo hidrocarbonado alifático saturado mono- o bicíclico con 3 a 10 átomos de carbono con un oxígeno terminal, ariloxi de C<sub>6-10</sub>, heteroariloxi de 5 a 10 miembros, heterociclicoxi no aromático de 4 a 10 miembros, alquil C<sub>1-6</sub>-tio, alquenil C<sub>3-6</sub>-tio, alquinil C<sub>3-6</sub>-tio, cicloalquil C<sub>3-10</sub>-tio que representa un grupo hidrocarbonado alifático saturado mono- o bicíclico con 3 a 10 átomos de carbono con un azufre terminal, ariltio de C<sub>6-10</sub>, heteroariltio de 5 a 10 miembros, tio heterocíclico no aromático de 4 a 10 miembros y un grupo representado por la fórmula -T<sup>1</sup>-T<sup>2</sup>-T<sup>3</sup>, y cada grupo en el Grupo de Sustituyentes B puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes C, en el que T<sup>1</sup> representa un enlace directo o alquileo de C<sub>1-6</sub>, T<sup>2</sup> representa carbonilo, sulfinilo, sulfonilo, un grupo representado por la fórmula -C(=O)-O-, un grupo representado por la fórmula -O-C(=O)-, un grupo representado por la fórmula -SO<sub>2</sub>-O-, un grupo representado por la fórmula -O-SO<sub>2</sub>-, un grupo representado por la fórmula -NR<sup>T1</sup>-, un grupo representado por la fórmula -C(=O)-NR<sup>T1</sup>-, un grupo representado por la fórmula -NR<sup>T1</sup>-C(=O)-, un grupo representado por la fórmula -SO<sub>2</sub>-NR<sup>T1</sup>- o un grupo representado por la fórmula -NR<sup>T1</sup>-SO<sub>2</sub>-, T<sup>3</sup> representa hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>3-6</sub>, alquinilo de C<sub>3-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-10</sub> que representa un grupo hidrocarbonado alifático saturado mono- o bicíclico con 3 a 10 átomos de carbono, arilo de C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros o un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 10 miembros que representa

40 con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes C, en el que T<sup>1</sup> representa un enlace directo o alquileo de C<sub>1-6</sub>, T<sup>2</sup> representa carbonilo, sulfinilo, sulfonilo, un grupo representado por la fórmula -C(=O)-O-, un grupo representado por la fórmula -O-C(=O)-, un grupo representado por la fórmula -SO<sub>2</sub>-O-, un grupo representado por la fórmula -O-SO<sub>2</sub>-, un grupo representado por la fórmula -NR<sup>T1</sup>-, un grupo representado por la fórmula -C(=O)-NR<sup>T1</sup>-, un grupo representado por la fórmula -NR<sup>T1</sup>-C(=O)-, un grupo representado por la fórmula -SO<sub>2</sub>-NR<sup>T1</sup>- o un grupo representado por la fórmula -NR<sup>T1</sup>-SO<sub>2</sub>-, T<sup>3</sup> representa hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>3-6</sub>, alquinilo de C<sub>3-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-10</sub> que representa un grupo hidrocarbonado alifático saturado mono- o bicíclico con 3 a 10 átomos de carbono, arilo de C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros o un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 10 miembros que representa

50 (1) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico o bicíclico

(2) que tiene 4 a 10 átomos en el anillo,

(3) que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre entre los átomos del anillo,

(4) que contiene opcionalmente 1 a 2 enlaces dobles en el anillo,

5 (5) que contiene opcionalmente 1 a 3 grupos carbonilo, sulfinilo, o sulfonilo en el anillo, y  $R^{T1}$  representa hidrógeno o alquilo de  $C_{1-6}$ ; y

en el que el Grupo de Sustituyentes C consiste en halógeno, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, oxo, alquilo de  $C_{1-6}$ , alqueno de  $C_{2-6}$ , alquino de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-10}$  que representa un grupo hidrocarbonado alifático saturado mono- o bicíclico con 3 a 10 átomos de carbono, arilo de  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5 a 10 miembros, un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 10 miembros que representa

10

(1) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico o bicíclico

(2) que tiene 3 a 10 átomos en el anillo,

(3) que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre entre los átomos del anillo,

15

(4) que contiene opcionalmente 1 a 2 enlaces dobles en el anillo,

(5) que contiene opcionalmente 1 a 3 grupos carbonilo, sulfinilo, o sulfonilo en el anillo, alcoxi de  $C_{1-6}$ , alquilo de  $C_{1-6}$ , mono-alquil  $C_{1-6}$ -amino y di-alquil  $C_{1-6}$ -amino.

[2] Un compuesto según [1], una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que  $R^1$  representa un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 10 miembros que representa

20

(1) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico o bicíclico

(2) que tiene 3 a 10 átomos en el anillo,

(3) que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre entre los átomos del anillo,

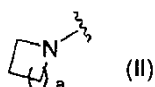
(4) que contiene opcionalmente 1 a 2 enlaces dobles en el anillo,

25

(5) que contiene opcionalmente 1 a 3 grupos carbonilo, sulfinilo, o sulfonilo en el anillo, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A o del Grupo de Sustituyentes B citado en [1], en el que el grupo está limitado a un grupo que tiene nitrógeno como átomo constituyente del anillo y el nitrógeno que tiene una mano enlazante.

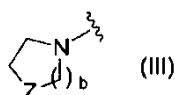
30

[3] Un compuesto según [1], una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que  $R^1$  representa un grupo representado por la fórmula (II):



en la que a representa un número entero de 1 a 4;

o un grupo representado por la fórmula (III):



35

en la que b representa un número entero de 1 a 3, y Z representa oxígeno, azufre, carbonilo, sulfonilo, o un grupo representado por la fórmula  $-NR^Z-$ , en la que  $R^Z$  representa hidrógeno o alquilo de  $C_{1-6}$ , y los grupos representados por la fórmula (II) o (III) pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A o del Grupo de Sustituyentes B citados en [1].

40

[4] Un compuesto según [1], una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que  $R^1$  representa azetidín-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes D, pirrolidín-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes D, piperidín-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes D, azepán-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes D, piperazín-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes D, diazepán-1-ilo

opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes D, morfolin-4-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes D, tiomorfolin-4-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes D, 1,1-dioxiomorfolin-4-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes D,

5 en el que el Grupo de Sustituyentes D consiste en halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, formilo, oxo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-10</sub> que representa un grupo hidrocarbonado alifático saturado mono- o bicíclico con 3 a 10 átomos de carbono, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, amino, mono-alquil C<sub>1-6</sub>-amino, di-alquil C<sub>1-6</sub>-amino, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, diazepamilo y un grupo representado por -T<sup>4</sup>-T<sup>5</sup>, en el que T<sup>4</sup> representa carbonilo o sulfonilo, y T<sup>5</sup> representa alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-10</sub> que representa un grupo hidrocarbonado alifático saturado mono- o bicíclico con 3 a 10 átomos de carbono, azetidino, pirrolidino, piperidino, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, amino, mono-  
10 alquil C<sub>1-6</sub>-amino o di-alquil C<sub>1-6</sub>-amino,

en el que cada grupo incluido en el Grupo de Sustituyentes D puede estar sustituido con hidroxilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, di-alquil C<sub>1-6</sub>-amino, azetidino o pirrolidino.

15 [5] Un compuesto según [1], una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que R<sup>1</sup> representa azetidino-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes E, pirrolidino-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes E, piperidino-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes E, piperazino-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes E, diazepam-1-ilo  
20 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes E o morfolin-4-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes E,

en el que el Grupo de Sustituyentes E consiste en metilo, etilo, dimetilamino, azetidino, pirrolidino, piperidino y piperazino,

en el que cada grupo incluido en el Grupo de Sustituyentes E puede estar sustituido con hidroxilo, metilo, dimetilamino, azetidino, pirrolidino o piperidino.

25 [6] Un compuesto según [1], una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que R<sup>1</sup> representa azetidino-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes G, pirrolidino-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes G, piperidino-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes G o piperazino-1-ilo  
opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes G,

30 en el que el Grupo de Sustituyentes G consiste en dimetilamino, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, azetidino-1-ilmetilo, pirrolidino-1-ilmetilo y piperidino-1-ilmetilo,

en el que cada grupo incluido en el Grupo de Sustituyentes G puede estar sustituido con metilo o dimetilamino.

35 [6-1] Un compuesto según [1], una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que R<sup>1</sup> representa azetidino-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes G-1, pirrolidino-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes G-1, piperidino-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes G-1 o piperazino-1-ilo  
opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes G-1,

en el que el Grupo de Sustituyentes G-1 consiste en azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, azetidino-1-ilmetilo, pirrolidino-1-ilmetilo y piperidino-1-ilmetilo,

40 en el que cada grupo incluido en el Grupo de Sustituyentes G-1 puede estar sustituido con metilo o dimetilamino.

[6-2] Un compuesto según [1], una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que R<sup>1</sup> representa azetidino-1-ilo que tiene dimetilamino, pirrolidino-1-ilo que tiene dimetilamino, o piperidino-1-ilo que tiene dimetilamino.

45 [6-3] Un compuesto según [1], una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que R<sup>1</sup> representa azetidino-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes G-2, pirrolidino-1-ilo sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes G-2, o piperidino-1-ilo sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes G-2,

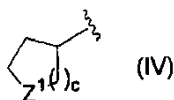
en el que el Grupo de Sustituyentes G-2 consiste en hidroxilo, metoxi, hidroximetilo y dimetilaminoacetoxi.

50 [6-4] Un compuesto según [1], una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que R<sup>1</sup> representa [2-(dimetilamino)etil]piperazino-1-ilo, 4-pirrolidino-1-ilpiperidino-1-ilo, 4-[(dimetilamino)metil]piperidino-1-ilo, 4-azetidino-1-ilpiperidino-1-ilo, 4-[3-(dimetilamino)azetidino-1-il]piperidino-1-ilo, 4-(4-metilpiperazino-1-il)piperidino-1-ilo, 4-(1-metilpiperidino-4-il)piperazino-1-ilo, 4-(1-metilazetidino-3-il)piperazino-1-ilo, 4-(dimetilamino)piperidino-1-ilo, 4-(azetidino-1-ilmetil)piperidino-1-ilo, 4-(pirrolidino-1-ilmetil)piperidino-1-ilo, (3S)-3-(dimetilamino)pirrolidino-1-ilo, (3R)-3-(dimetilamino)pirrolidino-1-ilo, azetidino-1-ilo, pirrolidino-1-ilo, morfolin-4-ilo, 4-metilpiperazino-1-ilo, 3-hidroxi-azetidino-1-ilo, 1,3'-biazetidino-1'-ilo, 3-(hidroximetil)azetidino-1-ilo, 3-(dimetilamino)azetidino-1-ilo, 3-[(dimetilamino)metil]azetidino-1-ilo,

4-hidroxipiperidin-1-ilo, 4-(hidroximetil)piperidin-1-ilo, (3R)-3-hidroxipirrolidin-1-ilo, (3S)-3-hidroxipirrolidin-1-ilo, 3-(azetidin-1-ilmetil)azetidin-1-ilo o 3-(2-dimetilaminoacetoxi)azetidin-1-ilo.

[7] Un compuesto según [1], una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que  $R^1$  representa un grupo representado por la fórmula  $-NR^{11a}R^{11b}$ , en la que  $R^{11a}$  y  $R^{11b}$  representan el mismo significado como se cita en [1].

- 5 [8] Un compuesto según [1], una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que  $R^1$  representa un grupo representado por la fórmula  $-NR^{11c}R^{11d}$ , en la que  $R^{11c}$  representa hidrógeno o alquilo de  $C_{1-6}$ , y  $R^{11d}$  representa alquilo de  $C_{1-6}$  o un grupo representado por la fórmula (IV):



- 10 en la que  $c$  representa un número entero de 1 a 3, y  $Z^1$  representa oxígeno, azufre, carbonilo, sulfonilo o un grupo representado por la fórmula  $-NR^{Z1}$ , en la que  $R^{Z1}$  representa hidrógeno o alquilo de  $C_{1-6}$ , y  $R^{11d}$  puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A o del Grupo de Sustituyentes B citado en [1].

- 15 [9] Un compuesto según [1], una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que  $R^1$  representa un grupo representado por la fórmula  $-NR^{11e}R^{11f}$ , en la que  $R^{11e}$  representa hidrógeno o alquilo de  $C_{1-6}$ , y  $R^{11f}$  representa alquilo de  $C_{1-6}$ , pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo o tetrahidropiran-4-ilo, y  $R^{11f}$  puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes D citado en [4].

- 20 [10] Un compuesto según [1], una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que  $R^1$  representa un grupo representado por la fórmula  $-NR^{11g}R^{11h}$ , en la que  $R^{11g}$  representa hidrógeno o metilo, y  $R^{11h}$  representa n-propilo, n-butilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo o tetrahidropiran-4-ilo, y  $R^{11h}$  puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes F,

en el que el Grupo de Sustituyentes F consiste en metilo, etilo, n-propilo, acetilo, dimetilamino, dietilamino, azetidino, pirrolidino y piperazino,

en el que cada grupo incluido en el Grupo de Sustituyentes F puede estar sustituido con metilo o dimetilamino.

- 25 [11] Un compuesto según [1], una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que  $R^1$  representa un grupo representado por la fórmula  $-N(CH_3)R^{11i}$ , en la que  $R^{11i}$  representa n-propilo, n-butilo, pirrolidin-3-ilo o piperidin-4-ilo, y  $R^{11i}$  puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes H,

en el que el Grupo de Sustituyentes H consiste en dimetilamino, dietilamino, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo y 1-metilazetidin-3-ilo.

- 30 [12] Un compuesto según [1], una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que  $R^1$  representa un grupo representado por la fórmula  $-N(CH_3)R^{11j}$ , en la que  $R^{11j}$  representa 1-metilpiperidin-4-ilo o 1-etilpiperidin-4-ilo.

[12-1] Un compuesto según [1], una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que  $R^1$  representa un grupo representado por la fórmula  $-N(CH_3)R^{11k}$ , en la que  $R^{11k}$  representa 3-(dimetilamino)propilo o 1-[2-(dimetilamino)etil]piperidin-4-ilo.

- 35 [12-2] Un compuesto según [1], una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que  $R^1$  representa metil(1-metilpiperidin-4-il)amino, (1-etilpiperidin-4-il)(metil)amino, [3-(dimetilamino)propil](metil)amino o {1-[2-(dimetilamino)etil]piperidin-4-il}(metil)amino.

[13] Un compuesto según uno cualquiera de [1] a [12-2], una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  pueden ser iguales o diferentes y representan cada uno hidrógeno, halógeno o alquilo de  $C_{1-6}$ .

- 40 [14] Un compuesto según uno cualquiera de [1] a [13], una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que  $R^8$  representa hidrógeno.

[15] Un compuesto según uno cualquiera de [1] a [14], una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que X representa un grupo representado por la fórmula  $-C(R^{10a})=$ , en la que  $R^{10a}$  representa hidrógeno, halógeno o ciano.

[16] Un compuesto según uno cualquiera de [1] a [14], una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que X representa nitrógeno.

- 45 [17] Un compuesto según uno cualquiera de [1] a [16], una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que n representa 1.

[18] Un compuesto según uno cualquiera de [1] a [17], una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que  $R^9$  representa mono-alquil  $C_{1-6}$ -amino opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de

Sustituyentes A o del Grupo de Sustituyentes B citado en [1], mono-cicloalquil C<sub>3-10</sub>-amino que representa un grupo en el que un átomo de hidrógeno del grupo amino está sustituido por un grupo hidrocarbonado alifático saturado mono- o bicíclico con 3 a 10 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A o del Grupo de Sustituyentes B citado en [1], mono-aril C<sub>6-10</sub>-amino opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A o del Grupo de Sustituyentes B citado en [1], mono-heteroarilamino de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A o del Grupo de Sustituyentes B citado en [1] o amino heterocíclico no aromático de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A o del Grupo de Sustituyentes B citado en [1].

[19] Un compuesto según uno cualquiera de [1] a [17], una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que R<sup>9</sup> representa mono-cicloalquil C<sub>3-10</sub>-amino que representa un grupo en el que un átomo de hidrógeno del grupo amino está sustituido por un grupo hidrocarbonado alifático saturado mono- o bicíclico con 3 a 10 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A o del Grupo de Sustituyentes B citado en [1], o mono-aril C<sub>6-10</sub>-amino opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A o del Grupo de Sustituyentes B citado en [1].

[19-1] Un compuesto según uno cualquiera de [1] a [17], una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que R<sup>9</sup> representa mono-cicloalquil C<sub>3-10</sub>-amino que representa un grupo en el que un átomo de hidrógeno del grupo amino está sustituido por un grupo hidrocarbonado alifático saturado mono- o bicíclico con 3 a 10 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes I, o mono-aril C<sub>6-10</sub>-amino opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes I,

en el que el Grupo de Sustituyentes I consiste en halógeno, trifluorometilo, ciano, alquilo de C<sub>1-6</sub> y alcoxi de C<sub>1-6</sub>.

[19-2] Un compuesto según uno cualquiera de [1] a [17], una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que R<sup>9</sup> representa ciclopentilamino opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes I citado en [19-1], ciclohexilamino opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes I citado en [19-1], cicloheptilamino opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes I citado en [19-1], o fenilamino opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes I citado en [19-1].

[20] Un compuesto según [1], una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que un compuesto representado mediante la fórmula (I) es

(1) N-[4-((2-((4-[2-(Dimetilamino)etil]piperazin-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il)oxi)-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,

(2) N-(2-Fluoro-4-[[2-((metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)carbonil)amino]piridin-4-il)oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,

(3) N-(4-Fluorofenil)-N'-[2-fluoro-4-[[2-((4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)carbonil]amino]piridin-4-il)oxi]fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida,

(4) N-[4-((2-((4-[(Dimetilamino)metil]piperidin-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il)oxi)-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,

(5) N-[4-[[2-((4-Azetidin-1-il)piperidin-1-il)carbonil]amino]piridin-4-il)oxi]-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,

(6) N-[4-((2-((4-[3-(Dimetilamino)azetidín-1-il]piperidin-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il)oxi)-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,

(7) N-(2-Fluoro-4-[[2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il)oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,

(8) N-(2-Fluoro-4-[[2-((4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il)oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,

(9) N-(2-Fluoro-4-[[2-((4-(1-metilazetidín-3-il)piperazin-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il)oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,

(10) N-(4-[[2-((4-(Dimetilamino)piperidin-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il)oxi]-2-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,

(11) N-(4-[[2-((4-(Azetidín-1-il)metil)piperidin-1-il)carbonil]amino]piridin-4-il)oxi]-2-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,



- (12) N-(4-Fluorofenil)-N'-(2-fluoro-4-[[2-((4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]fenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (13) N-(4-[[2-(((3S)-3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]-2-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 5 (14) N-(4-[[2-(((3R)-3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]-2-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (15) N-(2-Fluoro-4-[[2-([metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]fenil)-N'-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 10 (16) N-(2-Fluoro-4-[[2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]phcnyl)-N'-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (17) N-[4-({2-(((3-Dimetilamino)azetidid-1-il)piperidin-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]-2-fluorofenil]-N'-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (18) N-(4-[[2-(((1-Etilpiperidin-4-il)(metil)amino]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]-2-fluorofenil)-N'-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 15 (19) N-[4-({2-((Azetidid-1-ilcarbonil)amino]piridin-4-il]oxi)-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (20) N-(4-Fluorofenil)-N'-[2-fluoro-4-({2-((pirrolidin-1-ilcarbonil)amino]piridin-4-il]oxi)fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 20 (21) N-{2-Fluoro-4-[[2-(((3-idroxi)azetidid-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (22) N-[4-({2-((1,3'-Biazetidid-1'-ilcarbonil)amino]piridin-4-il]oxi)-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (23) N-(2-Fluoro-4-[[2-(((3-(idroximetil)azetidid-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 25 (24) N-(4-[[2-(((3-(Dimetilamino)azetidid-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il]oxi)-2-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (25) N-[4-({2-(((3-(Dimetilamino)metil)azetidid-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il]oxi)-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 30 (26) N-{2-Fluoro-4-[[2-(((4-idroxi)piperidin-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (27) N-(2-Fluoro-4-[[2-((4-(idroximetil)piperidin-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (28) N-(2-Fluoro-4-[[2-(((3R)-3-idroxi)pirrolidin-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 35 (29) N-(2-Fluoro-4-[[2-(((3S)-3-idroxi)pirrolidin-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (30) N-[4-({2-((Azetidid-1-ilcarbonil)amino]piridin-4-il]oxi)-2,5-difluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 40 (31) N-{2,5-Difluoro-4-[[2-(((3-idroxi)azetidid-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (32) N-(2,5-Difluoro-4-[[2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (33) N-[2,5-Difluoro-4-({2-(((3-(dimetilamino)metil)azetidid-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 45 (34) N-(2,5-Difluoro-4-[[2-([metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,

- (35) N-{4-[(2-[[3-(Azetidín-1-ilmetil)azetidín-1-ilcarbonil]amino]piridín-4-il]oxi}-2,5-difluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (36) N-(2,5-Difluoro-4-[[2-[[3-(hidroximetil)azetidín-1-il]carbonil]amino]piridín-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 5 (37) N-(2,5-Difluoro-4-[[4-[[3-(hidroxiazetidín-1-il)carbonil]amino]pirimidín-6-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (38) N-[4-((4-[[3-[(Dimetilamino)metil]azetidín-1-il]carbonil]amino]pirimidín-6-il]oxi)-2,5-difluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 10 (39) N-(2,5-Difluoro-4-[[4-[[3-(hidroximetil)azetidín-1-il]carbonil]amino]pirimidín-6-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (40) N-(2,5-Difluoro-4-[[4-[[[metil(1-metilpiperidín-4-il)amino]carbonil]amino]pirimidín-6-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (41) N-(2,5-Difluoro-4-[[4-[[4-(4-metilpiperazín-1-il)piperidín-1-il]carbonil]amino]pirimidín-6-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 15 (42) N-(4-[[2-[[4-(Dimetilamino)piperidín-1-il]carbonil]amino]piridín-4-il]oxi)-2,5-difluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (43) N-{2,5-Difluoro-4-[(2-[[4-metilpiperazín-1-il]carbonil]amino]piridín-4-il]oxi}fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 20 (44) N-(2,5-Difluoro-4-[(2-[[4-hidroxipiperidín-1-il]carbonil]amino]piridín-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (45) N-{4-[[2-[[4-Azetidín-1-ilpiperidín-1-il]carbonil]amino]piridín-4-il]oxi}oxi}-2,5-difluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (46) N-(2,5-Difluoro-4-[[2-[[3-(2-dimetilaminoacetoxi)azetidín-1-il]carbonil]amino]piridín-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 25 (47) N-(2,5-Difluoro-4-[[2-[[3-(3S)-3-hidroxipirrolidín-1-il]carbonil]amino]piridín-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, o
- (48) N-(2,5-Difluoro-4-[[2-[[3-(3R)-3-hidroxipirrolidín-1-il]carbonil]amino]piridín-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida.
- 30 [21] Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según [1], una sal del mismo o un hidrato de los anteriores.
- [22] Un inhibidor frente al receptor del factor de crecimiento de hepatocitos, que comprende un compuesto según [1], una sal del mismo o un hidrato de los anteriores.
- [23] Un inhibidor de la angiogénesis, que comprende un compuesto según [1], una sal del mismo o un hidrato de los anteriores.
- 35 [24] Un agente antitumoral, que comprende un compuesto según [1], una sal del mismo o un hidrato de los anteriores.
- [25] Un agente antitumoral según [23], en el que el tumor es cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer renal, tumor cerebral o cáncer ovárico.
- 40 [26] Un inhibidor frente a la metástasis del cáncer, que comprende un compuesto según [1], una sal del mismo o un hidrato de los anteriores.
- [27] N-[4-((2-[[4-[[3-(Dimetilamino)azetidín-1-il]piperidín-1-il]carbonil]amino]piridín-4-il]oxi)-2-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, una sal de la misma o un hidrato de los anteriores.
- [28] N-(2-Fluoro-4-[[2-[[4-metilpiperazín-1-il]piperidín-1-il]carbonil]amino]piridín-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, una sal de la misma o un hidrato de los anteriores.
- 45 [29] N-(2,5-Difluoro-4-[(2-[[3-(hidroxiazetidín-1-il)carbonil]amino]piridín-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, una sal de la misma o un hidrato de los anteriores.

[30] N-(2,5-Difluoro-4-{{2-({4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il}carbonil)amino}piridin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, una sal de la misma o un hidrato de los anteriores.

[31] N-(2,5-Difluoro-4-{{2-({[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil)amino}piridin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, una sal de la misma o un hidrato de los anteriores.

5 [32] Uso de un compuesto según [1], una sal del mismo o un hidrato de los anteriores para la fabricación de un inhibidor frente al receptor del factor de crecimiento de hepatocitos.

[33] Uso de un compuesto según [1], una sal del mismo o un hidrato para la preparación de un medicamento para inhibir la angiogénesis.

10 [34] Uso de un compuesto según [1], una sal del mismo o un hidrato para la preparación de un medicamento para tratar un tumor.

[35] Uso según [34], en el que el tumor es cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer renal, tumor cerebral o cáncer ovárico.

[36] Uso de un compuesto según [1], una sal del mismo o un hidrato de los anteriores para la preparación de un medicamento para inhibir la metástasis del cáncer.

15 [37] Uso de un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, para la preparación de un medicamento para inhibir la metástasis del cáncer.

[38] Un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, para uso como medicamento.

20 [39] Un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, para uso como un inhibidor frente al receptor del factor de crecimiento de hepatocitos.

[40] Un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, para uso como un inhibidor de la angiogénesis.

[41] Un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, para uso como un agente antitumoral.

25 [42] Un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores para uso según la reivindicación 40, en el que el tumor es cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer renal, tumor cerebral o cáncer ovárico.

[43] Un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, para uso como un inhibidor frente a la metástasis del cáncer.

30 Efecto de la invención

El compuesto según la presente invención tiene actividad inhibitora frente a tirosina cinasa HGFR (Ejemplos 1 y 3 de Ensayos Farmacológicos), y de este modo inhibe la proliferación de células cancerosas humanas provocada por la activación de HGFR (Ejemplo 2 de Ensayos Farmacológicos). El compuesto según la presente invención también inhibe la migración de células cancerosas humanas (Ejemplo 4 de Ensayos Farmacológicos). Además, el compuesto según la presente invención inhibe la proliferación de células endoteliales vasculares vía la señal de HGF-HGFR (Ejemplo 7 de Ensayos Farmacológicos).

40 Se da a conocer que la sobreexpresión de HGFR está implicada en neoplasia de cáncer (sobrecrecimiento, invasión y metástasis potenciada) en cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer pulmonar, cáncer renal, tumor cerebral, cáncer ovárico y cáncer de la sangre (Cancer Research, 54, 5775-5778 (1994); Biochemical and Biophysical Research Communication, 189, 227-232 (1992); Oncogene, 7, 181-185 (1992); Cancer, 82, 1513-1520 (1998); J. Urology, 154, 293-298 (1995); Oncology, 53, 392-397 (1996); Oncogene, 14, 2343-2350 (1999); Cancer Research, 57, 5391-5398 (1997); Pathology Oncology Research, 5, 187-191 (1999); Clinical Cancer Research, 9, 181-187 (2003)).

45 Adicionalmente, se da a conocer que la activación de HGFR en células endoteliales vasculares facilita la angiogénesis tumoral (Advances in Cancer Research, 67, 257-279 (1995)).

Por lo tanto, el compuesto según la presente invención, que tiene excelente actividad inhibitora frente a HGFR, es útil como agente antitumoral, como un inhibidor frente a la angiogénesis o como un inhibidor de la metástasis del cáncer frente a diversos tipos de cánceres, tales como cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer pulmonar, cáncer renal, tumor cerebral y cáncer ovárico.

50 Mejor modo para llevar a cabo la invención

Se definirán los símbolos y términos como se usan aquí, y la presente invención se describirá con detalle más abajo.

Varias de las fórmulas estructurales para los compuestos a lo largo de la presente memoria descriptiva representan sólo una forma isomérica por conveniencia, pero la invención engloba todos y cada uno de los isómeros geométricos así como los isómeros ópticos basados en carbonos asimétricos, estereoisómeros y tautómeros, y mezclas de esos isómeros, que están implicados por las estructuras de los compuestos, sin estar limitados a ninguna de las fórmulas mostradas por conveniencia. Por lo tanto, los compuestos de la invención incluyen todos aquellos que tienen carbonos asimétricos en ellos y que existen en forma ópticamente activa o racémica, sin restricciones particulares en la invención. Tampoco hay restricciones cuando existen formas cristalinas polimórficas de los mismos, y los compuestos pueden estar en una forma cristalina o una mezcla de diferentes formas cristalinas, mientras que también se incluyen anhidratos e hidratos de los compuestos de la invención.

La "sal" incluye una sal de un ácido inorgánico, una sal de un ácido orgánico, una sal de una base inorgánica, una sal de una base orgánica y una sal de un aminoácido ácido o básico, y entre ellos es preferible una sal farmacológicamente aceptable.

La sal preferible de un ácido inorgánico incluye, por ejemplo, una sal de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. La sal preferible de un ácido orgánico incluye, por ejemplo, una sal de ácido acético, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido esteárico, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, y ácido p-toluenosulfónico.

La sal preferible de una base inorgánica incluye, por ejemplo, una sal de metal alcalino, tal como sal sódica y sal potásica, una sal de metal alcalino-térreo, tal como sal cálcica y sal magnésica, sal de aluminio, y sal de amonio. La sal preferible de una base orgánica incluye, por ejemplo, una sal de dietilamina, dietanolamina, meglumina, y N,N-dibenciletilendiamina.

La sal preferible de un aminoácido ácido incluye, por ejemplo, una sal de ácido aspártico y ácido glutámico. La sal preferible de un aminoácido básico incluye, por ejemplo, una sal de arginina, lisina y ornitina.

El "halógeno" representa flúor, cloro, bromo o yodo.

El "alquilo de C<sub>1-6</sub>" representa un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene un número de carbonos de 1 a 6, e incluye, como ejemplo específico, metilo, etilo, 1-propilo (n-propilo), 2-propilo (i-propilo), 2-metil-1-propilo (i-butilo), 2-metil-2-propilo (t-butilo), 1-butilo (n-butilo), 2-butilo (s-butilo), 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, 3,3-dimetil-2-butilo, y 2,3-dimetil-2-butilo.

El "alqueno de C<sub>2-6</sub>" representa un alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene un doble enlace y un número de carbonos de 2 a 6, e incluye, como ejemplo específico, etenilo (vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, pentenilo, y hexenilo.

El "alqueno de C<sub>3-6</sub>" representa un alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene un doble enlace y un número de carbonos de 3 a 6, e incluye, como ejemplo específico, 2-propenilo (alilo), 2-butenilo, 3-butenilo, pentenilo, y hexenilo.

El "alquino de C<sub>2-6</sub>" representa un alquino de cadena lineal o ramificada que tiene un triple enlace y un número de carbonos de 2 a 6, e incluye, como ejemplo específico, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, pentinilo, y hexinilo.

El "alquino de C<sub>3-6</sub>" representa un alquino de cadena lineal o ramificada que tiene un triple enlace y un número de carbonos de 3 a 6, e incluye, como ejemplo específico, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, pentinilo, y hexinilo.

El "alqueno de C<sub>1-6</sub>" representa un grupo divalente derivado eliminando adicionalmente un hidrógeno cualquiera del "alquilo de C<sub>1-6</sub>" definido anteriormente, e incluye, como ejemplo específico, metileno, 1,2-etileno, 1,1-etileno, 1,3-propileno, tetrametileno, pentametileno, y hexametileno.

El "cicloalquilo de C<sub>3-10</sub>" representa un grupo hidrocarbonado alifático saturado mono- o dicíclico que tiene un número de carbonos de 3 a 10, e incluye, como ejemplo específico, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo, ciclodecilo, biciclo[2.1.0]pentilo, biciclo[3.1.0]hexilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[4.1.0]heptilo, biciclo[2.2.1]heptilo (norbornilo), biciclo[3.3.0]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[4.3.0]nonilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[4.4.0]decilo (decalilo), y biciclo[3.3.2]decilo.

El "arilo de C<sub>6-10</sub>" representa un grupo anular hidrocarbonado aromático que tiene un número de carbonos de 6 a 10, e incluye, como ejemplo específico, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indenilo, azuleno, y heptalenilo.

El "heteroátomo" representa nitrógeno, oxígeno, o azufre.

El “heteroarilo de 5 a 10 miembros” representa un grupo anular aromático que tiene 5 a 10 átomos formando el anillo y que contiene 1 a 5 heteroátomos, e incluye, como ejemplo específico, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, furazanilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, purinilo, pteridinilo, quinolilo, isoquinolilo, naftilidinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, imidazopiridilo, imidazotiazolilo, imidazoxazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, pirrolopiridilo, tienopiridilo, furopiridilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, piridopirimidinilo, benzofurilo, benzotienilo, y tienofurilo.

Ejemplos preferibles del “heteroarilo de 5 a 10 miembros” incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, y pirimidinilo.

El “grupo heterocíclico no aromático de 3 a 10 miembros” representa

(1) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico o bicíclico

(2) que tiene 3 a 10 átomos en el anillo,

(3) que contiene 1 a 2 heteroátomos entre los átomos del anillo,

(4) que contiene opcionalmente 1 a 2 enlaces dobles en el anillo,

(5) que contiene opcionalmente 1 a 3 carbonilo, sulfinilo, o sulfonilo en el anillo.

Si el grupo contiene nitrógeno en el anillo, dicho nitrógeno puede tener un enlace que no participa en la formación del anillo. El grupo incluye, como ejemplo específico, aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, azocanilo, piperazinilo, diazepanilo, diazocanilo, diazabicyclo[2.2.1]heptilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotiopiranilo, oxazolidinilo, y tiazolidinilo.

Ejemplos preferidos del “grupo heterocíclico no aromático de 3 a 10 miembros” incluyen aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, piperazinilo, diazepanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, tetrahydrofurilo, y tetrahidropiranilo.

El “grupo heterocíclico no aromático de 4 a 10 miembros” representa

(1) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico o bicíclico

(2) que tiene de 4 a 10 átomos en el anillo,

(3) que contiene 1 a 2 heteroátomos entre los átomos del anillo,

(4) que contiene opcionalmente 1 a 2 enlaces dobles en el anillo,

(5) que contiene opcionalmente 1 a 3 carbonilo, sulfinilo, o sulfonilo en el anillo.

Si el grupo contiene nitrógeno en el anillo, el nitrógeno puede tener un enlace que no participa en la formación del anillo. El grupo incluye, como ejemplo específico, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, azocanilo, piperazinilo, diazepanilo, diazocanilo, diazabicyclo[2.2.1]heptilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, oxetanilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotiopiranilo, oxazolidinilo, y tiazolidinilo.

Ejemplos preferidos del “grupo heterocíclico no aromático de 4 a 10 miembros” incluyen azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, piperazinilo, diazepanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, tetrahydrofurilo, y tetrahidropiranilo.

El “cicloalquil C<sub>3-10</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>” representa un grupo obtenido mediante la sustitución de cualquier hidrógeno del “alquilo de C<sub>1-6</sub>” antes definido por el “cicloalquilo de C<sub>3-10</sub>” antes definido, e incluye, como ejemplo específico, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclooctilmetilo, ciclononilmetilo, ciclodecilmetilo, bicyclo[2.2.1]heptilmetilo (norbornilmetilo), y bicyclo[4.4.0]decilmetilo (decarilmetilo).

El “aril C<sub>6-10</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>” representa a grupo obtenido mediante la sustitución de cualquier hidrógeno del “alquilo de C<sub>1-6</sub>” antes definido por el “arilo de C<sub>6-10</sub>” antes definido, e incluye, como ejemplo específico, bencilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, fenetilo, 1-naftiletilo, y 2-naftiletilo.

El “heteroarilo de 5 a 10 miembros-alquilo de C<sub>1-6</sub>” representa un grupo obtenido mediante la sustitución de cualquier hidrógeno del “alquilo de C<sub>1-6</sub>” antes definido por el “heteroarilo de 5 a 10 miembros” antes definido, e incluye, como ejemplo específico, furilmetilo, tienilmetilo, pirrolilmetilo, imidazolilmetilo, triazolilmetilo, tetrazolilmetilo, tiazolilmetilo, pirazolilmetilo, oxazolilmetilo, isoxazolilmetilo, isotiazolilmetilo, furazanilmetilo, tiadiazolilmetilo, oxadiazolilmetilo, piridilmetilo, pirazinilmetilo, piridazinilmetilo, pirimidinilmetilo, triazinilmetilo, furiletilo, tieniletilo, pirrolietilo,

imidazoliletilo, triazoliletilo, tetrazoliletilo, tiazoliletilo, pirazoliletilo, oxazoliletilo, isoxazoliletilo, isotiazoliletilo, furazaniletilo, tiadiazoliletilo, oxadiazoliletilo, piridiletilo, piraziniletilo, piridaziniletilo, pirimidiniletilo, y triaziniletilo.

5 Ejemplos preferidos del “heteroarilo de 5 a 10 miembros-alquilo de C<sub>1-6</sub>” incluyen furilmetilo, tienilmetilo, pirrolilmetilo, imidazolilmetilo, tiazolilmetilo, pirazolilmetilo, oxazolilmetilo, isoxazolilmetilo, isotiazolilmetilo, piridilmetilo, pirimidinilmetilo, furiletilo, tieniletilo, pirroletilo, imidazoletilo, tiazoletilo, pirazoletilo, oxazoletilo, isoxazoletilo, isotiazoletilo, piridiletilo, y pirimidiniletilo.

10 El “heterocíclico no aromático de 3 a 10 miembros-alquilo de C<sub>1-6</sub>” representa un grupo obtenido mediante la sustitución de cualquier hidrógeno del “alquilo de C<sub>1-6</sub>” antes definido por el “grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros” antes definido, e incluye, como ejemplo específico, aziridinilmetilo, azetidililmetilo, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, azepanilmetilo, azocanilmetilo, piperazinilmetilo, diazepanilmetilo, diazocanilmetilo, morfolinilmetilo, tiomorfolinilmetilo, 1,1-dioxotiomorfolinilmetilo, oxiranilmetilo, oxetanilmetilo, tetrahidrofurilmetilo, tetrahidropiranilmetilo, dioxanilmetilo, tetrahidrotienilmetilo, tetrahidrotiopiranilmetilo, oxazolidinilmetilo, tiazolidinilmetilo, aziridiniletilo, azetidiniletilo, pirrolidiniletilo, piperidiniletilo, azepaniletilo, azocaniletilo, piperaziniletilo, diazepaniletilo, diazocaniletilo, morfoliniletilo, tiomorfoliniletilo, 1,1-dioxotiomorfoliniletilo, oxiraniletilo, oxetaniletilo, tetrahidrofuriletilo, tetrahidropiraniletilo, dioxaniletilo, tetrahidrotieniletilo, tetrahidrotiopiraniletilo, oxazolidiniletilo, y tiazolidiniletilo.

15 Ejemplos preferidos del “heterocíclico no aromático de 3 a 10 miembros-alquilo C<sub>1-6</sub>” incluyen azetidililmetilo, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, azepanilmetilo, piperazinilmetilo, diazepanilmetilo, morfolinilmetilo, tiomorfolinilmetilo, tetrahidrofurilmetilo, azetidiletilo, pirrolidiniletilo, piperidiniletilo, azepaniletilo, piperaziniletilo, diazepaniletilo, morfoliniletilo, tiomorfoliniletilo, y tetrahidrofuriletilo.

20 El “alcoxi de C<sub>1-6</sub>” representa un grupo obtenido mediante la adición de oxígeno al extremo del “alquilo de C<sub>1-6</sub>” antes definido, e incluye, como ejemplo específico, metoxi, etoxi, 1-propoxi (n-propoxi), 2-propoxi (i-propoxi), 2-metil-1-propoxi (i-butoxi), 2-metil-2-propoxi (t-butoxi), 1-butoxi (n-butoxi), 2-butoxi (s-butoxi), 1-pentiloxi, 2-pentiloxi, 3-pentiloxi, 2-metil-1-butoxi, 3-metil-1-butoxi, 2-metil-2-butoxi, 3-metil-2-butoxi, 2,2-dimetil-1-propoxi, 1-hexiloxi, 2-hexiloxi, 3-hexiloxi, 2-metil-1-pentiloxi, 3-metil-1-pentiloxi, 4-metil-1-pentiloxi, 2-metil-2-pentiloxi, 3-metil-2-pentiloxi, 4-metil-2-pentiloxi, 2-metil-3-pentiloxi, 3-metil-3-pentiloxi, 2,3-dimetil-1-butoxi, 3,3-dimetil-1-butoxi, 2,2-dimetil-1-butoxi, 2-etil-1-butoxi, 3,3-dimetil-2-butoxi, y 2,3-dimetil-2-butoxi.

25 El “alquiltio de C<sub>1-6</sub>” representa un grupo obtenido por la adición de azufre al extremo del “alquilo de C<sub>1-6</sub>” antes definido, e incluye, como ejemplo específico, metiltio, etiltio, 1-propiltio (n-propiltio), 2-propiltio (i-propiltio), 2-metil-1-propiltio (i-butiltio), 2-metil-2-propiltio (t-butiltio), 1-butiltio (n-butiltio), 2-butiltio (s-butiltio), 1-pentiltio, 2-pentiltio, 3-pentiltio, 2-metil-1-butiltio, 3-metil-1-butiltio, 2-metil-2-butiltio, 3-metil-2-butiltio, 2,2-dimetil-1-propiltio, 1-hexiltio, 2-hexiltio, 3-hexiltio, 2-metil-1-pentiltio, 3-metil-1-pentiltio, 4-metil-1-pentiltio, 2-metil-2-pentiltio, 3-metil-2-pentiltio, 4-metil-2-pentiltio, 2-metil-3-pentiltio, 3-metil-3-pentiltio, 2,3-dimetil-1-butiltio, 3,3-dimetil-1-butiltio, 2,2-dimetil-1-butiltio, 2-etil-1-butiltio, 3,3-dimetil-2-butiltio, y 2,3-dimetil-2-butiltio.

30 El “alquenil C<sub>3-6</sub>-oxi” representa un grupo obtenido por la adición de oxígeno al extremo del “alqueno de C<sub>3-6</sub>” antes definido, e incluye, como ejemplo específico, 2-propeniloxi (aliloxi), 2-buteniloxi, 3-buteniloxi, penteniloxi, y hexeniloxi.

35 El “alqueniltio de C<sub>3-6</sub>” representa un grupo obtenido por la adición de azufre al extremo del “alqueno de C<sub>3-6</sub>” antes definido, e incluye, como ejemplo específico, 2-propeniltio (aliltio), 2-buteniltio, 3-buteniltio, penteniltio, y hexeniltio.

40 El “alquinil C<sub>3-6</sub>-oxi” representa un grupo obtenido por la adición de oxígeno al extremo del “alquino de C<sub>3-6</sub>” antes definido, e incluye, como ejemplo específico, 2-propiniloxi, 2-butiniloxi, 3-butiniloxi, pentiniloxi, y hexiniloxi.

El “alquiniltio de C<sub>3-6</sub>” representa un grupo obtenido por la adición de azufre al extremo del “alquino de C<sub>3-6</sub>” antes definido, e incluye, como ejemplo específico, 2-propiniltio, 2-butiniltio, 3-butiniltio, pentiniltio, y hexiniltio.

45 El “cicloalcoxi de C<sub>3-10</sub>” representa un grupo obtenido por la adición de oxígeno al extremo del “cicloalquilo de C<sub>3-10</sub>” antes definido, e incluye, como ejemplo específico, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, y ciclooctiloxi.

El “cicloalquiltio de C<sub>3-10</sub>” representa un grupo obtenido por la adición de azufre al extremo del “cicloalquilo de C<sub>3-10</sub>” antes definido, e incluye, como ejemplo específico, ciclopropiltio, ciclobutiltio, ciclopentiltio, ciclohexiltio, cicloheptiltio, y ciclooctiltio.

50 El “aril C<sub>6-10</sub>-oxi” representa un grupo obtenido por la adición de oxígeno al extremo del “arilo de C<sub>6-10</sub>” antes definido, e incluye, como ejemplo específico, fenoxi, 1-naftoxi, 2-naftoxi, indeniloxi, azuleniloxi, y heptaleniloxi.

El “ariltio de C<sub>6-10</sub>” representa un grupo obtenido por la adición de azufre al extremo del “arilo de C<sub>6-10</sub>” antes definido, e incluye, como ejemplo específico, feniltio, 1-naftiltio, 2-naftiltio, indeniltio, azuleniltio, y heptaleniltio.

El “heteroariloxi de 5 a 10 miembros” representa un grupo obtenido por la adición de oxígeno al extremo del “heteroarilo de 5 a 10 miembros” antes definido, e incluye, como ejemplo específico, furiloxi, tieniloxi, pirroliloxi, imidazoliloxi, triazoliloxi, tiazoliloxi, pirazoliloxi, oxazoliloxi, isoxazoliloxi, isotiazoliloxi, furazaniloxi, tiadiazoliloxi, oxadiazoliloxi, piridiloxi, piraziniloxi, piridaziniloxi, pirimidiniloxi, y triaziniloxi.

5 El “heteroariltio de 5 a 10 miembros” representa un grupo obtenido por la adición de azufre al extremo del “heteroarilo de 5 a 10 miembros” antes definido, e incluye, como ejemplo específico, furiltio, tieniltio, pirroliltio, imidazoliltio, triazoliltio, tiazoliltio, pirazoliltio, oxazoliltio, isoxazoliltio, isotiazoliltio, furazaniltio, tiadiazoliltio, oxadiazoliltio, piridiltio, piraziniltio, piridaziniltio, pirimidiniltio, y triaziniltio.

10 El “grupo heterocíclico no aromático de 4 a 10 miembros” representa un grupo obtenido por la adición de oxígeno al extremo del “grupo heterocíclico no aromático de 4 a 10 miembros” antes definido, e incluye, como ejemplo específico, azetidiloxi, pirrolidiniloxi, piperidiniloxi, azepaniloxi, azocaniloxi, piperaziniloxi, diazepaniloxi, diazocaniloxi, morfoliniloxi, tiomorfoliniloxi, 1,1-dioxotiomorfoliniloxi, oxetaniloxi, tetrahidrofuriloxi, tetrahidropiraniloxi, tetrahidrotieniloxi, y tetrahidrotiopiraniloxi.

15 El “grupo tio heterocíclico no aromático de 4 a 10 miembros” representa un grupo obtenido por la adición de azufre al extremo del “grupo heterocíclico no aromático de 4 a 10 miembros” antes definido, e incluye, como ejemplo específico, azetidiltio, pirrolidiniltio, piperidiniltio, azepaniltio, azocaniltio, piperaziniltio, diazepaniltio, diazocaniltio, oxetaniltio, tetrahidrofuriltio, tetrahidropiraniltio, tetrahidrotieniltio, y tetrahidrotiopiraniltio.

20 El “mono-alquil C<sub>1-6</sub>-amino” representa un grupo obtenido mediante la sustitución de un hidrógeno de amino por el “alquilo de C<sub>1-6</sub>” antes definido, e incluye, como ejemplo específico, metilamino, etilamino, 1-propilamino (n-propilamino), 2-propilamino (i-propilamino), 2-metil-1-propilamino (i-butilamino), 2-metil-2-propilamino (t-butilamino), 1-butilamino (n-butilamino), 2-butilamino (s-butilamino), 1-pentilamino, 2-pentilamino, 3-pentilamino, 2-metil-1-butilamino, 3-metil-1-butilamino, 2-metil-2-butilamino, 3-metil-2-butilamino, 2,2-dimetil-1-propilamino, 1-hexilamino, 2-hexilamino, 3-hexilamino, 2-metil-1-pentilamino, 3-metil-1-pentilamino, 4-metil-1-pentilamino, 2-metil-2-pentilamino, 3-metil-2-pentilamino, 4-metil-2-pentilamino, 2-metil-3-pentilamino, 3-metil-3-pentilamino, 2,3-dimetil-1-butilamino, 3,3-dimetil-1-butilamino, 2,2-dimetil-1-butilamino, 2-etil-1-butilamino, 3,3-dimetil-2-butilamino, y 2,3-dimetil-2-butilamino.

25 El “mono-cicloalquil C<sub>3-10</sub>-amino” representa un grupo obtenido mediante la sustitución de un hidrógeno de amino por el “cicloalquilo de C<sub>3-10</sub>” antes definido, e incluye, como ejemplo específico, ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino, cicloheptilamino, y ciclooctilamino.

30 El “mono-aril C<sub>6-10</sub>-amino” representa un grupo obtenido mediante la sustitución de un hidrógeno de amino por el “arilo de C<sub>6-10</sub>” antes definido, e incluye, como ejemplo específico, fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino, indenilamino, azulenilamino, y heptalenilamino.

35 El “mono-heteroarilamino de 5 a 10 miembros” representa un grupo obtenido mediante la sustitución de un hidrógeno de amino por el “heteroarilo de 5 a 10 miembros” antes definido, e incluye, como ejemplo específico, furilamino, tienilamino, pirrolilamino, imidazolilamino, triazolilamino, tiazolilamino, pirazolilamino, oxazolilamino, isoxazolilamino, isotiazolilamino, furazanilamino, tiadiazolilamino, oxadiazolilamino, piridilamino, pirazinilamino, piridazinilamino, pirimidinilamino, y triazinilamino.

40 Ejemplos preferidos del “mono-heteroarilamino de 5 a 10 miembros” incluyen furilamino, tienilamino, pirrolilamino, imidazolilamino, tiazolilamino, pirazolilamino, oxazolilamino, isoxazolilamino, isotiazolilamino, piridilamino, y pirimidinilamino.

45 El “mono-amino heterocíclico no aromático de 4 a 10 miembros” representa un grupo obtenido mediante la sustitución de un hidrógeno de amino por el “grupo heterocíclico no aromático de 4 a 10 miembros” antes definido, e incluye, como ejemplo específico, azetidilamino, pirrolidinilamino, piperidinilamino, azepanilamino, azocanilamino, piperazinilamino, diazepanilamino, diazocanilamino, morfolinilamino, tiomorfolinilamino, 1,1-dioxotiomorfolinilamino, oxetanilamino, tetrahidrofurilamino, tetrahidropiranilamino, tetrahidrotienilamino, y tetrahidrotiopiranilamino.

Ejemplos preferidos del “mono-amino heterocíclico de 4 a 10 miembros” incluyen pirrolidinilamino, piperidinilamino, azepanilamino, piperazinilamino, diazepanilamino, morfolinilamino, tiomorfolinilamino, y tetrahidrofurilamino.

50 El “di-alquil C<sub>1-6</sub>-amino” representa un grupo obtenido mediante la sustitución de dos hidrógenos de amino por los mismos grupos o grupos diferentes del “alquilo de C<sub>1-6</sub>” antes definido, e incluye, como ejemplo específico, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N,N-di-n-propilamino, N,N-di-i-propilamino, N,N-di-n-butilamino, N,N-di-i-butilamino, N,N-di-s-butilamino, N,N-di-t-butilamino, N-etil-N-metilamino, N-n-propil-N-metilamino, N-i-propil-N-metilamino, N-n-butil-N-metilamino, N-i-butil-N-metilamino, N-s-butil-N-metilamino, y N-t-butil-N-metilamino.

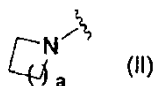
Cada uno de los sustituyentes en el compuesto de la presente invención representados por la fórmula (I) anterior se describirá más abajo.

55 (Significado de R<sup>1</sup>)

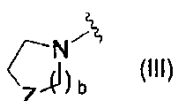
$R^1$  representa un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 10 miembros en el que el grupo está limitado a un grupo que tiene nitrógeno como átomo constituyente del anillo y el nitrógeno que tiene una mano enlazante, o un grupo representado por la fórmula  $-NR^{11a}R^{11b}$ , en la que  $R^{11a}$  y  $R^{11b}$  pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{3-6}$ , alquinilo de  $C_{3-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-10}$ , arilo de  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5 a 10 miembros o un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 10 miembros, y  $R^{11a}$  y  $R^{11b}$  pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A o del Grupo de Sustituyentes B.

$R^1$  puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A o del Grupo de Sustituyentes B.

Ejemplos preferidos de  $R^1$  incluyen un grupo representado por la fórmula (II):

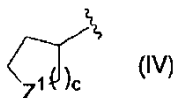


en la que a representa un número entero de 1 a 4; un grupo representado por la fórmula (III):



en la que b representa un número entero de 1 a 3, y Z representa oxígeno, azufre, carbonilo, sulfonilo, o un grupo representado por la fórmula  $-NR^Z$ , en la que  $R^Z$  representa hidrógeno o alquilo de  $C_{1-6}$ , y los grupos representados por las fórmula (II) o (III) pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A o del Grupo de Sustituyentes B; o

un grupo representado por la fórmula  $-NR^{11c}R^{11d}$ , en la que  $R^{11c}$  representa hidrógeno o alquilo de  $C_{1-6}$ , y  $R^{11d}$  representa alquilo de  $C_{1-6}$  o un grupo representado por la fórmula (IV):



en la que c representa un número entero de 1 a 3, y  $Z^1$  representa oxígeno, azufre, carbonilo, sulfonilo o un grupo representado por la fórmula  $-NR^{Z^1}$ , en la que  $R^{Z^1}$  representa hidrógeno o alquilo de  $C_{1-6}$ , y  $R^{11d}$  puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A o del Grupo de Sustituyentes B.

Ejemplos más preferidos de  $R^1$  incluyen azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, azepán-1-ilo, piperazín-1-ilo, diazepán-1-ilo, morfolín-4-ilo, tiomorfolín-4-ilo, 1,1-dioxotiomorfolín-4-ilo, o un grupo representado por la fórmula  $-NR^{11e}R^{11f}$ , en la que  $R^{11e}$  representa hidrógeno o alquilo de  $C_{1-6}$ ,  $R^{11f}$  representa alquilo de  $C_{1-6}$ , pirrolidín-3-ilo, piperidín-3-ilo, piperidín-4-ilo o tetrahidropirán-4-ilo, y  $R^{11f}$  puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes D, y cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes D.

Ejemplos aún más preferidos de  $R^1$  incluyen azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, piperazín-1-ilo, diazepán-1-ilo, morfolín-4-ilo, y cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes E, o un grupo representado por la fórmula  $-NR^{11g}R^{11h}$ , en la que  $R^{11g}$  representa hidrógeno o metilo,  $R^{11h}$  representa n-propilo, n-butilo, pirrolidín-3-ilo, piperidín-3-ilo, piperidín-4-ilo o tetrahidropirán-4-ilo, y  $R^{11h}$  puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes F.

Ejemplos especialmente preferidos de  $R^1$  incluyen azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo o piperazín-1-ilo, en los que azetidín-1-ilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes G, y pirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo y piperazín-1-ilo están sustituidos con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes G, o un grupo representado por la fórmula  $N(CH_3)R^{11i}$ , en la que  $R^{11i}$  representa n-propilo, n-butilo, pirrolidín-3-ilo o piperidín-4-ilo, y  $R^{11i}$  está sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes H.

Ejemplos más preferidos de  $R^1$  incluyen azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo o piperazín-1-ilo, en los que azetidín-1-ilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes G-1, y pirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo y piperazín-1-ilo están sustituidos con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes G-1, o azetidín-1-ilo que tiene dimetilamino, pirrolidín-1-ilo que tiene dimetilamino, o piperidín-1-ilo que tiene dimetilamino, un grupo representado por la fórmula  $N(CH_3)R^{11j}$ , en la que  $R^{11j}$  representa 1-metilpiperidín-4-ilo o 1-etilpiperidín-4-ilo, azetidín-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes G-2, pirrolidín-1-ilo sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes G-2, piperidín-1-ilo sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes G-2 o un grupo representado por la fórmula  $-N(CH_3)R^{11k}$ , en la que  $R^{11k}$  representa 3-(dimetilamino)propilo o 1-[2-(dimetilamino)etil]piperidín-4-ilo.



Ejemplos más preferidos de R<sup>1</sup> incluyen también [2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-ilo, 4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-ilo, 4-[(dimetilamino)metil]piperidin-1-ilo, 4-azetidín-1-ilpiperidin-1-ilo, 4-[3-(dimetilamino)azetidín-1-il]piperidin-1-ilo, 4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-ilo, 4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-ilo, 4-(1-metilazetidín-3-il)piperazin-1-ilo, 4-(dimetilamino)piperidin-1-ilo, 4-(azetidín-1-ilmetil)piperidin-1-ilo, 4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-ilo, (3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilo, (3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 3-hidroxiacetidín-1-ilo, 1,3'-biazetidín-1'-ilo, 3-(hidroximetil)azetidín-1-ilo, 3-(dimetilamino)azetidín-1-ilo, 3-[(dimetilamino)metil]azetidín-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 4-(hidroximetil)piperidin-1-ilo, (3R)-3-hidroxipirrolidin-1-ilo, (3S)-3-hidroxipirrolidin-1-ilo, 3-(azetidín-1-ilmetil)azetidín-1-ilo, 3-(2-dimetilaminoacetoxi)azetidín-1-ilo, metil(1-metilpiperidin-4-il)amino, (1-etilpiperidin-4-il)(metil)amino, [3-(dimetilamino)propil](metil)amino o {1-[2-(dimetilamino)etil]piperidin-4-il}(metil)amino.

(Significado del Grupo de Sustituyentes A)

El Grupo de Sustituyentes A representa un grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano y oxo.

(Significado del Grupo de Sustituyentes B)

El Grupo de Sustituyentes B representa un grupo que consiste en alquilo de C<sub>1-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub>, alquino de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-10</sub>, arilo de C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros, un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 10 miembros, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alquenoil C<sub>3-6</sub>-oxi, alquinoil C<sub>3-6</sub>-oxi, cicloalcoxi de C<sub>3-10</sub>, aril C<sub>6-10</sub>-oxi, heteroariloxi de 5 a 10 miembros, heterocíclicoxi no aromático de 4 a 10 miembros, alquiltio de C<sub>1-6</sub>, alquenoiltio de C<sub>3-6</sub>, alquinoiltio de C<sub>3-6</sub>, cicloalquiltio de C<sub>3-10</sub>, ariltio de C<sub>6-10</sub>, heteroariltio de 5 a 10 miembros, tio heterocíclico no aromático de 4 a 10 miembros y un grupo representado por la fórmula -T<sup>1</sup>-T<sup>2</sup>-T<sup>3</sup>, en la que T<sup>1</sup> representa un enlace directo o alqueno de C<sub>1-6</sub>, T<sup>2</sup> representa carbonilo, sulfonilo, un grupo representado por la fórmula -C(=O)-O-, un grupo representado por la fórmula -O-C(=O)-, un grupo representado por la fórmula -SO<sub>2</sub>-O-, un grupo representado por la fórmula -O-SO<sub>2</sub>-, un grupo representado por la fórmula -NR<sup>T1</sup>-, un grupo representado por la fórmula -C(=O)-NR<sup>T1</sup>-, un grupo representado por la fórmula -NR<sup>T1</sup>-C(=O)-, un grupo representado por la fórmula -SO<sub>2</sub>-NR<sup>T1</sup>- o un grupo representado por la fórmula -NR<sup>T1</sup>-SO<sub>2</sub>-, T<sup>3</sup> representa hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alqueno de C<sub>3-6</sub>, alquino de C<sub>3-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-10</sub>, arilo de C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros o un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 10 miembros, y R<sup>T1</sup> representa hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>.

Cada grupo incluido en el Grupo de Sustituyentes B puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes C.

(Significado del Grupo de Sustituyentes C)

El Grupo de Sustituyentes C representa un grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, oxo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub>, alquino de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-10</sub>, arilo de C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros, un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 10 miembros, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alquiltio de C<sub>1-6</sub>, mono-alquil C<sub>1-6</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-6</sub>-amino.

(Significado del Grupo de Sustituyentes D)

El Grupo de Sustituyentes D representa un grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, formilo, oxo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-10</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, amino, mono-alquil C<sub>1-6</sub>-amino, di-alquil C<sub>1-6</sub>-amino, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, diazepamilo y un grupo representado por -T<sup>4</sup>-T<sup>5</sup>, en la que T<sup>4</sup> representa carbonilo o sulfonilo, y T<sup>5</sup> representa alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-10</sub>, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, amino, mono-alquil C<sub>1-6</sub>-amino o di-alquil C<sub>1-6</sub>-amino.

Cada grupo incluido en el Grupo de Sustituyentes D puede estar sustituido con hidroxilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, di-alquil C<sub>1-6</sub>-amino, azetidínilo o pirrolidinilo.

(Significado del Grupo de Sustituyentes E)

El Grupo de Sustituyentes E representa un grupo que consiste en metilo, etilo, dimetilamino, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo.

Cada grupo incluido en el Grupo de Sustituyentes E puede estar sustituido con hidroxilo, metilo, dimetilamino, azetidínilo, pirrolidinilo o piperidinilo.

(Significado del Grupo de Sustituyentes F)

El Grupo de Sustituyentes F representa un grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, acetilo, dimetilamino, dietilamino, azetidínilo, pirrolidinilo y piperazinilo.

Cada grupo incluido en el Grupo de Sustituyentes F puede estar sustituido con metilo o dimetilamino.

(Significado del Grupo de Sustituyentes G)

El Grupo de Sustituyentes G representa un grupo que consiste en dimetilamino, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, azetidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo y piperidin-1-ilmetilo.

Cada grupo incluido en el Grupo de Sustituyentes G puede estar sustituido con metilo o dimetilamino.

(Significado del Grupo de Sustituyentes G-1)

5 El Grupo de Sustituyentes G-1 representa un grupo que consiste en azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, azetidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo y piperidin-1-ilmetilo.

Cada grupo incluido en el Grupo de Sustituyentes G-1 puede estar sustituido con metilo o dimetilamino.

(Significado del Grupo de Sustituyentes G-2)

10 El Grupo de Sustituyentes G-2 representa un grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, hidroximetilo y dimetilaminoacetoxi.

(Significado del Grupo de Sustituyentes H)

El Grupo de Sustituyentes H representa un grupo que consiste en dimetilamino, dietilamino, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo y 1-metilazetidin-3-ilo.

(Significado de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>)

15 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan hidrógeno.

(Significado de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>)

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, amino, mono-alquil C<sub>1-6</sub>-amino, di-alquil C<sub>1-6</sub>-amino o un grupo representado por la fórmula -CO-R<sup>12</sup>, en la que R<sup>12</sup> representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, amino, mono-alquil C<sub>1-6</sub>-amino o di-alquil C<sub>1-6</sub>-amino.

20

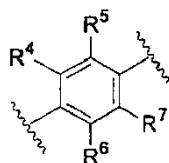
Ejemplos preferidos de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> incluyen hidrógeno, halógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub> y trifluorometilo.

Ejemplos más preferidos de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> incluyen hidrógeno, halógeno y alquilo de C<sub>1-6</sub>.

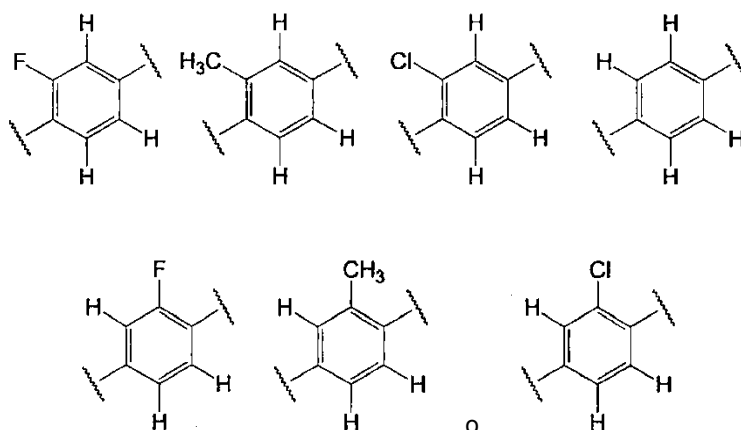
Ejemplos aún más preferidos de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> incluyen hidrógeno, flúor, cloro y metilo.

25 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> pueden ser, en cualquiera de los siguientes casos: (1) todos ellos representan hidrógeno, (2) todos ellos representan unos sustituyentes distintos de hidrógeno, y (3) algunos de ellos representan hidrógeno y otros representan sustituyentes distintos de hidrógeno. Preferiblemente, 2 a 4 de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan hidrógeno.

Ejemplos preferidos para un grupo representado por la fórmula:

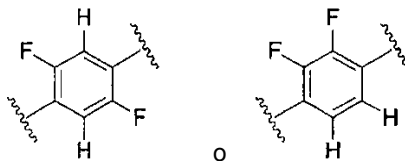


incluyen grupos representados por las fórmulas:



30

o un grupo representado por la fórmula:



(Significado de R<sup>8</sup>)

R<sup>8</sup> representa hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>.

5 Ejemplos preferidos de R<sup>8</sup> incluyen hidrógeno.

(Significado de R<sup>9</sup>)

R<sup>9</sup> representa un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 10 miembros en el que el grupo está limitado a un grupo que tiene nitrógeno como átomo constituyente del anillo y el nitrógeno tiene una mano enlazante, o un grupo representado por la fórmula -NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>, en la que R<sup>11a</sup> y R<sup>11b</sup> representan el mismo significado como se describe anteriormente.

10

R<sup>9</sup> puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A o del Grupo de Sustituyentes B.

Ejemplos preferidos de R<sup>9</sup> incluyen mono-alquil C<sub>1-6</sub>-amino, mono-cicloalquil C<sub>3-10</sub>-amino, mono-aril C<sub>6-10</sub>-amino, mono-heteroarilamino de 5 a 10 miembros o mono-amino heterocíclico no aromático de 4 a 10 miembros, en el que R<sup>9</sup> puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A o del Grupo de Sustituyentes B.

15

Ejemplos más preferidos de R<sup>9</sup> incluyen mono-cicloalquil C<sub>3-10</sub>-amino o mono-aril C<sub>6-10</sub>-amino, en los que R<sup>9</sup> puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A o del Grupo de Sustituyentes B.

Ejemplos aún más preferidos de R<sup>9</sup> incluyen mono-cicloalquil C<sub>3-10</sub>-amino o mono-aril C<sub>6-10</sub>-amino, en los que R<sup>9</sup> puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes I.

20

El Grupo de Sustituyentes I representa un grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, ciano, alquilo de C<sub>1-6</sub> y alcoxi de C<sub>1-6</sub>.

Ejemplos especialmente preferidos de R<sup>9</sup> incluyen ciclopentilamino, ciclohexilamino, cicloheptilamino y fenilamino, en los que R<sup>9</sup> puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes I.

25

Ejemplos muy preferidos de R<sup>9</sup> incluyen fenilamino opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes I antes mencionado.

(Significado de n)

n representa un número entero de 1 ó 2.

Ejemplos preferidos de n incluyen 1.

30

(Significado de X)

X representa un grupo representado por la fórmula -C(R<sup>10</sup>)= o nitrógeno, en la que R<sup>10</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub>, alquino de C<sub>2-6</sub> o un grupo representado por la fórmula -CO-R<sup>12</sup>, en la que R<sup>12</sup> representa el mismo significado como se describe anteriormente.

35

Ejemplos preferidos de X incluyen un grupo representado por la fórmula -C(R<sup>10a</sup>)= o nitrógeno, en la que R<sup>10a</sup> representa hidrógeno, halógeno o ciano.

Ejemplos más preferidos de X incluyen un grupo representado por la fórmula -CH= o nitrógeno.

Los compuestos preferidos de la fórmula (I) incluyen un compuesto obtenido seleccionando aspectos respectivos de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, X y n en el compuesto y combinándolos arbitrariamente.

40

Compuestos preferidos de la fórmula (I) incluyen, distintos de los compuestos descritos en los Ejemplos, los compuestos ilustrados a continuación; pero la presente invención no está limitada a los compuestos descritos en los Ejemplos y a los compuestos ilustrados a continuación.

- (1) N-(4-{[2-({(1-etilpiperidin-4-il)(metil)amino]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi}-2-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (2) N-(4-{[2-({(1-etilpiperidin-4-il)(metil)amino]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 5 (3) N-{2-fluoro-4-[(2-({(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (4) N-(4-fluorofenil)-N'-(2-fluoro-4-[(2-({(3-pirrolidin-1-ilazetidin-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]fenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 10 (5) N-{2-fluoro-4-[(2-({(4-metilpiperazin-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (6) N-[4-((2-({(4-[2-(dimetilamino)etil]-1,4-diazepan-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il]oxi)-2-fluorofenil]-N'-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (7) N-(4-{[2-({(3-(dimetilamino)azetidin-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il]oxi}-2-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 15 (8) N-(4-{[2-({(3-(dimetilamino)azetidin-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (9) N-(4-{[2-({(3-(dimetilamino)azetidin-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il]oxi}-2-fluorofenil)-N'-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 20 (10) N-[2-fluoro-4-({2-({[metil[1-(1-metilazetidin-3-il)piperidin-4-il]amino]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi}fenil)-N'-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (11) N-(2-fluoro-4-{{2-({(4-(1-metilazetidin-3-il)piperazin-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il]oxi}fenil)-N'-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (12) N-(4-fluorofenil)-N'-(4-{{2-({(4-(1-metilazetidin-3-il)piperazin-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il]oxi}fenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 25 (13) N-(2-fluoro-4-{{2-({(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (14) N-{2-fluoro-4-[(2-({(4-hidroxi-1,4'-bipiperidin-1'-il)carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]fenil}-N'-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 30 (15) N-(4-{{2-({(1-[3-(dimetilamino)propil]piperidin-4-il)(metil)amino]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi}-2-fluorofenil)-N'-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (16) N-(4-{{2-({(3-azetidin-1-ilpropil)(metil)amino]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi}-2-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (17) N-(2-fluoro-4-{{2-({[metil(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 35 (18) N-(4-{{2-({(3-(dimetilamino)propil)(metil)amino]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi}-2-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (19) N-(2-fluoro-4-{{2-({[metil(4-pirrolidin-1-ilbutilo)amino]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi}fenil)-N'-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 40 (20) N-[2-fluoro-4-{{2-({(morfolin-4-ilcarbonil)amino]piridin-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (21) N-[4-{{2-({(azetidin-1-ilcarbonil)amino]piridin-4-il]oxi}-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (22) N-(2-fluoro-4-{{2-({[metil(3-morfolin-4-ilpropil)amino]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 45 (23) N-[2-fluoro-4-{{2-({[metil[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi}fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,

- (24) N-(4-fluorofenil)-N'-[2-fluoro-4-({2-[(pirrolidin-1-ilcarbonil)amino]piridin-4-il}oxi)fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (25) N-(2-fluoro-4-{{2-[[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil]amino}piridin-4-il}oxi)fenil)-N'-2-tienilciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 5 (26) N-(2-fluoro-4-{{2-[[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil]amino}piridin-4-il}oxi)fenil)-N'-1,3-tiazol-2-ilciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (27) N-(2-fluoro-4-{{2-[[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil]amino}piridin-4-il}oxi)fenil)-N'-(5-metilisoxazol-3-il)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 10 (28) N-(2-fluoro-4-{{2-[[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil]amino}piridin-4-il}oxi)fenil)-N'-(3-metilisoxazol-5-il)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (29) N-{2-fluoro-4-[(2-[[4-idroxi piperidin-1-il]carbonil]amino}piridin-4-il}oxi)fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (30) N-{2-fluoro-4-[(2-[[4-metoxi piperidin-1-il]carbonil]amino}piridin-4-il}oxi)fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 15 (31) N-{2-fluoro-4-[(2-[[3-idroxi azetidin-1-il]carbonil]amino}piridin-4-il}oxi)fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (32) N-{2-fluoro-4-[(2-[[3-metoxi azetidin-1-il]carbonil]amino}piridin-4-il}oxi)fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 20 (33) N-(2-fluoro-4-{{2-[[2-metoxi etil](metil)amino]carbonil]amino}piridin-4-il}oxi)fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (34) N-(2-fluoro-4-{{2-[[4-(3-idroxi azetidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]amino}piridin-4-il}oxi)fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (35) N-(2-fluoro-4-{{2-[[metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]carbonil]amino}piridin-4-il}oxi)fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 25 (36) N-(2-fluoro-4-{{2-[[metil(1-metilpiperidin-3-il)amino]carbonil]amino}piridin-4-il}oxi)fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (37) N-[4-{{2-[[3-(dimetilamino)metil]piperidin-1-il]carbonil]amino}piridin-4-il}oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 30 (38) N-[4-{{2-[[3-(dimetilamino)metil]pirrolidin-1-il]carbonil]amino}piridin-4-il}oxi)-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (39) N-(2-fluoro-4-{{2-[[metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino]carbonil]amino}piridin-4-il}oxi)fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (40) N-{2-fluoro-4-[(2-[[3-idroxi pirrolidin-1-il]carbonil]amino}piridin-4-il}oxi)fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 35 (41) N-{2-fluoro-4-[(2-[[3-metoxi pirrolidin-1-il]carbonil]amino}piridin-4-il}oxi)fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (42) N-{4-[(2-[[3,4-dihidroxi pirrolidin-1-il]carbonil]amino}piridin-4-il}oxi)-2-fluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 40 (43) N-{2-fluoro-4-[(2-[[3-idroxi-4-metoxi pirrolidin-1-il]carbonil]amino}piridin-4-il}oxi)fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (44) N-{4-[(2-[[3,4-dimetoxi pirrolidin-1-il]carbonil]amino}piridin-4-il}oxi)-2-fluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (45) N-{2-fluoro-4-[(2-[[3-idroxi piperidin-1-il]carbonil]amino}piridin-4-il}oxi)fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 45 (46) N-{2-fluoro-4-[(2-[[3-metoxi piperidin-1-il]carbonil]amino}piridin-4-il}oxi)fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,

(47) N-(4-{[2-({[3-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}-2-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida

Compuestos más preferidos de la fórmula (I) incluyen los compuestos ilustrados a continuación:

- 5 (1) N-[4-({2-({[4-[2-(Dimetilamino)etil]piperazin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi)-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (2) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (3) N-(4-Fluorofenil)-N'-[2-fluoro-4-({2-({[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 10 (4) N-[4-({2-({[4-[(Dimetilamino)metil]piperidin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi)-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (5) N-{4-([2-({[4-(Azetidín-1-il)piperidin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi)-2-fluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 15 (6) N-[4-({2-({[4-3-(Dimetilamino)azetidín-1-il]piperidin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi)-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (7) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (8) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 20 (9) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[4-(1-metilazetidín-3-il)piperazin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (10) N-(4-{[2-({[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}-2-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 25 (11) N-(4-{[2-({[4-(Azetidín-1-ilmetil)piperidin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}-2-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (12) N-(4-Fluorofenil)-N'-[2-fluoro-4-({2-({[4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (13) N-(4-{[2-({[3S]-3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}-2-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 30 (14) N-(4-{[2-({[3R]-3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}-2-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (15) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}fenil)-N'-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 35 (16) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}fenil)-N'-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (17) N-[4-({2-({[4-3-(Dimetilamino)azetidín-1-il]piperidin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi)-2-fluorofenil]-N'-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (18) N-(4-{[2-({[1-Etilpiperidin-4-il](metil)amino]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}-2-fluorofenil)-N'-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 40 (19) N-[4-({2-([Azetidín-1-il]carbonil)amino)piridin-4-il]oxi)-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (20) N-(4-Fluorofenil)-N'-[2-fluoro-4-({2-([pirrolidin-1-il]carbonil)amino)piridin-4-il]oxi}fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 45 (21) N-{2-Fluoro-4-([2-({[3-hidroxiázetidín-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (22) N-[4-({2-([1,3'-Biazetidín-1'-il]carbonil)amino)piridin-4-il]oxi)-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,

- (23) N-(2-Fluoro-4-{2-({3-(hidroximetil)azetidin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (24) N-(4-{2-({3-(Dimetilamino)azetidin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}-2-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 5 (25) N-[4-({2-({3-[(Dimetilamino)metil]azetidin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi)-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (26) N-{2-Fluoro-4-[(2-({4-(hidroxipiperidin-1-il)carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 10 (27) N-(2-Fluoro-4-{2-({4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (28) N-(2-Fluoro-4-{2-({(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (29) N-(2-Fluoro-4-{2-({(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 15 (30) N-[4-({2-[(Azetidin-1-ilcarbonil]amino)piridin-4-il]oxi)-2,5-difluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (31) N-{2,5-Difluoro-4-[(2-({3-hidroxi-azetidin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 20 (32) N-(2,5-Difluoro-4-{2-({4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (33) N-[2,5-Difluoro-4-({2-({3-[(dimetilamino)metil]azetidin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (34) N-(2,5-Difluoro-4-{2-({[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 25 (35) N-[4-({2-({3-(Azetidin-1-ilmetil)azetidin-1-ilcarbonil]amino)piridin-4-il]oxi)-2,5-difluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (36) N-(2,5-Difluoro-4-{2-({3-(hidroximetil)azetidin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 30 (37) N-{2,5-Difluoro-4-[(4-({3-(hidroxiazetidin-1-il)carbonil}amino)pirimidin-6-il]oxi}fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (38) N-[4-({4-({3-[(Dimetilamino)metil]azetidin-1-il]carbonil}amino)pirimidin-6-il]oxi)-2,5-difluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (39) N-(2,5-Difluoro-4-{4-({3-(hidroximetil)azetidin-1-il]carbonil}amino)pirimidin-6-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 35 (40) N-(2,5-Difluoro-4-{4-({[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil}amino)pirimidin-6-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (41) N-(2,5-Difluoro-4-{4-({4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil}amino)pirimidin-6-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 40 (42) N-(4-{2-({4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi)-2,5-difluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (43) N-{2,5-Difluoro-4-[(2-({4-metilpiperazin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (44) N-(2,5-Difluoro-4-[(2-({4-(hidroxipiperidin-1-il)carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 45 (45) N-[4-({2-({4-Azetidin-1-ilpiperidin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi)-2,5-difluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,

(46) N-(2,5-Difluoro-4-{{2-({{3-(2-dimetilaminoacetoxi)azetidín-1-il]carbonil}amino)piridín-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,

(47) N-(2,5-Difluoro-4-{{2-({{(3S)-3-hidroxi-pirrolidín-1-il]carbonil}amino)piridín-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,

5 (48) N-(2,5-Difluoro-4-{{2-({{(3R)-3-hidroxi-pirrolidín-1-il]carbonil}amino)piridín-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida.

La frase "puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo Sustituyente" u "opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo Sustituyente" significa "puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados arbitrariamente de los sustituyentes descritos en el Grupo Sustituyente".

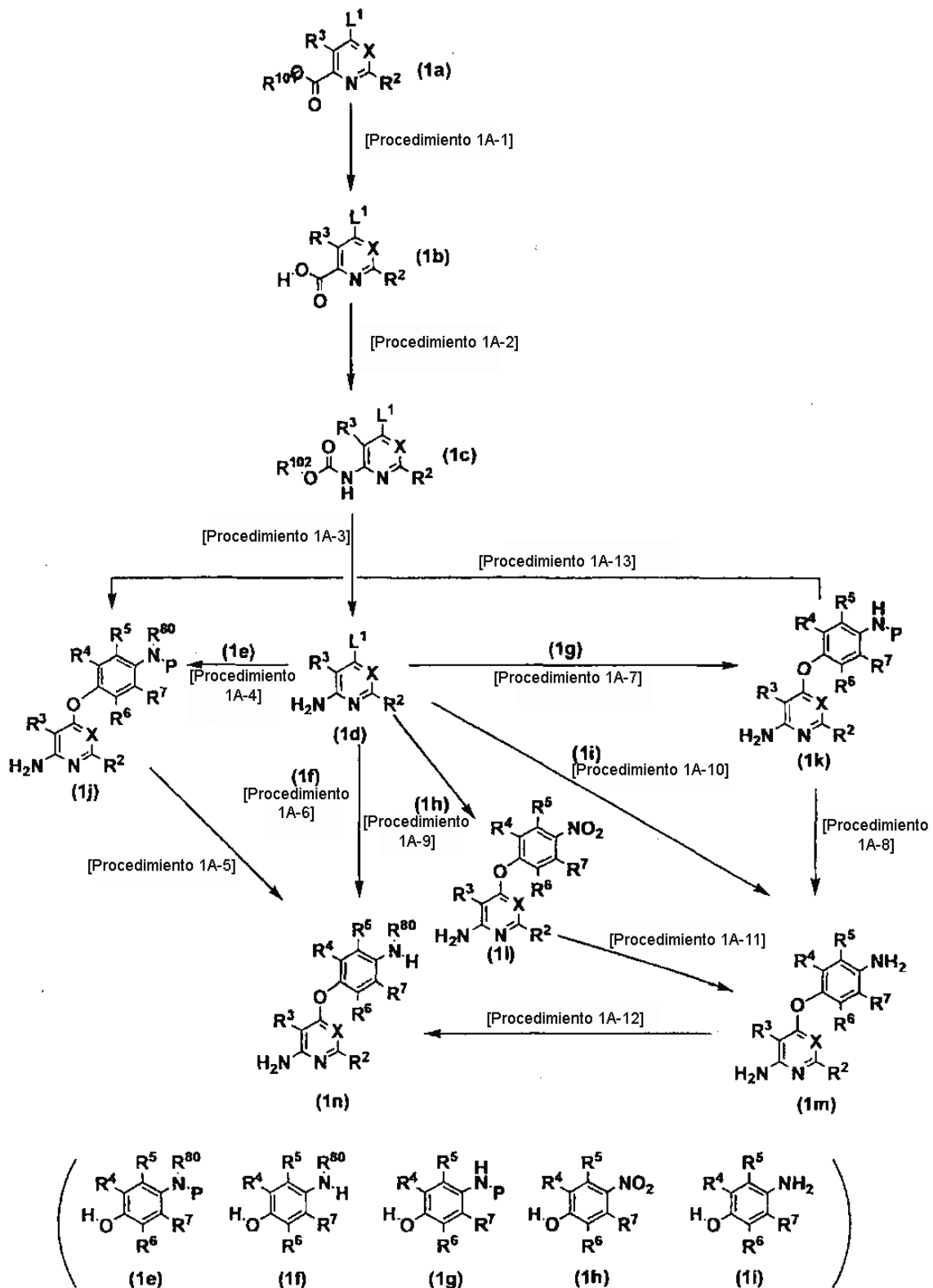
10 (Método de producción general)

El compuesto de la presente invención se puede producir por métodos descritos más abajo. Pero el método para producir el compuesto de la presente invención no está limitado a estos métodos

[Método 1 de producción] Un método para producir intermedios (1m) y (In)

15 [Método 1-A de producción] Un método para producir los intermedios (1m) y (In) vía acoplamiento de un derivado de 2-aminopiridina o 6-aminopirimidina con fenol





En el esquema, L<sup>1</sup> representa un grupo saliente; R<sup>101</sup> representa alquilo de C<sub>1-6</sub> o bencilo; R<sup>102</sup> representa alquilo de C<sub>1-6</sub>, bencilo o 2-(trimetilsilil)etilo; R<sup>80</sup> representa alquilo de C<sub>1-6</sub>; P representa un grupo protector de amino; y los otros símbolos tienen el mismo significado como se describe anteriormente.

5 El compuesto (1a) incluye, por ejemplo, éster del ácido 4-nitropicolínico, éster del ácido 4-cloropicolínico, éster de ácido 6-cloropirimidin-4-carboxílico. El éster del ácido 4-nitropicolínico y el éster del ácido 4-cloropicolínico se pueden obtener mediante esterificación del ácido 4-nitropicolínico y del ácido 4-cloropicolínico, estando ambos

comercialmente disponibles. Entre el éster del ácido 6-cloropirimidin-4-carboxílico, el 6-cloropirimidin-4-carboxilato de metilo se describe en Ukr. Kihm. Zh., 1982, Vol. 48, p 67 (CAS No. 6627-22-1). El éster del ácido 6-cloropirimidin-4-carboxílico también puede ser producido según un método descrito en J. Heterocycl. Chem., 1, 130 (1964).

5 El compuesto (1d) incluye, por ejemplo, compuestos comercialmente disponibles tales como 2-amino-4-cloropiridina y 4-amino-6-cloropirimidina. El compuesto (1d) también puede ser producido vía el <Procedimiento 1A-1>, el <Procedimiento 1A-2> y el <Procedimiento 1A-3> descritos más abajo, usando el compuesto (1a) como material de partida.

El compuesto (1f) incluye, por ejemplo, compuestos comercialmente disponibles tales como sulfato de p-metilaminofenol.

10 El compuesto (1e) se puede obtener mediante la protección de un grupo representado por la fórmula  $R^{80}NH-$  del compuesto (1f). Se puede usar la reacción general para la protección de amino. Por ejemplo, el compuesto (1e) se puede obtener mediante la reacción del compuesto (1f) con cloroformiato de etilo, cloroformiato de metilo, cloroformiato de bencilo, dicarbonato de di-t-butilo o anhídrido trifluoroacético.

15 El compuesto (1g) incluye, por ejemplo, compuestos comercialmente disponibles tales como 4-acetoamidofenol, N-(4-hidroxifenil)formamida, 4-(N-t-butoxicarbonilamino)fenol y 4-trifluoroacetoamidofenol.

El compuesto (1h) incluye, por ejemplo, compuestos comercialmente disponibles tales como 4-nitrofenol, 2-cloro-4-nitrofenol, 2-fluoro-4-nitrofenol, 3-fluoro-4-nitrofenol y 3-metil-4-nitrofenol.

20 El compuesto (1i) incluye, por ejemplo, compuestos comercialmente disponibles tales como 4-aminofenol, hidrocloreuro de 4-amino-3-clorofenol, 4-amino-2,5-dimetilfenol, 4-amino-2,6-diclorofenol y 5-amino-2-hidroxibenzonitrilo.

<Procedimiento 1A-1>

25 El procedimiento es un procedimiento para producir el compuesto (1b) a partir del compuesto (1a). Por ejemplo, se puede usar hidrólisis usando una base. Como la base, se puede usar una base inorgánica tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio. Como el disolvente, se puede usar metanol, etanol, agua o similar. La temperatura de reacción está entre 0°C y la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 30 horas.

<Procedimiento 1A-2>

30 El procedimiento es un procedimiento para la transposición del compuesto (1b) al compuesto (1c). El compuesto (1c) se puede obtener mediante una reacción del compuesto (1b) con un alcohol representado por la fórmula  $R^{102}-OH$  en presencia de difenilfosforil azida y trietilamina. El ejemplo preferible de  $R^{102}$  incluye t-butilo, bencilo y 2-(trimetilsilil)etilo. Como el disolvente, se puede usar N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, tolueno o similar, así como t-butanol o alcohol bencílico. La temperatura de reacción está entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 30 horas.

<Procedimiento 1A-3>

35 El procedimiento es un procedimiento para producir el compuesto (1d) a partir del compuesto (1c) mediante la desprotección de carbamato. Para la reacción, se puede usar la desprotección general para amino, y los ejemplos específicos son la desprotección usando un ácido tal como ácido clorhídrico y ácido trifluoroacético, la desprotección usando una base inorgánica tal como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, y la desprotección usando fluoruro de tetrabutilamonio. Como el disolvente, se puede usar metanol, etanol, agua, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, o similar. La temperatura de reacción está entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 30 horas.

<Procedimiento 1A-4> <Procedimiento 1A-6> <Procedimiento 1A-7> <Procedimiento 1A-9> <Procedimiento 1A-10>

45 Estos procedimientos son procedimientos para acoplar el compuesto (1d) con los compuestos (1e), (1f), (1g), (1h) o (1i) para producir los compuestos (1j), (1n), (1k), (11) o (1m), respectivamente. Como el disolvente, se puede usar N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, 2-etoxietanol, clorobenceno, o similar. Se puede añadir una base o un ácido al sistema de reacción, y específicamente se puede usar una base orgánica tal como trietilamina y diisopropiletilamina, una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio e hidruro de sodio, o un ácido tal como hidrocloreuro de piridina y ácido clorhídrico. La temperatura de reacción está entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 30 horas.

50 <Procedimiento 1A-5>

El procedimiento es un procedimiento para desproteger el compuesto (1j) para producir el compuesto (1n). Para la reacción, se puede aplicar la desprotección general para amino, y para ejemplo específico, la desprotección usando un ácido tal como ácido clorhídrico y ácido trifluoroacético, la desprotección usando una base inorgánica tal como

5 hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, y la desprotección usando fluoruro de tetrabutilamonio. Cuando un grupo protector es benciloxicarbonilo y R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>10</sup> no son ninguno cloro, bromo y yodo, también se puede usar la desprotección mediante hidrogenación catalítica usando paladio sobre carbón o hidróxido de paladio como catalizador. Como el disolvente, se puede usar metanol, etanol, agua, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o similar. La temperatura de reacción está entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 30 horas.

<Procedimiento 1A-8>

El procedimiento es un procedimiento para desproteger el compuesto (1k) para producir el compuesto (1m). Se pueden usar las condiciones similares a aquellas en el <Procedimiento 1A-5>.

10 <Procedimiento 1A-11>

15 El procedimiento es un procedimiento para reducir el nitro del compuesto (11) para producir el compuesto (1m). Generalmente se pueden aplicar las condiciones usadas para la reducción de nitro a amino, y para ejemplo específico, la reducción usando hierro- cloruro de amonio, o hierro-ácido acético. Cuando R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>10</sup> no son ninguno cloro, bromo y yodo, también se puede usar la hidrogenación catalítica usando hidróxido de paladio o paladio sobre carbón como catalizador. Como el disolvente, se puede usar metanol, etanol, agua, N,N-dimetilformamida, acetato de etilo, tetrahidrofurano o similar. La temperatura de reacción está entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 30 horas.

<Procedimiento 1A-12>

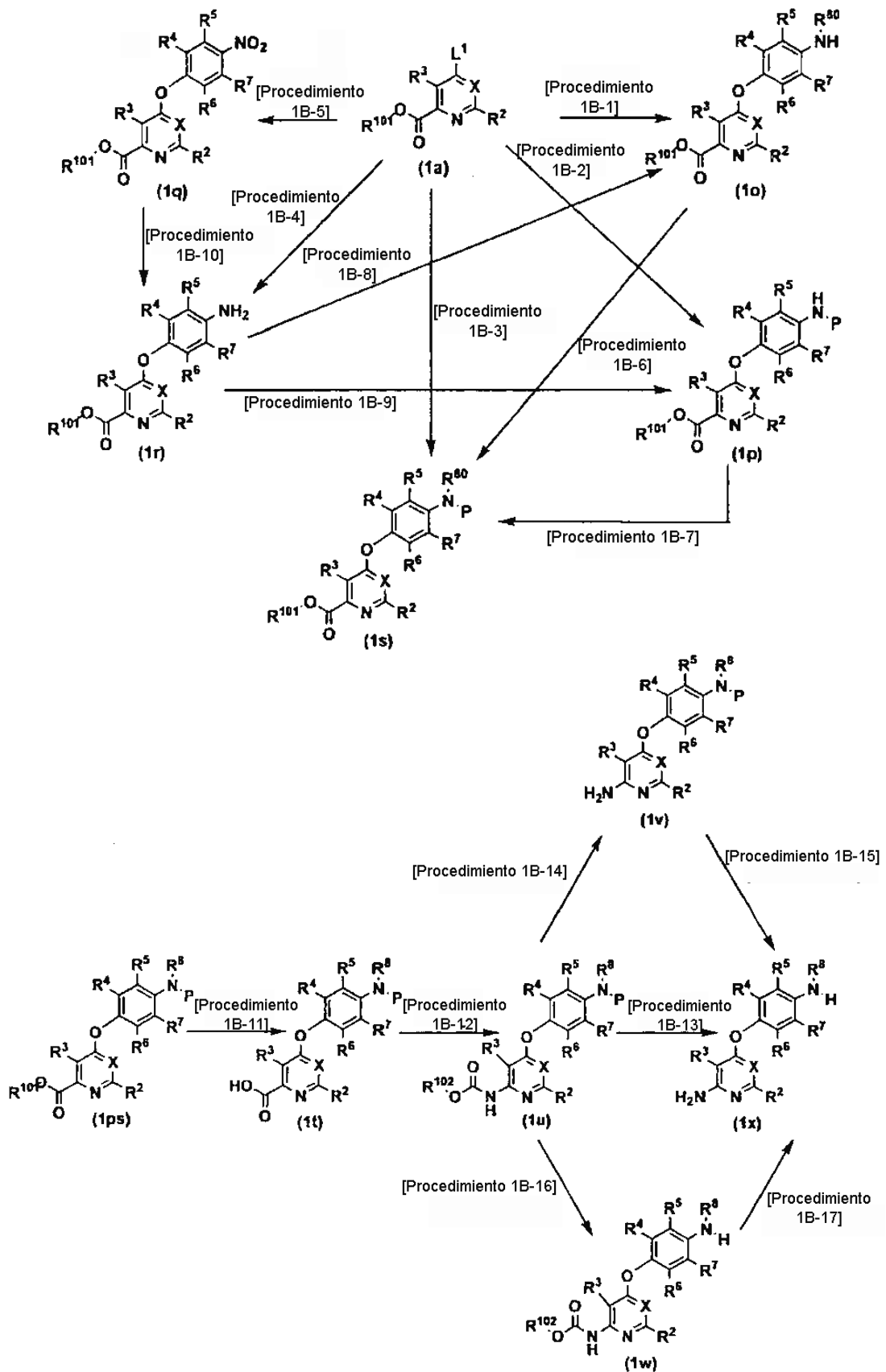
20 El procedimiento es un procedimiento para alquilar el compuesto (1m) para producir el compuesto (1n). La aminación reductora de aldehído o cetona puede convertir el hidrógeno en alquilo de C<sub>1-6</sub>. Como agente reductor, se puede usar cianoborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio. Como el disolvente, se puede usar metanol, tetrahidrofurano, diclorometano, dicloroetano o similar.

25 También se puede usar un método para reducir un derivado de benzotriazol con borohidruro de sodio, como se describe en Tetrahedron, 47(16), 2683(1991). Específicamente por ejemplo, el compuesto (1n) en el que R<sup>80</sup> es metilo se puede obtener mediante reducción con borohidruro de sodio, un derivado de benzotriazol-1-ilmetilanilina obtenido mediante una reacción del compuesto (1m) con 1-(hidroximetil)-1H-benzotriazol. En el procedimiento para producir un derivado de benzotriazol-1-ilmetilanilina, se puede usar para el disolvente un alcohol tal como metanol o etanol, o un disolvente mixto de un alcohol con N,N-dimetilformamida, ácido acético o agua. La temperatura de reacción está entre -5°C y la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 30 horas. En el procedimiento de reducción con borohidruro de sodio, se puede usar como disolvente tetrahidrofurano, dioxano, un alcohol tal como metanol o etanol, o un disolvente mixto de un alcohol con N,N-dimetilformamida o similar. La temperatura de reacción está entre -5°C y la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 30 horas.

<Procedimiento 1A-13>

35 El procedimiento es un método alternativo para producir el compuesto (1j) alquilando el compuesto (1k) para producir el compuesto (1j). El compuesto (1j) se puede obtener mediante una reacción con haluro de alquilo en presencia de una base tal como carbonato de potasio o hidruro de sodio. Como el disolvente, se puede usar tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o similar. La temperatura de reacción está entre 0°C y la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 30 horas.

40 [Método de producción 1-B] Un método para producir un intermedio (1x) vía acoplamiento de éster de ácido piridin-2-carboxílico o éster de ácido pirimidin-6-carboxílico con un derivado de fenol.



En el esquema, los símbolos representan el mismo significado como se define anteriormente.

<Procedimiento 1B-1> <Procedimiento 1B-2> <Procedimiento 1B-3> <Procedimiento 1B-4> <Procedimiento 1B-5>

Estos procedimientos son procedimientos para acoplar el compuesto (1a) con el compuesto (1f), (1g), (1e), (1i) o (1h) para producir el compuesto (1o), (1p), (1s), (1r) o (1q), respectivamente. Se pueden usar los métodos similares a aquellos en el <Procedimiento 1A-4>.

<Procedimiento 1B-6>

- 5 El procedimiento es un procedimiento para proteger el amino del compuesto (1o) para producir el compuesto (1s). Se puede usar una reacción general para proteger el amino. Específicamente por ejemplo, se puede usar una reacción con cloroformiato de etilo, cloroformiato de metilo, cloroformiato de bencilo, dicarbonato de di-t-butilo y anhídrido trifluoroacético. Se puede añadir una base al sistema de reacción, y se puede usar una base orgánica tal como piridina, trietilamina y diisopropiltilamina, y una base inorgánica tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio e hidrogenocarbonato de sodio. Como disolvente, se puede usar tetrahidrofurano, acetona, agua, dioxano o similar. La temperatura de reacción está entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 30 horas.

<Procedimiento 1B-7>

- 15 El procedimiento es un procedimiento para alquilar el compuesto (1p) para producir el compuesto (1s). Se pueden usar los métodos similares a aquellos en el <Procedimiento 1A-13>.

<Procedimiento 1B-8>

El procedimiento es un procedimiento para alquilar el compuesto (1r) para producir el compuesto (1o). Se pueden usar los métodos similares a aquellos en el <Procedimiento 1A-12>.

<Procedimiento 1B-9>

- 20 El procedimiento es un procedimiento para proteger el amino del compuesto (1r) para producir el compuesto (1p). Se pueden usar los métodos similares a aquellos en el <Procedimiento 1B-6>.

<Procedimiento 1B-10>

El procedimiento es un procedimiento para reducir el nitro del compuesto (1q) para producir el compuesto (1r). Se pueden usar los métodos similares a aquellos en el <Procedimiento 1A-11>.

- 25 <Procedimiento 1B-11>

El procedimiento es un procedimiento para producir el compuesto (1t) a partir del compuesto (1ps) (el compuesto (1ps) representa el compuesto (1p) y el compuesto (1s) descritos en el [Método de producción 1-B]). Se pueden usar los métodos similares a aquellos en el <Procedimiento 1A-1>.

<Procedimiento 1B-12>

- 30 El procedimiento es un procedimiento para producir el compuesto (1u) a partir del compuesto (1t). Se pueden usar los métodos similares a aquellos en el <Procedimiento 1A-2>.

<Procedimiento 1B-13>

- 35 El procedimiento es un procedimiento para desproteger los dos grupos protectores "R<sup>102</sup>-O-C(=O)-" y "P" del compuesto (1u) para producir el compuesto (1x). Dependiendo del tipo del grupos protectores, la desprotección usando un ácido tal como ácido clorhídrico y ácido trifluoroacético, la desprotección usando una base inorgánica tal como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, la desprotección usando fluoruro de tetrabutilamonio, y la desprotección mediante hidrogenación catalítica usando paladio sobre carbón o hidróxido de paladio como catalizador se pueden combinar apropiadamente para producir el compuesto (1x).

<Producción 1B-14> <Producción 1B-16>

- 40 Estos procedimientos son procedimientos para desproteger sólo uno de los dos grupos protectores "R<sup>102</sup>-O-C(=O)-" y "P" del compuesto (1u) para producir el compuesto (1v) o el compuesto (1w), respectivamente. El procedimiento es aplicable sólo cuando los dos grupos protectores "R<sup>102</sup>-O-C(=O)-" y "P" son diferentes. Específicamente, por ejemplo, cuando un grupo representado por la fórmula R<sup>102</sup>-O-C(=O)- es 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo y P es benciloxicarbonilo, se puede aplicar la desprotección usando fluoruro de tetrabutilamonio o la desprotección mediante hidrogenación catalítica para desproteger selectivamente sólo uno de los dos grupos protectores.

<Procedimiento 1B-15>

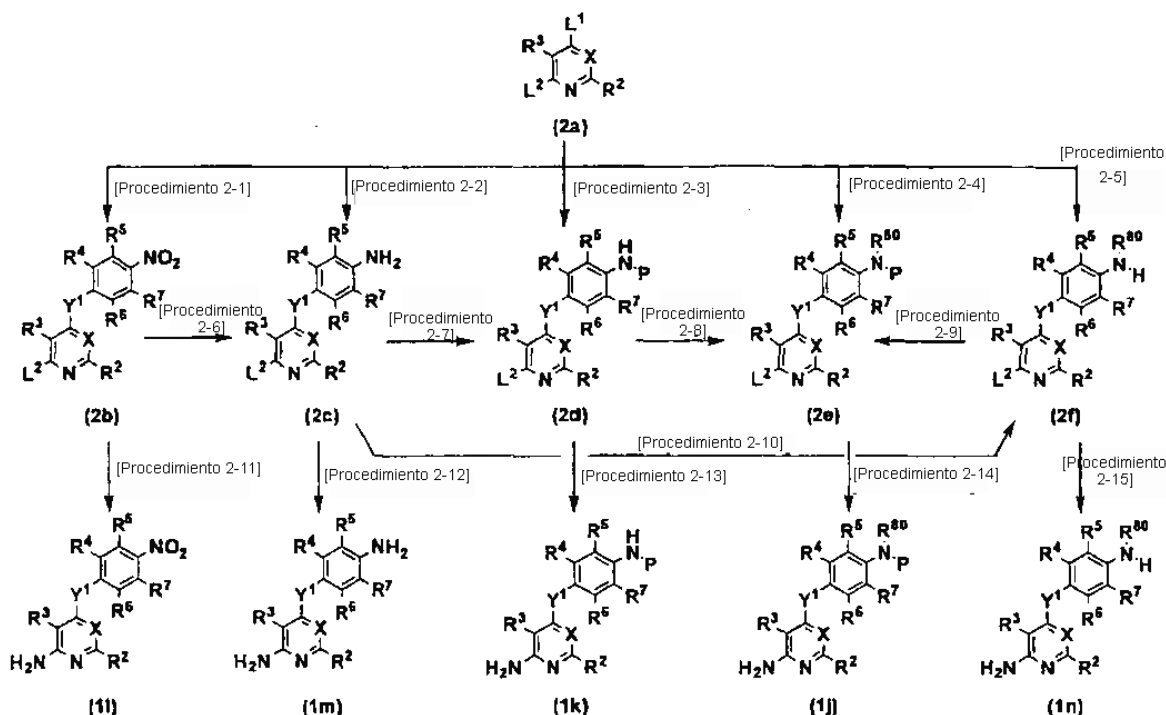
El procedimiento es un procedimiento para desproteger el compuesto (1v) para producir el compuesto (1x). Se puede usar el método descrito en el <Procedimiento 1A-5>.

<Procedimiento 1B-17>

El procedimiento es un procedimiento para desproteger el compuesto (1w) para producir el compuesto (1x). Se puede usar el método descrito en el <Procedimiento 1A-5>.

[Método de producción 2] Un método de producción alternativo de los intermedios (11), (1m), (1k), (1j) y (1n) a partir de un derivado de piridina o de pirimidina (2a) que tiene grupos salientes L<sup>1</sup> en la posición 4 y L<sup>2</sup> en la posición 2 o posición 6.

5



En el esquema, L<sup>2</sup> representa un grupo saliente. Los otros símbolos representan los mismos significados como se definen anteriormente.

El compuesto (2a) incluye, por ejemplo, compuestos comercialmente disponibles tales como 4,6-dicloropirimidina, 2-cloro-4-nitropiridina, y 2,4-dicloropiridina. El compuesto (2a) también se puede producir a partir de compuestos comercialmente disponibles mediante un método conocido.

10

<Procedimiento 2-1> <Procedimiento 2-2> <Procedimiento 2-3> <Procedimiento 2-4> <Procedimiento 2-5>

Estos procedimientos son procedimientos para acoplar el compuesto (2a) con el compuesto (1h), (1i), (1g), (1e) o (1f) para producir el compuesto (2b), (2c), (2d), (2e) o (2f), respectivamente. Preferiblemente, en (2a), L<sup>1</sup> es un grupo reactivo que tiene una reactividad mayor que L<sup>2</sup>. En una combinación específica, por ejemplo, L<sup>1</sup> es nitro y L<sup>2</sup> es cloro. Para estos procedimientos, se pueden usar los métodos similares a aquellos en el <Procedimiento 1A-4>.

15

<Procedimiento 2-6>

El procedimiento es un procedimiento para reducir el nitro del compuesto (2b) para producir el compuesto (2c). Generalmente, se pueden usar las condiciones usadas de reducción de nitro a amino. Específicamente, por ejemplo, se puede usar una reducción que usa hierro-cloruro de amonio o hierro-ácido acético. Como el disolvente, se puede usar metanol, etanol, agua, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano o similar. La temperatura de reacción está entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 30 horas.

20

<Procedimiento 2-7>

El procedimiento es un procedimiento para proteger amino del compuesto (2c) para producir el compuesto (2d). Se pueden usar los métodos similares a aquellos en el <Procedimiento 1B-6>.

25

<Procedimiento 2-8>

El procedimiento es un procedimiento para alquilar el compuesto (2d) para producir el compuesto (2e). Se pueden usar los métodos similares a aquellos en el <Procedimiento 1A-13>.

<Procedimiento 2-9>

El procedimiento es un procedimiento para proteger amino del compuesto (2f) para producir el compuesto (2e). Se pueden usar los métodos similares a aquellos en el <Procedimiento 1B-6>.

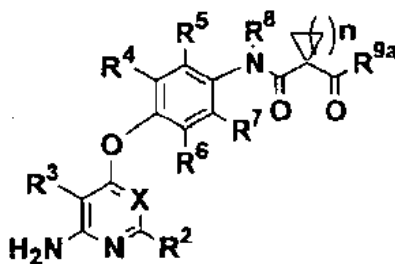
<Procedimiento 2-10>

5 El procedimiento es un procedimiento para alquilar el compuesto (2c) para producir el compuesto (2f). Se pueden usar los métodos similares a aquellos en el <Procedimiento 1A-12>.

<Procedimiento 2-11> <Procedimiento 2-12> <Procedimiento 2-13> <Procedimiento 2-14> <Procedimiento 2-15>

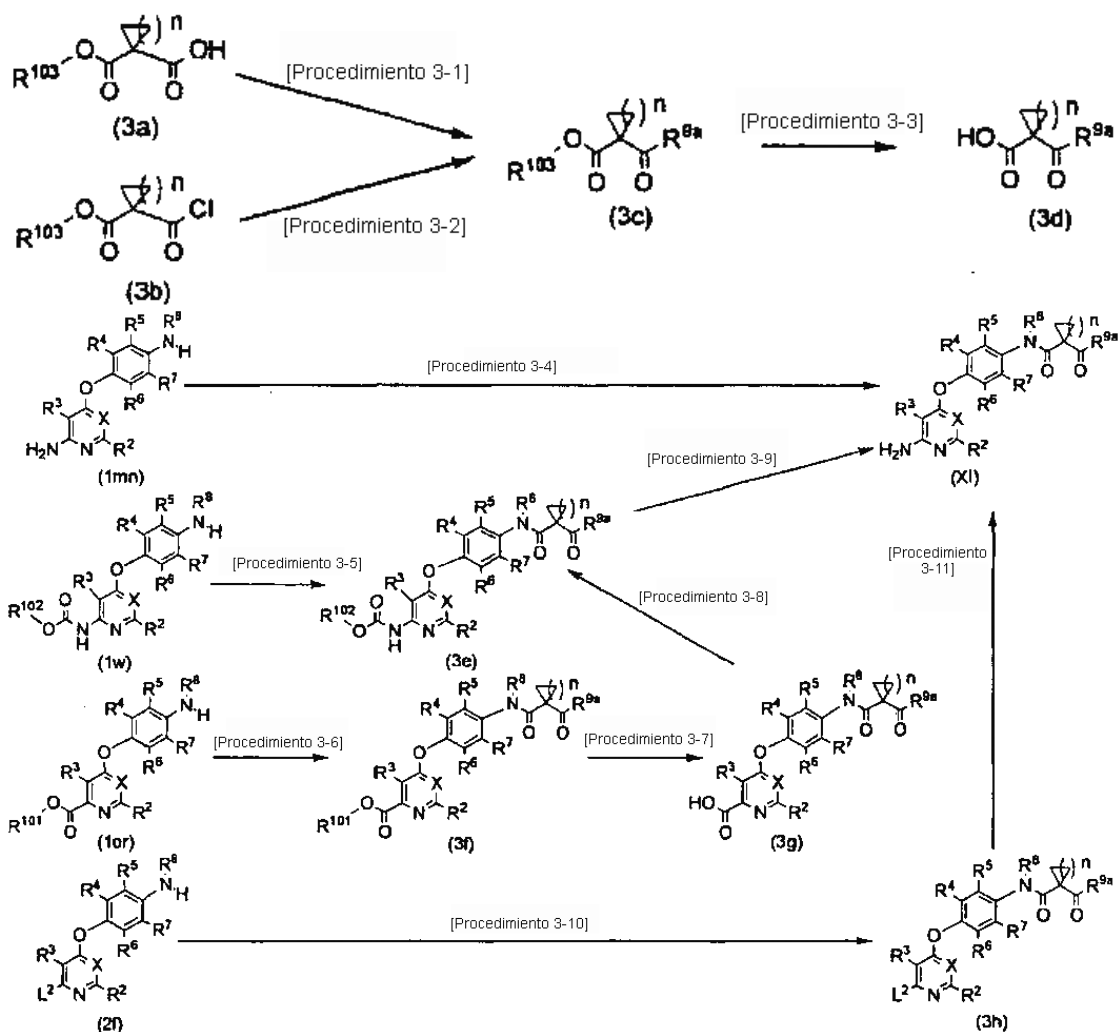
10 Estos procedimientos son procedimientos para convertir el grupo saliente  $L^2$  del compuesto (2b), (2c), (2d), (2e) o (2f) a amino para producir el compuesto (11), (1m), (1k), (1j) o (1n), respectivamente. El procedimiento se puede llevar a cabo usando, por ejemplo, disolución de amoníaco en etanol en un tubo cerrado herméticamente. La temperatura de reacción es una temperatura de reflujo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 100 horas.

[Método de producción 3] Un método para producir un intermedio representado mediante la fórmula (XI)



(XI)

15 En la fórmula,  $R^{9a}$  representa un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 10 miembros en el que el grupo está limitado a un grupo que tiene nitrógeno como átomo constituyente del anillo y el nitrógeno que tiene una mano enlazante, o un grupo representado por la fórmula  $-NR^{11a}R^{11b}$ , en la que  $R^{11a}$  y  $R^{11b}$  representan el mismo significado como se describe anteriormente.  $R^{9a}$  se puede sustituir con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A o Grupo de Sustituyentes B. Cuando  $R^{9a}$  tiene hidroxilo, amino primario o amino secundario como grupo sustituyente, el grupo se puede proteger mediante un grupo protector adecuado. Los otros símbolos representan los mismos significados como se definen anteriormente.



En la fórmula, R<sup>103</sup> representa alquilo de C<sub>1-6</sub> o bencilo. Los otros símbolos representan los mismos significados como se definen anteriormente.

- 5 El compuesto (3a) incluye, por ejemplo, ácido 1-etoxicarbonilciclopropanocarboxílico, ácido 1-metoxicarbonilciclopropanocarboxílico, ácido 1-bencilocarbonilciclobutanocarboxílico y ácido 1-etoxicarbonilciclobutanocarboxílico.

El compuesto (3b) incluye, por ejemplo, éster etílico del ácido 1-clorocarbonilciclopropanocarboxílico y éster etílico del ácido 1-clorocarbonilciclobutanocarboxílico.

- 10 Los compuestos anteriores también se pueden producir a partir de compuestos comercialmente disponibles mediante un método conocido.

<Procedimiento 3-1>

El procedimiento es un procedimiento para condensar el compuesto (3a) con una amina representada por la fórmula R<sup>9a</sup>-H, o una sal de la misma, para producir el compuesto (3c). Para el procedimiento, se puede usar una condensación general de un ácido carboxílico con una amina. Para ejemplo específico, como disolvente, se pueden usar N,N-dimetilformamida y tetrahidrofurano, y para el agente de condensación, se pueden usar carbonildiimidazol, diciclohexilcarbodiimida, hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, y hexafluorofosfato de (1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(tri(dimetilamino))fosfonio. Se puede usar apropiadamente también una base orgánica tal como trietilamina. La temperatura de reacción está entre 0°C y la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 30 horas.

<Procedimiento 3-2>

El procedimiento es un procedimiento para condensar el compuesto (3b) con una amina representada por la fórmula R<sup>9a</sup>-H, o una sal de la misma, para producir el compuesto (3c). Como disolvente, se pueden usar N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, diclorometano o similar. También se puede usar apropiadamente una base



orgánica tal como trietilamina. La temperatura de reacción está entre 0°C y la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 30 horas.

<Procedimiento 3-3>

5 El procedimiento es un procedimiento para producir el compuesto (3d) a partir del compuesto (3c). Para el procedimiento, se puede usar la hidrólisis usando una base. Para la base, se puede usar hidróxido de litio o similar. Si R<sup>103</sup> es bencilo y R<sup>9a</sup> no tiene cloro, bromo y yodo como grupo sustituyente, también se puede usar la hidrogenación catalítica usando paladio sobre carbón o hidróxido de paladio como catalizador. Como disolvente, se pueden usar metanol, etanol, agua, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo o similar. La temperatura de reacción está entre 0°C y la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 30 horas.

<Procedimiento 3-4>

15 El procedimiento es un procedimiento para condensar el compuesto (1mn) (el compuesto (1mn) representa los compuestos (1m) y (1n) descritos en el [Método de producción 1-A]) con el compuesto (3d) para producir el compuesto (XI). Para el agente de condensación, se pueden usar hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, hexafluorofosfato de (1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(tri(dimetilamino))fosfonio, o similar. También se puede usar apropiadamente una base orgánica tal como trietilamina. Como disolvente, se puede usar tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o similar. La temperatura de reacción está entre 0°C y la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 30 horas.

<Procedimiento 3-5> <Procedimiento 3-6> <Procedimiento 3-10>

20 Estos procedimientos son procedimientos para producir los compuestos (3e), (3f) o (3h) a partir del compuesto (1w), (1or) (el compuesto (1or) representa los compuestos (1o) y (1r) descritos en el [Método de producción 1-B]), y lo mismo se aplica en lo sucesivo, o (2f), respectivamente. Se pueden usar los métodos similares a aquellos en el <Procedimiento 3-4>.

<Procedimiento 3-7>

25 El procedimiento es un procedimiento para producir el compuesto (3g) a partir del compuesto (3f). Se pueden usar los métodos similares a aquellos en el <Procedimiento 1A-1>.

<Procedimiento 3-8>

El procedimiento es un procedimiento para la transposición del compuesto (3g) al compuesto (3e). Se pueden usar los métodos similares a aquellos en el <Procedimiento 1A-2>.

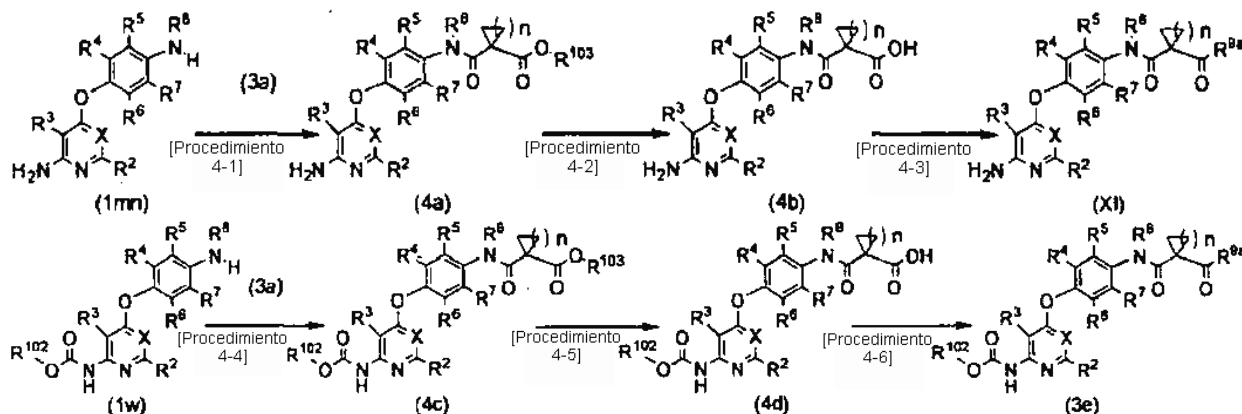
30 <Procedimiento 3-9>

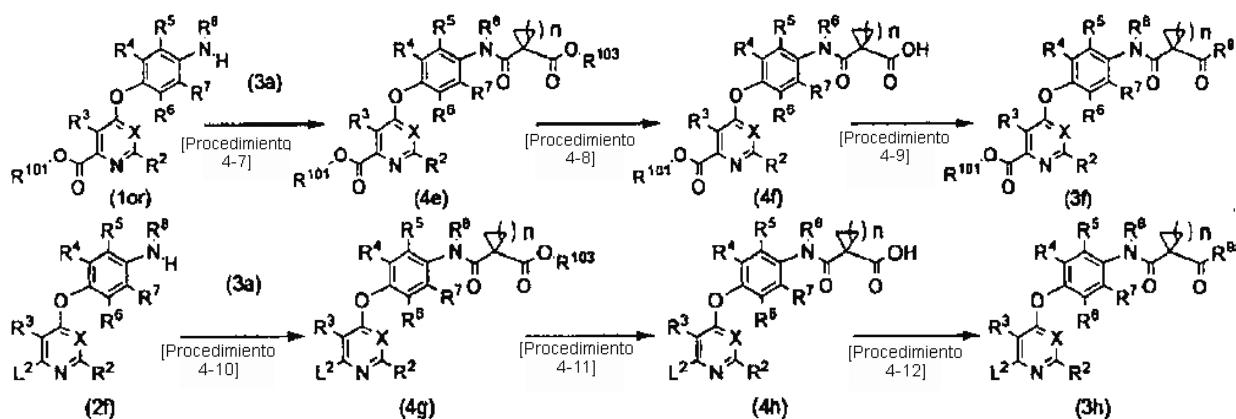
El procedimiento es un procedimiento para desproteger el compuesto (3e) para producir el compuesto (XI). Se pueden usar los métodos similares a aquellos en el <Procedimiento 1A-5>.

<Procedimiento 3-11>

35 El procedimiento es un procedimiento para convertir el grupo saliente L<sup>2</sup> del compuesto (3h) a amino para producir el compuesto (XI). Se pueden usar los métodos similares a aquellos en el <Procedimiento 2-11>.

[Método de producción 4] Un método alternativo para sintetizar diversos intermedios en el [Método de producción 3]





En el esquema, los símbolos representan los mismos significados como se definen anteriormente.

<Procedimiento 4-1> <Procedimiento 4-4> <Procedimiento 4-7> <Procedimiento 4-10>

5 Estos procedimientos son procedimientos para condensar el compuesto (1mn), (1w), (1or) o (2f) con el compuesto (3a) para producir el compuesto (4a), (4c), (4e) o (4g), respectivamente. Se puede usar el método similar a aquellos en el <Procedimiento 3-4>.

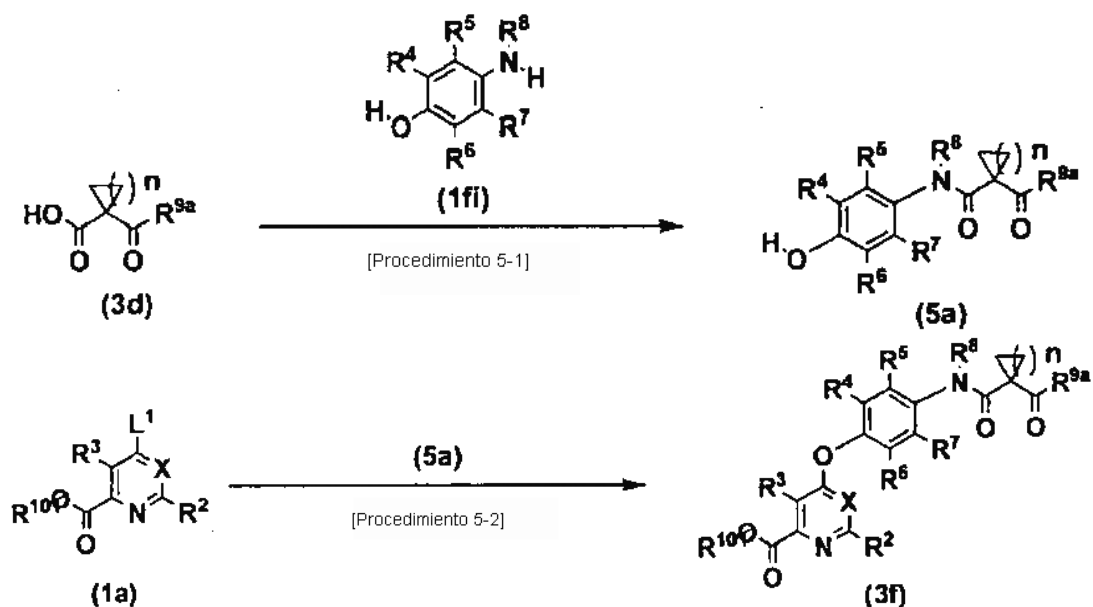
<Procedimiento 4-2> <Procedimiento 4-5> <Procedimiento 4-8> <Procedimiento 4-11>

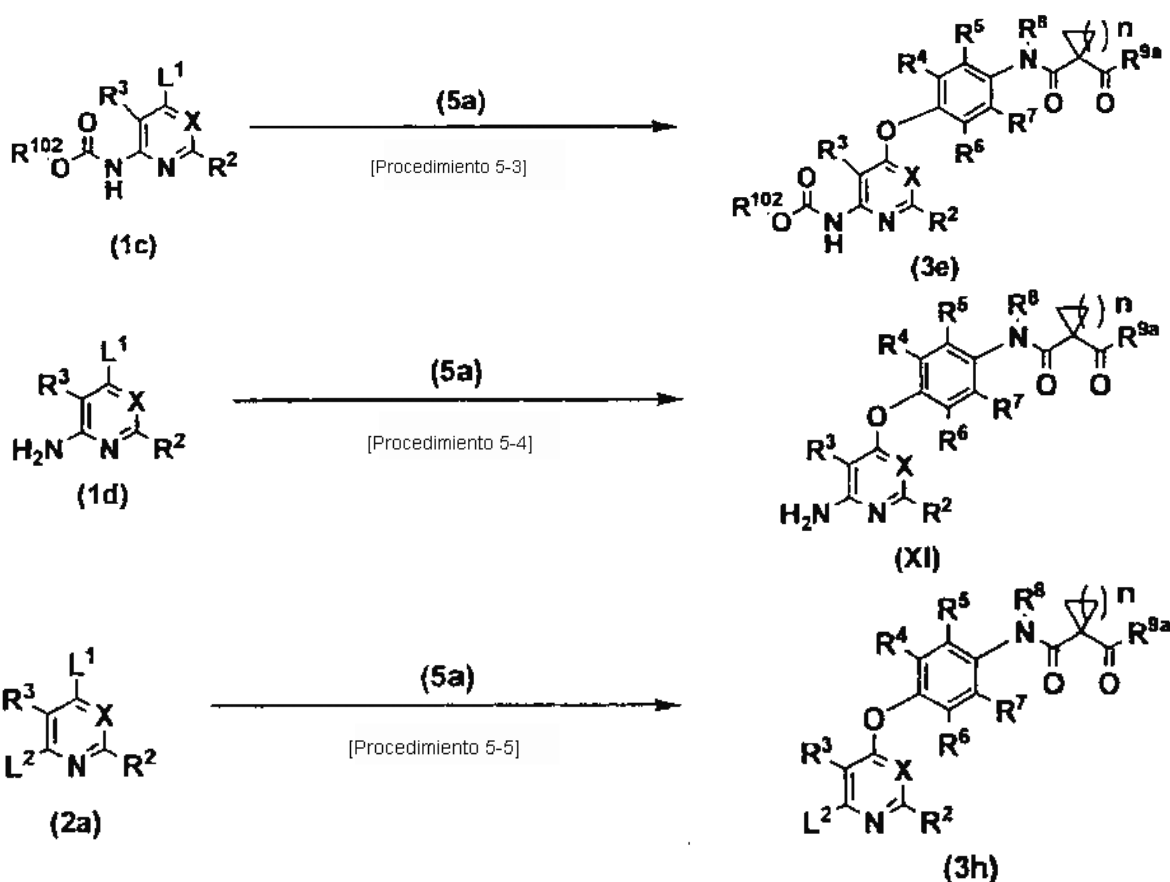
10 Estos procedimientos son procedimientos para producir el compuesto (4b), (4d), (4f) o (4h) a partir del compuesto (4a), (4c), (4e) o (4g), respectivamente. Se pueden usar los métodos similares a aquellos en el <Procedimiento 1A-1>. Pero en el <Procedimiento 4-5> y <Procedimiento 4-8>, la desprotección se lleva a cabo en una condición tal que el grupo protector de amino o carboxilo en la posición 2 de piridina o en la posición 4 de pirimidina puede no ser desprotegido. Específicamente, por ejemplo, si R<sup>101</sup> o R<sup>102</sup> es alquilo de C<sub>1-6</sub> o 2-(trimetilsilil)etilo y R<sup>103</sup> es bencilo, entonces se puede llevar a cabo la hidrogenación catalítica para producir el compuesto (4d) o (4f).

15 <Procedimiento 4-3> <Procedimiento 4-6> <Procedimiento 4-9> <Procedimiento 4-12>

Estos procedimientos son procedimientos para condensar el compuesto (4b), (4d), (4f) o (4h) con una amina representada por la fórmula R<sup>9a</sup>-H, o una sal de la misma, para producir el compuesto (XI), (3e), (3f) o (3h), respectivamente. Se puede usar el método similar a aquellos en el <Procedimiento 3-1>.

20 [Método de producción 5] Un método (2) alternativo para sintetizar diversos intermedios en el [Método de producción 3]





En el esquema, los símbolos representan los mismos significados como se definen anteriormente.

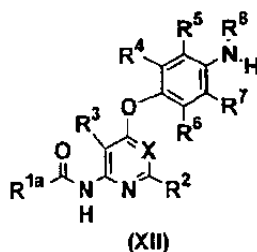
5 <Procedimiento 5-1>

El procedimiento es un procedimiento para condensar el compuesto (3d) con el compuesto (1fi) (el compuesto (1fi) representa los compuestos (1f) y (1i) descritos en el [Método de producción 1-A]) para producir el compuesto (5a). Se puede usar el método similar a aquellos en el <Procedimiento 3-4>.

<Procedimiento 5-2> <Procedimiento 5-3> <Procedimiento 5-4> <Procedimiento 5-5>

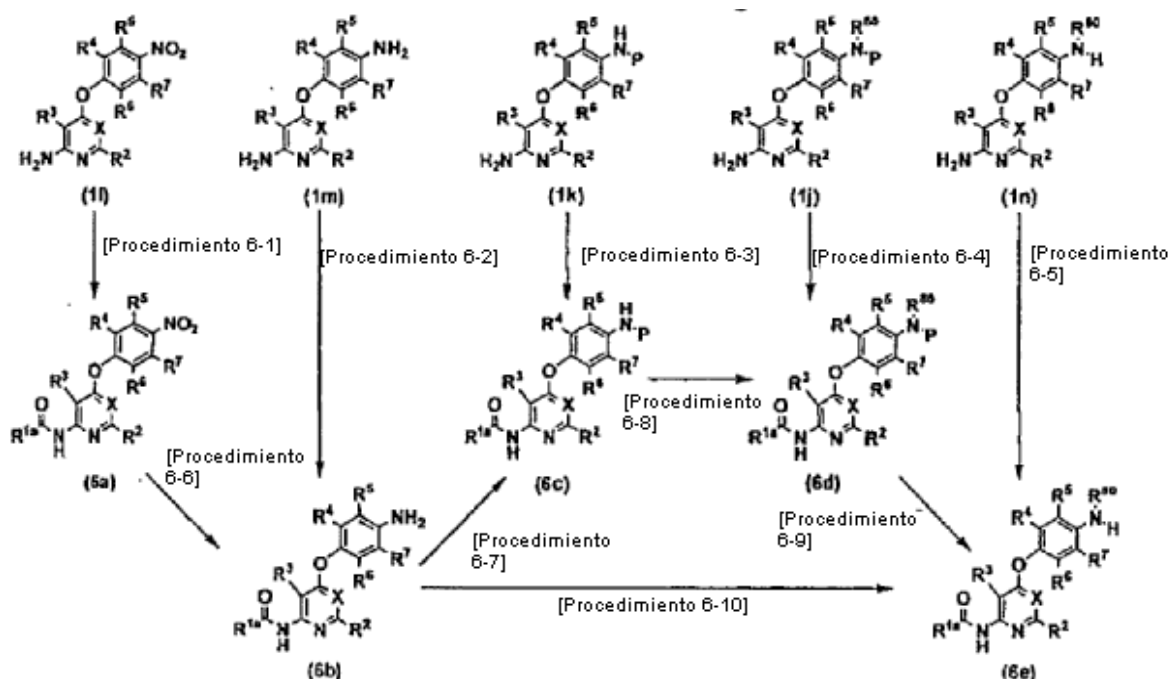
10 Estos procedimientos son procedimientos para acoplar el compuesto (1a), (1c), (1d) o (2a) con el compuesto (5a) para producir el compuesto (3f), (3e), (XI) o (3h), respectivamente. Se pueden usar los métodos similares a aquellos en el <Procedimiento 1A-4>.

[Método de producción 6] Un método para producir un intermedio representado mediante la fórmula (XII)



15 En las fórmulas, R<sup>1a</sup> representa un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 10 en el que el grupo está limitado a un grupo que tiene nitrógeno como átomo constituyente del anillo y el nitrógeno que tiene una mano enlazante, o un grupo representado mediante la fórmula NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>, en el que R<sup>11a</sup> y R<sup>11b</sup> representan el mismo significado como se describe anteriormente. R<sup>1a</sup> se puede sustituir con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A o Grupo de Sustituyentes B. Cuando R<sup>1a</sup> tiene hidroxilo, amino primario o amino secundario como grupo sustituyente,

20 el grupo puede estar protegido mediante cualquier grupo protector adecuado. Los otros símbolos representan los mismos significados como se definen anteriormente.



En el esquema, los símbolos representan los mismos significados como se definen anteriormente.

<Procedimiento 6-1> <Procedimiento 6-2> <Procedimiento 6-3> <Procedimiento 6-4> <Procedimiento 6-5>

Estos procedimientos son procedimientos para producir el compuesto (6a), (6b), (6c), (6d) o (6e) a partir del compuesto (1l), (1m), (1k), (1j) o (1n), respectivamente. Por ejemplo, se puede usar un método en el que el compuesto (1l), (1m), (1k), (1j) o (1n) se convierte en un derivado de éster de ácido carbámico usando un compuesto representado por la fórmula Ar-OC(=O)-Cl, en la que Ar representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de halógeno, metilo, metoxi y nitro, seguido de la reacción con una amina. Como alternativa, el compuesto (1l), (1m), (1k), (1j) o (1n) se puede hacer reaccionar con un derivado de carbamato, un derivado de isocianato para la conversión en un derivado de urea correspondiente. Como disolvente, se pueden usar cloroformo, tolueno, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, clorobenceno o similar. También se puede usar un disolvente mixto del disolvente anterior y agua. También se puede usar una base. Específicamente, se puede usar una base orgánica tal como piridina, trietilamina y diisopropilamina, y una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio e hidróxido de sodio. La temperatura de reacción está entre 0°C y la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 30 horas.

Después del procedimiento, a fin de convertir grupos sustituyentes en R<sup>1a</sup>, también se pueden llevar a cabo en un procedimiento exitoso adecuadas reacciones generalmente usadas tales como oxidación, reducción, esterificación, amidación, introducción de grupos protectores, desprotección e hidrólisis. Específicamente, por ejemplo, el método incluye un método en el que el compuesto (1l), (1k) o (1j) se hace reaccionar con un amina que contiene cetona o aldehído, seguido de la aminación reductora con una amina para introducir una cadena lateral amina en R<sup>1a</sup>. Como agente reductor, se pueden usar cianoborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio, o similar. Como disolvente, se pueden usar metanol, tetrahidrofurano, diclorometano, dicloroetano o similar. Además, el compuesto (1l), (1k) o (1j) se puede hacer reaccionar con una amina que contiene éster para producir un compuesto, cuya porción de éster se hidroliza entonces con una base tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio en etanol hidratado, seguido de la conversión con un agente de condensación a derivado de amida. Como disolvente, se pueden usar N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano o similar. Como agente de condensación, se pueden usar hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y hexafluorofosfato de (1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(tri(dimetilamino))fosfonio. La temperatura de reacción está entre 0°C y la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 30 horas.

<Procedimiento 6-6>

El procedimiento es un procedimiento para reducir el compuesto (6a) para producir el compuesto (6b). Se pueden usar los métodos similares a aquellos en el <Procedimiento 1A-11>.

<Procedimiento 6-7>

El procedimiento es un procedimiento para proteger el amino del compuesto (6b) para producir el compuesto (6c). Se pueden usar los métodos similares a aquellos en el <Procedimiento 1B-6>.

<Procedimiento 6-8>

El procedimiento es un procedimiento para alquilar el compuesto (6c) para producir el compuesto (6d). Se pueden usar los métodos similares a aquellos en el <Procedimiento 1A-13>.

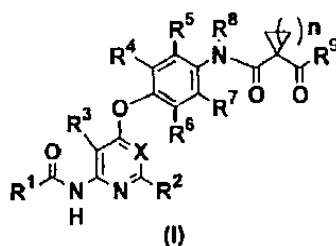
<Procedimiento 6-9>

5 El procedimiento es un procedimiento para desproteger el compuesto (6d) para producir el compuesto (6e). Se pueden usar los métodos similares a aquellos en el <Procedimiento 1A-5>.

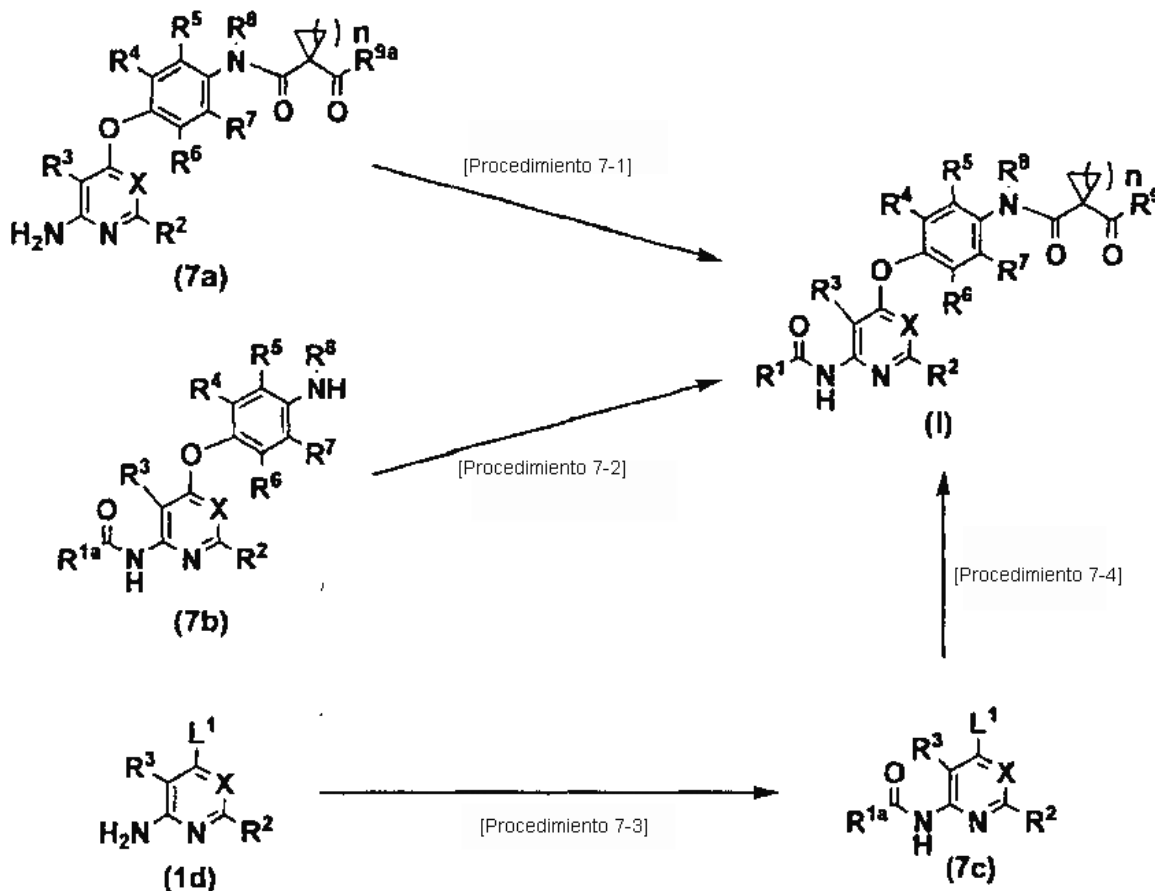
<Procedimiento 6-10>

El procedimiento es un procedimiento para alquilar el compuesto (6b) para producir el compuesto (6e). Se pueden usar los métodos similares a aquellos en el <Procedimiento 1A-12>.

10 [Método de producción 7] Un método para producir el compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I)



En la fórmula, los símbolos representan los mismos significados como se definen anteriormente.



15 En el esquema, los símbolos representan los mismos significados como se definen anteriormente.

<Procedimiento 7-1>

El procedimiento es un procedimiento para producir el compuesto (I) de la presente invención a partir del compuesto (7a), esto es, el intermedio (XI) anterior.

(1) Cuando  $R^{1a}$  o  $R^{9a}$  no contiene hidroxilo, amino primario o amino secundario:

5 Usando un compuesto representado por la fórmula  $Ar-OC(=O)-Cl$ , en la que Ar representa el mismo significado como se define anteriormente, el compuesto (7a) se puede convertir en un derivado de éster de ácido carbámico, que entonces se hace reaccionar con una amina para producir el compuesto (I) de la presente invención. Como alternativa, el compuesto (7a) se puede hacer reaccionar con un derivado de carbamato, un derivado de isocianato para convertir al compuesto (I) de la presente invención. Como disolvente, se pueden usar cloroformo, tolueno, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, clorobenceno o similar. También se puede usar un disolvente mixto del disolvente anterior y agua. También se puede usar una base, y específicamente una base orgánica tal como piridina, trietilamina y diisopropilamina, y una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio e hidróxido de sodio. La temperatura de reacción está entre 0°C y la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 30 horas.

15 (2) Cuando  $R^{1a}$  o  $R^{9a}$  contiene hidroxilo, amino primario o amino secundario:

Después de que estos sustituyentes se protegen adecuadamente, se puede llevar a cabo la reacción anterior seguida de la desprotección adecuada para producir el compuesto (I) de la presente invención.

20 (3) Después del procedimiento, a fin de convertir los grupos sustituyentes en  $R^{1a}$  o  $R^{9a}$ , también se pueden llevar a cabo en un procedimiento con éxito adecuado las reacciones sin embargo usadas tales como oxidación, reducción, esterificación, amidación, protección, desprotección e hidrólisis, como se describe en el <Procedimiento 6-1> del [Método de producción 6] anterior.

<Procedimiento 7-2>

25 El procedimiento es un procedimiento para producir el compuesto (I) de la presente invención a partir del compuesto (7b), esto es, el intermedio (XII) anterior. (1) Cuando  $R^{1a}$  o  $R^{9a}$  no contiene hidroxilo, amino primario o amino secundario:

(Método 1)

30 El compuesto (7b) se puede condensar con el compuesto (3d) para producir el compuesto (I) de la presente invención. Como agente de condensación, se pueden usar hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, hexafluorofosfato de (1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(tri(dimetilamino))fosfonio o similar. También se puede usar una base orgánica tal como trietilamina. Como disolvente, se pueden usar tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o similar. La temperatura de reacción está entre 0°C y la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 30 horas.

(Método 2) Cuando  $R^{1a}$ ,  $R^{9a}$  o  $R^{10}$  no contiene alcoxycarbonilo:

35 El compuesto (7b) se puede condensar con el compuesto (3a),  $R^{103}$  del compuesto resultante se desprotege entonces, seguido de la condensación con una amina o una sal de la misma para producir el compuesto (I) de la presente invención.

40 En la condensación del compuesto (7b) con el compuesto (3a), como agente de condensación, se pueden usar hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, hexafluorofosfato de (1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(tri(dimetilamino))fosfonio o similar. También se puede usar adecuadamente una base tal como trietilamina. Como disolvente, se pueden usar tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o similar. La temperatura de reacción está entre 0°C y la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 30 horas. Para la desprotección de  $R^{103}$ , se puede usar la hidrólisis usando una base o similar.

45 En la condensación con una amina o una sal de la misma, se puede usar la condensación general de un ácido carboxílico con una amina. Específicamente por ejemplo, como disolvente, se pueden usar N,N-dimetilformamida y tetrahidrofurano, y como agente de condensación, se pueden usar carbonildiimidazol, dicitclohexilcarbodiimida, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y hexafluorofosfato de (1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(tri(dimetilamino))fosfonio. También se puede usar adecuadamente una base tal como trietilamina. La temperatura de reacción está entre 0°C y la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 30 horas.

50 (2) Cuando  $R^{1a}$  o  $R^{9a}$  contiene hidroxilo, amino primario o amino secundario:

Después de que el sustituyente se protege si es necesario, se puede llevar a cabo la reacción anterior, seguido de la desprotección adecuada para producir el compuesto (I) de la presente invención.

(3) Después del procedimiento, a fin de convertir los grupos sustituyentes en R<sup>1a</sup> o R<sup>9a</sup>, también se pueden llevar a cabo reacciones usadas generalmente tales como oxidación, reducción, esterificación, amidación, protección, desprotección e hidrólisis, como se describe en el <Procedimiento 6-1> del [Método de producción 6] anterior.

5 <Procedimiento 7-3>

El procedimiento es un procedimiento para producir el compuesto (7c) a partir del compuesto (1d). Se pueden usar los métodos similares a aquellos en el <Procedimiento 6-1>, por ejemplo se puede usar un método en el que el compuesto (1d) se convierte en un derivado de éster de ácido carbámico usando un compuesto representado por la fórmula Ar-OC(=O)-Cl, en la que Ar representa el mismo significado como se define anteriormente, seguido de la reacción con una amina. Como alternativa, el compuesto (1d) se puede hacer reaccionar con un derivado de carbamato, un derivado de isocianato para la conversión en un derivado de urea correspondiente. Como disolvente, se pueden usar cloroformo, tolueno, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, clorobenceno o similar. También se puede usar un disolvente mixto del disolvente anterior y agua. También se puede usar una base. Específicamente, se puede usar una base orgánica tal como piridina, trietilamina y diisopropilamina, y una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio e hidróxido de sodio. La temperatura de reacción está entre 0°C y la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 30 horas.

<Procedimiento 7-4>

El procedimiento es un procedimiento para producir el compuesto (I) de la presente invención a partir del compuesto (7c).

20 (1) Cuando R<sup>1a</sup> o R<sup>9a</sup> no contiene hidroxilo, amino primario o amino secundario:

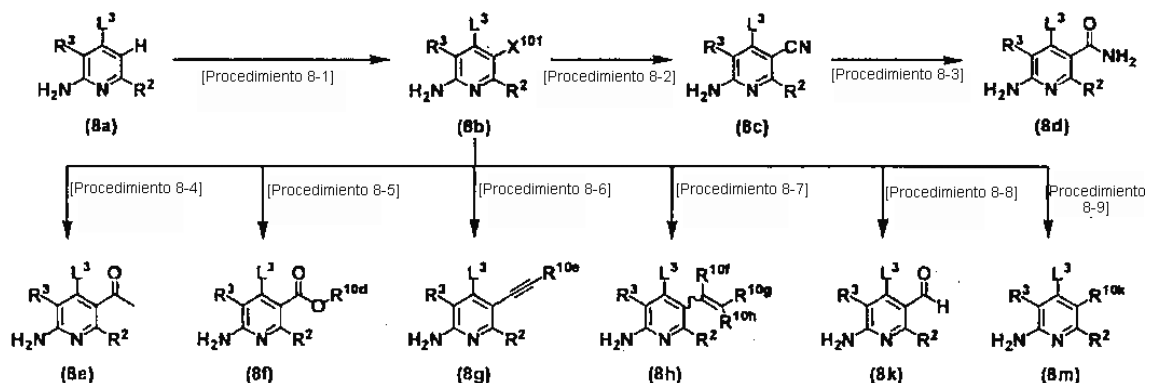
El compuesto (I) de la presente invención se puede obtener mediante una reacción de acoplamiento del compuesto (7c) y el compuesto (5a). Se pueden usar los métodos similares a aquellos en el <Procedimiento 1A-4>. Como disolvente, se pueden usar N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, 2-etoxietanol, clorobenceno o similar. Se puede añadir una base o un ácido al sistema de reacción, y específicamente se puede usar una base orgánica tal como trietilamina y diisopropilamina, una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio y hidruro de sodio, o un ácido tal como hidrocloreuro de piridina y ácido clorhídrico. La temperatura de reacción está entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 30 horas.

30 (2) Cuando R<sup>1a</sup> o R<sup>9a</sup> contiene hidroxilo, amino primario o amino secundario:

Después de que estos sustituyentes se protegen adecuadamente, se puede llevar a cabo la reacción anterior seguido de la desprotección adecuada para producir el compuesto (I) de la presente invención.

35 (3) Después del procedimiento, a fin de convertir los grupos sustituyentes en R<sup>1a</sup> o R<sup>9a</sup>, también se pueden llevar a cabo en un procedimiento con éxito las reacciones usadas generalmente tales como oxidación, reducción, esterificación, amidación, protección, desprotección e hidrólisis, como se describe en el <Procedimiento 6-1> del [Método de producción 6] anterior.

[Método de producción 8] Un método para producir un intermedio (1d), en el que X es un grupo representado por la fórmula -C(R<sup>10b</sup>)=



40 En el esquema, L<sup>3</sup> representa cloro o bromo; X<sup>101</sup> representa cloro, bromo o yodo; R<sup>10b</sup> representa halógeno, ciano, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub>, alquino de C<sub>2-6</sub> o un grupo representado por la fórmula -CO-R<sup>12</sup>, en el que R<sup>12</sup> representa el mismo significado como se define anteriormente; R<sup>10d</sup> representa alquilo de C<sub>1-6</sub>; R<sup>10e</sup> representa

hidrógeno o alquilo de C<sub>1-4</sub>; R<sup>10f</sup>, R<sup>10g</sup> y R<sup>10h</sup> pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno o alquilo de C<sub>1-4</sub>, con la condición de que el número total de carbonos de R<sup>10f</sup>, R<sup>10g</sup> y R<sup>10h</sup> es 0 o más hasta 4 o menos; R<sup>10k</sup> representa alquilo de C<sub>1-6</sub>; y los otros símbolos representan los mismos significados como se definen anteriormente.

5 <Procedimiento 8-1>

El procedimiento es un procedimiento para clorar, bromar o yodar la posición 5 del compuesto (8a) para producir el compuesto (8b). Por ejemplo, se puede usar un agente halogenante tal como yodo, N-yodosuccinimida, bromo, N-bromosuccinimida y N-clorosuccinimida. Como disolvente, por ejemplo, se pueden usar N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, diclorometano y acetonitrilo. La temperatura de reacción está entre 0°C y la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 48 horas.

10

<Procedimiento 8-2>

El procedimiento es un procedimiento para convertir X<sup>101</sup> del compuesto (8b) en ciano para producir el compuesto (8c). Con respecto a la combinación de L<sup>3</sup> y X<sup>101</sup> con la cianación, X<sup>101</sup> es preferiblemente yodo o bromo cuando L<sup>3</sup> es cloro, y X<sup>101</sup> es preferiblemente yodo cuando L<sup>3</sup> es bromo. Por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), se usan 0,5-0,6 equivalentes de cianuro de cinc con respecto del compuesto (8b), o se usan 1,0-1,2 equivalentes de cianuro potásico o cianuro trimetilsilílico con respecto del compuesto (8b). Como disolvente, por ejemplo, se pueden usar N,N-dimetilformamida, dioxano o tetrahidrofurano. La temperatura de reacción está entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 10 horas.

15

20 <Procedimiento 8-3>

El procedimiento es un procedimiento para producir el compuesto (8d) a partir del compuesto (8c). Se puede usar hidrólisis usando una base inorgánica tal como carbonato de potasio y un peróxido de hidrógeno. Como disolvente, se puede usar dimetilsulfóxido o similar. La temperatura de reacción está entre 0°C y la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 10 horas. También se puede usar un método de calentamiento a reflujo en un disolvente tal como tolueno y tetrahidrofurano en presencia de trimetilsilanolato de potasio, como se describe en Tetrahedron Lett., 41, 3747 (2000). El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 60 horas.

25

<Procedimiento 8-4>

El procedimiento es un procedimiento para producir el compuesto (8e) a partir del compuesto (8b). Se puede usar un método de reacción con (1-etoxivinil)tributylestaño en presencia de un catalizador de paladio tal como diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). En el sistema de reacción, se puede añadir una sal tal como cloruro de litio. Como disolvente, se pueden usar tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona o similar. La temperatura de reacción está entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 60 horas.

30

En cuanto a un documento que complementa el método anterior, se puede mencionar Tetrahedron, 53 (14), 5159 (1997).

35

<Procedimiento 8-5>

El procedimiento es un procedimiento para producir el compuesto (8f) a partir del compuesto (8b). Se puede usar un método que hace reaccionar un alcohol representado por la fórmula R<sup>10d</sup>-OH con monóxido de carbono en presencia de un catalizador de paladio, tal como diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II). En el sistema de reacción, se puede añadir una base tal como trietilamina y diisopropiletilamina. Como disolvente, se puede usar un alcohol representado por la fórmula R<sup>10d</sup>-OH, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido o similar. La temperatura de reacción está entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 60 horas.

40

En cuanto a un documento que complementa el método anterior, se puede mencionar Tetrahedron Lett., 25 (51), 5939 (1984).

45

<Procedimiento 8-6>

El procedimiento es un procedimiento para producir el compuesto (8g) a partir del compuesto (8b). El compuesto (8b) se puede hacer reaccionar con un derivado de acetileno en presencia de un catalizador de paladio tal como diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) para producir el compuesto (8g). En el sistema de reacción, se puede añadir una base orgánica tal como trietilamina, o una base inorgánica tal como carbonato de potasio e hidróxido de sodio. Puede coexistir un haluro de cobre monovalente. Como disolvente, se pueden usar tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, benceno, acetonitrilo o similar. La temperatura de reacción está entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 60 horas.

50



## &lt;Procedimiento 8-7&gt;

El procedimiento es un procedimiento para producir el compuesto (8h) a partir del compuesto (8b). El compuesto (8b) se puede hacer reaccionar con un derivado de trialquilvinilestaño en presencia de un catalizador de paladio tal como diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) para producir el compuesto (8h). En el sistema de reacción, se puede añadir hexametilfosforamida o similar. Como disolvente, se pueden usar tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido o similar. La temperatura de reacción está entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 60 horas.

En cuanto a un documento que complementa el método anterior, se puede mencionar Tetrahedron, 53 (14), 5159 (1997).

## &lt;Procedimiento 8-8&gt;

El procedimiento es un procedimiento para producir el compuesto (8k) a partir del compuesto (8b). Se puede usar un método de reacción con monóxido de carbono en presencia de un catalizador de paladio tal como diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), y formiato de sodio, como se describe en Bull. Chem. Soc. Jpn., 67 (8), 2329 (1994). Como disolvente, se pueden usar tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido o similar. La temperatura de reacción está entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 60 horas.

## &lt;Procedimiento 8-9&gt;

El procedimiento es un procedimiento para producir el compuesto (8m) a partir del compuesto (8b). Se puede usar un método de reacción con un reactivo preparado a partir de haluro de alquil magnesio y cloruro de cinc(II) en presencia de un catalizador de paladio tal como diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), como se describe en J. Org. Chem., 2001, 66 (20), 605. Como disolvente, se puede usar tetrahidrofurano o similar. La temperatura de reacción está entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 60 horas. Como alternativa, se puede usar un método de reacción con tetraalquilestaño en presencia de un catalizador de paladio, tal como diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), como se describe en Tetrahedron Lett. 1996, 37 (14), 2409-2412. Como disolvente, se puede usar tolueno o similar. La temperatura de reacción está entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 60 horas.

Se pueden aplicar reacciones similares a las descritas en los procedimientos de <Procedimiento 8-1> a <Procedimiento 8-9> para la conversión del sustituyente en la posición 5 ( $R^{10}$ ) del anillo de piridina de diversos intermedios descritos en el [Método de producción 1] a [Método de producción 7].

El "grupo saliente" puede ser cualquier grupo generalmente conocido como grupo saliente en síntesis orgánica, y no está particularmente limitado. Específicamente por ejemplo, incluye halógeno tal como cloro, bromo y yodo; nitro; alquilsulfonilo tal como metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo y etanosulfonilo; arilsulfonilo tal como bencenosulfonilo y p-toluenosulfonilo; y alcanilo tal como acetilo y trifluoroacetilo.

El grupo protector de amino puede ser cualquier grupo generalmente conocido como grupo protector de amino en síntesis orgánica, y no está particularmente limitado. Específicamente por ejemplo, incluye acilo sustituido o no sustituido tal como formilo, acetilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, propionilo, fenilacetilo, fenoxiacetilo y tienilacetilo; alcoxycarbonilo tal como t-butoxicarbonilo; benciloxycarbonilo sustituido o no sustituido tal como benciloxycarbonilo y 4-nitrobenciloxycarbonilo; alquilo sustituido o no sustituido tal como metilo, t-butilo y 2,2,2-tricloroetilo; bencilo sustituido tal como tritilo, 4-metoxibencilo, 4-nitrobencilo y difenilmetilo; alquilcarboniloxialquilo tal como pivaloiloximetilo; alquilsililo tal como trimetilsililo y t-butildimetilsililo; y alquilsililalcoxialquilo tal como trimetilsililmetoximetilo, trimetilsililetoximetilo, t-butildimetilsililmetoximetilo, t-butildimetilsililetoximetilo.

Estos grupos protectores se pueden desproteger mediante un método convencional tal como hidrólisis y reducción, dependiendo del tipo del grupo protector usado.

El grupo protector de hidroxilo puede ser cualquier grupo generalmente conocido como grupo protector de hidroxilo en síntesis orgánica, y no está particularmente limitado. Específicamente por ejemplo, incluye alquilsililo tal como trimetilsililo y t-butildimetilsililo; alcoximetilo tal como metoximetilo y 2-metoxietoximetilo; tetrahidropirano; bencilo sustituido o no sustituido tal como bencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo y tritilo; alquenilo tal como alilo; y acilo tal como formilo y acetilo.

Estos grupos protectores se pueden desproteger mediante un método convencional tal como hidrólisis y reducción, dependiendo del tipo del grupo protector usado.

El grupo protector de carboxilo puede ser cualquier grupo generalmente conocido como grupo protector de carboxilo en síntesis orgánica, y no está particularmente limitado. Por ejemplo, incluye alquilo sustituido o no sustituido tal como metilo, etilo, i-propilo, t-butilo, 2-yodoetilo y 2,2,2-tricloroetilo; alcoximetilo tal como metoximetilo, etoximetilo y i-butoximetilo; aciloximetilo tal como butililoximetilo y pivaloiloximetilo; alcoxycarboniloxietilo tal como 1-

metoxicarboniloxietilo y 1-etoxicarboniloxietilo; y bencilo sustituido o no sustituido tal como bencilo, 4-metoxibencilo, 2-nitrobencilo y 4-nitrobencilo.

Estos grupos protectores se pueden desproteger mediante un método convencional tal como hidrólisis y reducción, dependiendo del tipo del grupo protector usado.

5 Además de los grupos protectores anteriores, se pueden usar grupos descritos en Greene et al., "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª Edición, JOHN WILEY & SONS, INC.

10 Se han descrito anteriormente los ejemplos típicos de un método para producir el compuesto (I) según la presente invención. Cada uno de los materiales de partida y diversos reactivos puede ser una sal, un hidrato o un solvato, varía dependiendo del material de partida, disolvente y similar a usar, y no está limitado a ninguno en particular en tanto que no inhiba la reacción. Un disolvente a usar varía dependiendo del material de partida, del reactivo y similar, y no está limitado a ninguno en particular en tanto que no inhiba la reacción y pueda disolver el material de partida en cierto grado.

El compuesto (I) según la presente invención, si se proporciona como forma libre, se puede convertir en una forma de sal o hidrato que puede formar el anterior mediante un método convencional.

15 El compuesto (I) según la presente invención, si se proporciona como forma de sal o hidrato del compuesto (I), se puede convertir en una forma libre del compuesto (I) mediante un método convencional.

20 El compuesto (I) según la presente invención y los diversos isómeros (tales como isómeros geométricos e isómeros ópticos) del compuesto (I) según la presente invención se puede purificar y aislar por medios convencionales de separación, incluyendo recristalización, método de sales diastereómeras, método de separación enzimática, y diversas cromatografías tales como cromatografía de capa fina, cromatografía en columna y cromatografía de gases.

El compuesto (I) de la presente invención se mezcla generalmente con un aditivo apropiado y se formula para uso como medicamento. Pero el compuesto de la presente invención se puede usar solo sin ningún aditivo.

25 Los aditivos anteriores incluyen excipientes, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, agentes colorantes, correctores del sabor, emulsionantes, tensioactivos, auxiliares de la disolución, agentes de suspensión, agentes que proporcionan isotonicidad, agentes tamponantes, antisépticos, antioxidantes, estabilizantes, aceleradores de la absorción, y similares. Si se desea, también se pueden combinar apropiadamente para el uso.

30 Los excipientes incluyen, por ejemplo, lactosa, azúcar blanda blanca, glucosa, almidón de maíz, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, dextrina, celulosa cristalina, anhídrido silícico blando, silicato de aluminio, silicato de calcio, aluminometasilicato de magnesio e hidrogenofosfato de calcio.

Los aglutinantes incluyen, por ejemplo, polialcohol vinílico, metilcelulosa, etilcelulosa, goma arábica, tragacanto, gelatina, goma laca, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona y macrogol.

35 Los lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, estearilfumarato de sodio, talco, polietilenglicol y sílice coloidal

Los disgregantes incluyen, por ejemplo, celulosa cristalina, agar, gelatina, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato de sodio, citrato de calcio, dextrina, pectina, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, carboximetilalmidón y carboximetilalmidón sódico.

40 Los agentes colorantes incluyen, por ejemplo, los aprobados para la adición a compuestos farmacéuticos, tales como sesquióxido de hierro, sesquióxido de hierro amarillo, carmín, caramelo, β-caroteno, óxido de titanio, talco, fosfato sódico de riboflavina, laca de aluminio amarilla, y similares.

Los correctores del sabor incluyen polvo de cacao, mentol, polvos aromáticos, aceite de menta, borneol, corteza de canela en polvo, y similares.

45 Los emulsionantes o tensioactivos incluyen, por ejemplo, esteariltrietanolamina, laurilsulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, monoestearato de glicerina, ésteres de ácidos grasos con sacarosa y ésteres de ácidos grasos con glicerina.

Los auxiliares disolventes incluyen, por ejemplo, polietilenglicol, propilenglicol, benzoato de bencilo, etanol, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, polisorbato 80 y nicotinamida.

50 Los agentes de suspensión incluyen, por ejemplo, polímeros hidrófilos tales como polialcohol vinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, además de los tensioactivos anteriores.

Los agentes que proporcionan isotonicidad incluyen, por ejemplo, glucosa, cloruro de sodio, manitol y sorbitol.

Los agentes tamponantes incluyen, por ejemplo, disoluciones tampón de fosfato, acetato, carbonato y citrato.

Los antisépticos incluyen, por ejemplo, metilparabeno, propilparabeno, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenetílico, ácido deshidroacético y ácido sórbico.

5 Los antioxidantes incluyen, por ejemplo, sulfito, ácido ascórbico y  $\alpha$ -tocoferol.

Los estabilizantes incluyen los usados habitualmente en compuestos farmacéuticos.

Los aceleradores de la absorción incluyen los usados habitualmente en compuestos farmacéuticos.

10 La formulación puede estar en una forma oral, tal como comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, jarabes, tabletas e inhalantes; una forma de aplicación externa tal como supositorios, ungüento, pomada para los ojos, venda, colirios, gotas para la nariz, gotas para los oídos, papilla y loción; y una inyección.

Una formulación oral se puede formular combinando apropiadamente los aditivos anteriores, y se puede revestir sobre la superficie si es necesario.

15 Una aplicación externa se puede formular combinando apropiadamente los aditivos anteriores, particularmente excipientes, aglutinantes, correctores del sabor, emulsionantes, tensioactivos, auxiliares disolventes, agentes de suspensión, agentes que proporcionan isotonicidad, antisépticos, antioxidantes, estabilizantes y aceleradores de la absorción.

Una inyección se puede formular combinando apropiadamente los aditivos anteriores, particularmente emulsionantes, tensioactivos, auxiliares disolventes, agentes de suspensión, agentes que proporcionan isotonicidad, agentes tamponantes, antisépticos, antioxidantes, estabilizantes y aceleradores de la absorción.

20 La dosis del compuesto según la presente invención para el uso farmacéutico varía dependiendo de los síntomas y de la edad de los pacientes, pero será normalmente 0,1 mg a 10 g (preferiblemente 1 mg a 2 g) para una formulación oral, 0,01 mg a 10 g (preferiblemente 0,1 mg a 2 g) para aplicación externa, y 0,01 mg a 10 g (preferiblemente 0,1 mg a 2 g) para inyección, que se administra una vez o dividida a lo largo de dos a cuatro veces al día

## 25 Ejemplos

El compuesto según la presente invención se puede producir, por ejemplo, mediante los métodos descritos en los Ejemplos de Producción y en los Ejemplos más abajo. Pero estos Ejemplos son para fines ilustrativos, y el compuesto según la presente invención no está en ningún caso limitado a los siguientes Ejemplos específicos.

30 En los Ejemplos de Producción y Ejemplos, se usó YMC SIL-60-400/230W como gel de sílice para la purificación, excepto que se describa de otro modo.

Para las condiciones de purificación mediante LC-MS, se usaron las dos condiciones descritas más abajo (Condición 1 de Gradiente o Condición 2 de Gradiente), excepto que se describa de otro modo.

Columna ODS: CAPCELL PAK C-18

Disolvente

35 Disolución A: Agua

Disolución B: Acetonitrilo

Disolución C: Ácido trifluoroacético al 1% en agua

Caudal: 30 ml/min.

Tiempo de parada: 10 min.

40 Condición 1 de Gradiente

0,00 min. A: 80%, B: 10%, C: 10%

7,80 min. A: 30%, B: 60%, C: 10%

8,00 min. A: 0%, B: 100%, C: 0%

Condición 2 de Gradiente

0,00 min. A: 80%, B: 10%, C: 10%

2,00 min. A: 70%, B: 20%, C: 10%

7,50 min. A: 40%, B: 50%, C: 10%

8,00 min. A: 0%, B: 100%, C: 0%

#### 5 (Ejemplo de producción 1) 3-Dimetilaminoazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una disolución de 1-Boc-azetidín-3-ona (3,45 g) en metanol (175 ml) se añadieron una disolución 2M de dimetilamina en tetrahidrofurano (21,9 ml), ácido acético (1,73 ml), paladio al 10% sobre carbón (2,15 g), seguido de agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 14 h. El catalizador se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, que se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (4,07 g, 101%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,43 (9H, m), 2,17 (6H, s), 3,01 (1H, m), 3,79 (2H, m), 3,91 (2H, m).

#### (Ejemplo de producción 2) Trihidrocloruro de N-[1-(1-bencilpiperidín-4-il)azetidín-3-il]-N,N-dimetilamina

Se agitó 3-dimetilaminoazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (7,00 g) en un baño de hielo, y se le añadió ácido trifluoroacético (21,6 ml), seguido de agitación en un baño de hielo durante 30 min., después a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un producto bruto de ditrifluoroacetato de 3-(dimetilamino)azetidina como un aceite marrón (ESI-MS (m/z): 101 [M+H]<sup>+</sup>). Se disolvió en diclorometano (350 ml), y se le añadió 1-bencil-4-piperidona (6,49 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 min. Se enfrió en un baño de hielo, y se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (11,1 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró. Al residuo se añadieron acetato de etilo (300 ml), salmuera y carbonato de potasio, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 min., y se llevó a cabo la separación líquido-líquido. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo:tetrahidrofurano = 1:1. La capa orgánica se combinó y se secó, seguido de la adición de una disolución 4N de ácido clorhídrico en acetato de etilo (26,3 ml). Se concentró para proporcionar un producto bruto del compuesto del título como cristales incoloros (14,1 g).

ESI-MS (m/z): 274 [M+H]<sup>+</sup>.

#### (Ejemplo de producción 3) Trihidrocloruro de N,N-dimetil-N-[1-(piperidín-4-il)azetidín-3-il]amina

A una disolución de un producto bruto de trihidrocloruro de N-[1-(1-bencilpiperidín-4-il)azetidín-3-il]-N,N-dimetilamina (14,1 g) en 2-propanol (380 ml)-agua (380 ml) se añadió paladio al 10% sobre carbón (5,0 g), seguido de agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 12 h. El catalizador se eliminó mediante filtración. La concentración del filtrado proporcionó un producto bruto del compuesto del título como cristales incoloros (10,7 g).

ESI-MS (m/z): 184 [M+H]<sup>+</sup>.

#### (Ejemplo de producción 4) Trihidrocloruro de 1-(1-metilazetidín-3-il)piperazina

A una disolución de 1-bencilpiperazina (0,500 ml) en metanol (25 ml) se añadieron 1-Boc-azetidín-3-ona (495 mg), ácido acético (0,182 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 min. Se le añadió paladio al 10% sobre carbón (308 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 15 h. El catalizador se eliminó mediante filtración. El residuo se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró para proporcionar un producto bruto de 4-bencil-1-(1-Boc-azetidín-3-il)piperazina (ESI-MS (m/z): 332 [M+H]<sup>+</sup>). Se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se le añadió hidruro de litio y aluminio (219 mg), mientras se agitaba en un baño de hielo. La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo durante 15 min., a temperatura ambiente durante 15 min., y se calentó a reflujo a 100°C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo. Se le añadieron agua (0,22 ml), una disolución acuosa 5N de hidróxido de sodio (0,22 ml) y agua (1,1 ml), seguido de agitación en un baño de hielo durante 1 h. La materia insoluble se eliminó mediante filtración. Al filtrado se añadió una disolución 4N de ácido clorhídrico en acetato de etilo (2,17 ml), que se concentró para proporcionar un producto bruto de trihidrocloruro de 4-bencil-1-(1-metilazetidín-3-il)piperazina (ESI-MS (m/z): 246[M+H]<sup>+</sup>). Se disolvió en agua (25 ml) y 2-propanol (25 ml). Se le añadió paladio al 10% sobre carbón (615 mg), seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 12 h. El catalizador se eliminó mediante filtración. La concentración del filtrado proporcionó un producto bruto del compuesto del título como un sólido blanco (382 mg).

ESI-MS (m/z): 156 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo de producción 5) [1-(2-Dimetilaminoacetil)piperidin-4-il]carbamato de *terc*-butilo**

A una disolución de 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)piperidina (5,0 g) en N,N-dimetilformamida (70 ml) se añadieron N,N-dimetilglicina (2,97 g), 1-hidroxibenzotriazol (3,89 g) e hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (5,27 g), seguido de agitación en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 46 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo (400 ml), salmuera (200 ml) y una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (50 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 min., y se llevó a cabo la separación líquido-líquido. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como cristales incoloros (8,03 g, cuantitativo).

ESI-MS (m/z): 286 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo de producción 6) N-[1-(2-Dimetilaminoetil)piperidin-4-il]-N-metilamina**

Una disolución de [1-(2-dimetilaminoacetil)piperidin-4-il]carbamato de *terc*-butilo (7,07 g) en tetrahidrofurano (100 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno, en un baño de hielo. Se le añadió hidruro de litio y aluminio (280 mg), seguido de agitación en un baño de hielo durante 15 min., después a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante 11 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo. Se le añadieron agua (2,8 ml), una disolución acuosa 5N de hidróxido de sodio (2,8 ml) y agua (14,0 ml) en este orden, seguido de agitación durante 2 h. La materia insoluble se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (4,65 g, cuantitativo).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,34-1,43 (2H, m), 1,87-1,90 (2H, m), 2,02-2,08 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,31-2,50 (7H, m), 2,90 (2H, m), 3,14-3,27 (1H, m). ESI-MS (m/z): 186 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo de producción 7) N,N-Dietil-N<sup>1</sup>-metilpropano-1,3-diamina**

A una disolución de N,N-dietil-1,3-propanodiamina (10,0 ml) y trietilamina (10,0 ml) en tetrahidrofurano (150 ml) se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (5,15 ml) mientras se agitaba en un baño de hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min., se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml), y se llevó a cabo la separación líquido-líquido. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió de nuevo en acetato de etilo (200 ml), se secó sobre carbonato de potasio, y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite amarillo pálido (8,90 g, ESI-MS (m/z): 189). El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (200 ml), y se le añadió gradualmente hidruro de litio y aluminio (2,00 g) mientras se agitaba en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 15 min., después a 65°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, se le añadieron en este orden agua (2,0 ml), una disolución acuosa 5N de hidróxido de sodio (2,0 ml) y agua (10,0 ml), seguido de agitación en un baño de hielo durante 1 h. La materia insoluble se eliminó mediante filtración y se lavó con tetrahidrofurano, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (9,2 g, 72%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,01 (6H, t, J = 7,0 Hz), 1,65 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,47 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,51 (4H, q, J = 7,0 Hz), 2,62 (2H, t, J = 7,0 Hz). ESI-MS (m/z): 145 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo de producción 8) Éster etílico del ácido (4-benzoilpiperazin-1-il)acético**

Se disolvió 1-(etoxicarbonilmetil)piperazina (5,1 g) en tetrahidrofurano (300 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se le añadieron trietilamina (8,25 ml) y cloruro de benzoilo (3,44 ml), mientras se agitaba en un baño de agua con hielo. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml). La capa orgánica separada se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a presión reducida, para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (8,19 g, cuantitativo).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,20-2,85 (4H, m), 3,26 (2H, m), 3,48 (2H, m), 3,85 (2H, m), 4,19 (2H, m), 7,41 (5H, m).

**(Ejemplo de producción 9) 1-(Azetidin-1-il)-2-(4-benzoilpiperazin-1-il)etanona**

A éster etílico del ácido (4-benzoilpiperazin-1-il)acético (8,19 g) se añadieron metanol (300 ml) y agua (50 ml), y se le añadió hidróxido de litio (1,34 g) en un baño de agua con hielo, seguido de agitación durante 10 min. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 24 h. Tras la adición de ácido clorhídrico 1N (55,9 ml), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió etanol (200 ml) al residuo

resultante. La materia insoluble precipitada se filtró a través de celita. El filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto de ácido (4-benzoilpiperazin-1-il)acético como un sólido blanco (8,6 g). A ácido (4-benzoilpiperazin-1-il)acético (2 g) se añadió N,N-dimetilformamida (80 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y se le añadieron hidrocloreto de azetidina (1,51 g), trietilamina (4,49 ml), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (3,09 g) y 1-hidroxibenzotriazol (2,18 g) en este orden, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 66 h. La separación líquido-líquido se llevó a cabo tras la adición a la mezcla de reacción de acetato de etilo (100 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml) en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida, el residuo resultante se suspendió en éter dietílico (10 ml). El sólido se recogió mediante filtración, y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (731,5 mg).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,40-2,80 (6H, m), 3,03 (2H, s), 3,47 (2H, m), 3,83 (2H, m), 4,06 (2H, m), 4,22 (2H, m), 7,30-7,50 (5H, m).

#### (Ejemplo de producción 10) 1-[2-(Azetidín-1-il)etil]-4-bencilpiperazina

Se suspendió hidruro de litio y aluminio (405 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno mientras se agitaba en un baño de agua con hielo, y se le añadieron 1-(azetidín-1-il)-2-(4-benzoilpiperazin-1-il)etanona (730 mg) y tetrahidrofurano (5 ml x 3). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 3 h. Después de que la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se le añadió agua (0,4 ml), una disolución acuosa 5N de hidróxido de sodio (0,4 ml) y agua (1,2 ml), seguido de agitación durante 13 h. La materia insoluble en la mezcla de reacción se filtró a través de celita, y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un producto bruto del compuesto del título como un aceite amarillo pálido (687 mg).

ESI-MS (m/z): 260 [M+H]<sup>+</sup>.

#### (Ejemplo de producción 11) Trihidrocloreto de 1-[2-(azetidín-1-il)etil]piperazina

Se disolvió 1-[2-(azetidín-1-il)etil]-4-bencilpiperazina (687 mg) en metanol (30 ml), y se le añadió hidróxido de paladio al 20% sobre carbón (372 mg), seguido de agitación bajo una atmósfera de hidrógeno a presión (0,4 MPa) durante 10 h. El catalizador se eliminó mediante filtración y se lavó con metanol. Se añadió al filtrado una disolución 4N de ácido clorhídrico en acetato de etilo (1,33 ml), seguido de agitación. El ácido clorhídrico en exceso se eliminó a presión reducida mientras se agitaba. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón pálido (736 mg, cuantitativo).

ESI-MS (m/z): 170 [M+H]<sup>+</sup>.

#### (Ejemplo de producción 12) 2-Amino-4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)piridina

Se disolvió 2-amino-4-cloropiridina (8,00 g) en N-metilpirrolidona (65 ml), y se le añadieron 2-fluoro-4-nitrofenol (19,55 g) y N,N-diisopropiletilamina (43,36 ml), seguido de agitación a 160°C durante 41 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se repartió entre acetato de etilo-tetrahidrofurano (1:1) y una disolución acuosa 2N de hidróxido de sodio. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera en este orden. La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo, y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:2, después acetato de etilo). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron, y los cristales precipitaron mediante adición de acetato de etilo al residuo. Los cristales se recogieron mediante filtración y se secaron bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como cristales opalescentes (3,02 g, 20%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4,52 (2H, brs), 6,05 (1H, d, J = 1,6 Hz), 6,30 (1H, dd, J = 1,6, 5,6 Hz), 7,20-7,30 (1H, m), 8,02 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,05-8,15 (2H, m).

#### (Ejemplo de producción 13) 3-[4-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)piridin-2-il]-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea

Se disolvió 2-amino-4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)piridina (200 mg) en tetrahidrofurano (8 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se le añadieron gota a gota trietilamina (0,336 ml) y cloroformiato de fenilo (0,302 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml), y se añadió a temperatura ambiente N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)amina (0,467 ml), seguido de agitación durante 4 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, agua y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en

gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo). El disolvente se concentró a presión reducida y se secó a presión reducida, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (245 mg, 75,5%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,50-1,70 (2H, m), 1,79 (2H, m), 2,04-2,13 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,88-2,98 (5H, m), 4,09-4,22 (1H, m), 6,66 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,26-7,35 (1H, m), 7,74-7,78 (1H, m), 8,06-8,13 (2H, m), 8,13-8,19 (2H, m).

**(Ejemplo de producción 14) 3-[4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-il]-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea**

Se disolvió 3-[4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)piridin-2-il]-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea (243 mg) en tetrahidrofurano (6 ml)-metanol (6 ml), y se le añadió paladio al 10% sobre carbón (128 mg), seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno durante 3 h. La atmósfera en la vasija de reacción se sustituyó con nitrógeno, y el catalizador se eliminó mediante filtración y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo) y se concentró a presión reducida, para proporcionar el compuesto del título como un polvo amarillo pálido (175 mg, 78,0%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,50-1,70 (2H, m), 1,78 (2H, m), 1,98-2,18 (2H, m), 2,20-2,38 (3H, m), 2,82-3,02 (5H, m), 3,75 (2H, m), 4,08-4,26 (1H, m), 6,45 (1H, dd, J = 3,2, 8,4 Hz), 6,47-6,66 (2H, m), 6,97 (1H, m), 7,17 (1H, brs), 7,65 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,03 (1H, d, J = 5,6 Hz).

ESI-MS (m/z): 374 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo de producción 15) 4-Cloropiridin-2-carboxilato de etilo**

Una mezcla de ácido 4-cloropiridin-2-carboxílico (39,4g) y cloruro de tionilo (64 ml) se calentó y se agitó a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante 6 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Se concentró a presión reducida y se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo resultante se añadió gradualmente a etanol mientras se agitaba en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió al residuo una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (38,8 g, 83,6%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,46 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,50 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 2,0, 5,2 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,67 (1H, d, J = 5,2 Hz).

**(Ejemplo de producción 16) 4-(3-Fluoro-4-nitrofenoxi)piridin-2-carboxilato de etilo**

A 4-cloropiridin-2-carboxilato de etilo (19,4 g) se añadieron 3-fluoro-4-nitrofenol (24,7 g) y clorobenceno (7,0 ml), seguido de calentamiento y agitación en una atmósfera de nitrógeno a 120°C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Se le añadieron acetato de etilo (400 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (400 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 27 h. La agitación se detuvo, y la capa acuosa se separó. A la capa orgánica se añadió de nuevo una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 días. La agitación se detuvo, y la capa acuosa se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 2:1, 1:1, después acetato de etilo). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (12,9 g, 40,2%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,45 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,49 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,97-7,01 (2H, m), 7,16 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,20 (1H, m), 8,76 (1H, d, J = 5,6 Hz).

ESI-MS (m/z): 329 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo de producción 17) Ácido 4-(4-benciloxicarbonilamino-3-fluorofenoxi)piridin-2-carboxílico**

A una disolución de 4-(3-fluoro-4-nitrofenoxi)piridin-2-carboxilato de etilo (8,56 g) en etanol (150 ml) se añadió hidróxido de paladio al 20% de sobre carbón (1,0 g), seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 9,5 h. El catalizador se eliminó mediante filtración. Al filtrado se añadió una disolución 4N de ácido clorhídrico en acetato de etilo (14 ml) y se concentró. La concentración se detuvo antes de sequedad. Se le añadió agua (75 ml), acetona (150 ml) e hidrogenocarbonato de sodio (11,8 g). Se enfrió en un baño de hielo, y se añadió cloruro de benciloxicarbonilo (6,00 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró a presión reducida, y el

residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:1, 1:2, después acetato de etilo). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se suspendió en hexano y se dejó reposar durante un rato, después el sobrenadante se eliminó usando una pipeta. Este residuo se secó para proporcionar 4-(4-benciloxicarbonilamino-3-fluorofenoxi)piridin-2-carboxilato de etilo como un sólido amarillo pálido (7,51 g, 65,4%). Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,43 (3H, m), 4,45-4,52 (2H, m), 5,24 (2H, s), 6,87-6,92 (2H, m), 6,99 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,35-7,45 (6H, m), 7,65 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,19 (1H, m), 8,60 (1H, d, J = 5,6 Hz).

Se disolvió 4-(4-benciloxicarbonilamino-3-fluorofenil)piridin-2-carboxilato de etilo (7,95 g) en etanol (120 ml), y se le añadió agua (25 ml). Se le añadió hidróxido de litio (783 mg) mientras se agitaba a temperatura ambiente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió 1N ácido clorhídrico (60 ml) y se concentró a presión reducida. Tras la concentración, los cristales precipitados en la mezcla de reacción se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua. Los cristales se disolvieron en acetato de etilo-tetrahidrofurano, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de secar, la disolución se concentró a presión reducida. Los cristales resultantes se suspendieron en hexano y se recogieron mediante filtración. Los cristales se secaron para proporcionar el compuesto diana como cristales amarillo pálido (5,04 g, 72,0%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5,18 (2H, s), 7,08 (1H, m), 7,23 (1H, m), 7,24-7,46 (8H, m), 7,75 (1H, m), 8,59 (1H, d, J = 5,6 Hz), 9,59 (1H, s).

#### (Ejemplo de producción 18) [4-(4-Benciloxicarbonilamino-3-fluorofenoxi)piridin-2-il]carbamato de *tert*-butilo

A una suspensión de ácido 4-(4-benciloxicarbonilamino-3-fluorofenoxi)piridin-2-carboxílico (5,04 g) en *tert*-butanol (50 ml) se añadió trietilamina (4,6 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación. Se le añadió difenilfosforil azida (3,13 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se calentó y se agitó a 90°C durante 30 min. y a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Se le añadió acetato de etilo (25 ml), y la mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 30 min. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con éter dietílico. Estos cristales se secaron bajo aireación a temperatura ambiente durante 1 h, para proporcionar el compuesto del título como cristales incoloros (3,92 g, 65,5%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,42 (9H, s), 5,17 (2H, s), 6,62 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 2,2, 11,2 Hz), 7,35-7,42 (6H, m), 7,70 (1H, m), 8,14 (1H, d, J = 5,6 Hz), 9,53 (1H, s), 9,83 (1H, s).

#### (Ejemplo de producción 19) [4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil]carbamato de bencilo

Una disolución 4N de ácido clorhídrico en acetato de etilo (120 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se le añadió [4-(4-benciloxicarbonilamino-3-fluorofenoxi)piridin-2-il]carbamato de *tert*-butilo (3,92 g) mientras se agitaba, seguido de agitación en un baño de hielo durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 3,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se le añadieron acetato de etilo (150 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (70 ml), y se llevó a cabo la separación líquido-líquido. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de secar, la capa orgánica se concentró a presión reducida. Los cristales resultantes se suspendieron en un disolvente mixto de hexano-acetato de etilo (5:1). Los cristales se recogieron mediante filtración y se lavaron con un disolvente mixto de hexano-acetato de etilo (5:1). Los cristales se succionaron hasta sequedad a temperatura ambiente, para proporcionar el compuesto del título como cristales amarillo pálido (2,93 g, 95,9%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4,49 (2H, m), 5,23 (2H, s), 5,95 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,26 (1H, dd, J = 2,0, 6,0 Hz), 6,84-6,90 (2H, m), 7,00 (1H, m), 7,34-7,42 (5H, m), 7,94 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,10 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 354 [M+H]<sup>+</sup>.

#### (Ejemplo de producción 20) [4-(3-Fluoro-4-[[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino]fenoxi)piridin-2-il]-N-fenoxicarbonilcarbamato de fenilo

A una disolución de [4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil]carbamato de bencilo (1,25 g) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadieron trietilamina (1,48 ml) y cloroformiato de fenilo (1,11 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó para proporcionar un producto bruto de N-[4-(4-benciloxicarbonilamino-3-fluorofenoxi)piridin-2-il]-N-fenoxicarbonilcarbamato de fenilo como un aceite marrón (ESI-MS (m/z): 616 [M+Na]<sup>+</sup>). Se disolvió en tetrahidrofurano (200 ml), se le añadió hidróxido de paladio al 20% (497 mg), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 h. El catalizador se eliminó mediante filtración y se lavó con tetrahidrofurano. El filtrado se concentró hasta 20 ml para proporcionar una disolución de N-[4-(4-amino-3-



5 fluorofenoxi)piridin-2-il]-N-fenoxicarbonilcarbomato de fenilo (ESI-MS (m/z): 482 [M+Na]<sup>+</sup>, 941 [2M+Na]<sup>+</sup>) en tetrahidrofurano. Se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 ml). Se le añadieron ácido 1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (1,58 g), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (3,13 g) y trietilamina (0,987 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 13,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (heptano:acetato de etilo = 3:2, 1:1 después 1:2), para proporcionar el compuesto del título como una espuma incolora (940 mg, 40,0%).

10 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,68-1,76 (4H, m), 6,90 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,95 (1H, m), 6,98 (1H, m), 7,03-7,07 (3H, m), 7,18 (4H, d, J = 8,4 Hz), 7,25 (2H, m), 7,38 (4H, m), 7,48 (2H, m), 8,27 (1H, m), 8,46 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,75 (1H, s), 9,40 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 687 [M+Na]<sup>+</sup>.

#### (Ejemplo de producción 21) 4-Cloropiridin-2-carboxilato de metilo

15 A cloruro de tionilo (500 ml) agitado a temperatura ambiente se añadió gradualmente ácido picolínico (200 g). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 85°C durante 20 min. y posteriormente a 100°C durante 157 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, después el cloruro de tionilo se eliminó a presión reducida. Se añadió gradualmente metanol (500 ml) al residuo, mientras se agitaba en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 1 h, después a temperatura ambiente durante 17,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se repartió entre acetato de etilo:tetrahidrofurano = 2:1 (1,0 l) y una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (500 ml). La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (500 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y se añadieron hexano (200 ml) y éter dietílico (40 ml) al residuo resultante, y se agitó a temperatura ambiente durante 13 h. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó dos veces con un disolvente mixto de hexano (100 ml)-éter dietílico (20 ml), y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (182 g, 65,2%).

25 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3,99 (3H, s), 7,83 (1H, dd, J = 2,0, 5,2 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,70 (1H, d, J = 5,2 Hz).

#### (Ejemplo de producción 22) Dihidrocloruro del éster metílico del ácido 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-carboxílico

30 Se disolvieron éster metílico del ácido 4-cloropiridin-2-carboxílico (30 g) y 2-fluoro-4-nitrofenol (41,2 g) en clorobenceno (24 ml), seguido de agitación en una atmósfera de nitrógeno a 120°C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió metanol (100 ml), y se agitó durante 30 min. El disolvente se eliminó a presión reducida, después el residuo resultante se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (150 ml). La capa orgánica separada se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (100 ml) y salmuera (150 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, se añadió etanol (200 ml) al residuo resultante, seguido de agitación durante 30 min. El sólido se recogió mediante filtración, y el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (YMC, SIL-60-400/230W, eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida, el sólido resultante se combinó con el sólido anterior para proporcionar éster metílico del ácido 4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)piridin-2-carboxílico como un sólido marrón pálido (20,0 g, 40,0%).

45 El producto purificado anterior (9,90 g) se disolvió en metanol (340 ml) y tetrahidrofurano (340 ml), se le añadió paladio al 20% hidróxido de sobre carbón (2,4 g), seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La atmósfera en la vasija de reacción se sustituyó con nitrógeno, y el catalizador se eliminó mediante filtración y se lavó con metanol. Se añadió al filtrado una disolución 4N de ácido clorhídrico en acetato de etilo (4,18 ml), y la concentración a presión reducida proporcionó un producto bruto del compuesto del título como un sólido amarillo pálido (11,5 g).

ESI-MS (m/z): 263 [M+H]<sup>+</sup>

#### (Ejemplo de producción 23) Éster metílico del ácido 4-(4-benciloxicarbonilamino-2-fluorofenoxi)piridin-2-carboxílico

50 Se disolvió éster metílico del ácido 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-carboxílico (11,5 g) en acetona (340 ml) y agua (170 ml). A la mezcla de reacción se añadió hidrogenocarbonato de sodio (17,3 g), después cloroformiato de bencilo (9,79 ml) mientras se agitaba en un baño de agua con hielo, seguido de agitación durante 15 min. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, después se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción enfriada en un baño de agua con hielo se añadió cloroformiato de bencilo adicional (2,45 ml), seguido de agitación

durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo resultante se añadieron acetato de etilo (500 ml) y salmuera (200 ml), y se llevó a cabo la separación líquido-líquido. La capa orgánica separada se lavó con agua (100 ml) y salmuera (200 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, el sólido resultante se suspendió en acetato de etilo (50 ml) y hexano (30 ml). El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (9,6 g, 70,6%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3,95-4,10 (3H, m), 5,23 (2H, m), 6,84 (1H, m), 7,00 (1H, m), 7,11 (2H, m), 7,34-7,50 (5H, m), 7,56 (1H, m), 7,62 (1H, m), 8,59 (1H, m).

**(Ejemplo de producción 24) Ácido 4-(4-benciloxicarbonilamino-2-fluorofenoxi)piridin-2-carboxílico**

Se disolvió éster metílico del ácido 4-(4-benciloxicarbonilamino-2-fluorofenoxi)piridin-2-carboxílico (10,7 g) en metanol (450 ml), y se le añadieron N,N-dimetilformamida (150 ml), y agua (75 ml) e hidróxido de litio (1,36 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se le añadió ácido clorhídrico 1N (100 ml), después la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se llevó a cabo la separación líquido-líquido tras la adición de acetato de etilo (500 ml), y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido resultante se lavó con agua y hexano, y se secó bajo aireación. La capa orgánica del filtrado, obtenida anteriormente, se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera (200 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el sólido resultante se lavó con agua y hexano y se secó bajo aireación. Este sólido se combinó con el sólido obtenido anteriormente, y se secó a 60°C toda la noche, para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (9,53 g, 92,3%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3,32 (1H, brs), 5,19 (2H, s), 7,21 (1H, m), 7,25-7,58 (8H, m), 7,64 (1H, d, J = 12,8 Hz), 8,59 (1H, d, J = 5,6 Hz), 10,18 (1H, brs).

**(Ejemplo de producción 25) Éster *terc*-butílico del ácido [4-(4-benciloxicarbonilamino-2-fluorofenoxi)piridin-2-il]carbámico**

Se disolvió ácido 4-(4-benciloxicarbonilamino-2-fluorofenoxi)piridin-2-carboxílico (500 mg) en alcohol *terc*-butílico (5 ml), y se le añadieron trietilamina (0,457 ml) y difenilfosforil azida (0,310 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1,5 h. La mezcla de reacción se calentó hasta 30°C y se agitó durante 1 h y a 40°C durante 45 min. La mezcla de reacción se calentó hasta 50°C y se agitó durante 30 min., después se calentó hasta 60°C y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C y se agitó durante 30 min. y a 80°C durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó hasta 90°C y se agitó durante 1,5 h, después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml) en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; heptano:acetato de etilo = 3:2). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se suspendió en éter dietílico (3 ml) y hexano (3 ml). El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (277 mg, 46,6%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,49 (9H, s), 5,22 (2H, s), 6,46 (1H, dd, J = 2,0, 6,0 Hz), 6,77 (1H, brs), 6,99-7,14 (2H, m), 7,28-7,48 (7H, m), 7,52 (1H, m), 8,06 (1H, d, J = 6,0 Hz).

ESI-MS (m/z): 476 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo de producción 26) Éster *terc*-butílico del ácido [4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil]carbámico**

A una disolución 4N de ácido clorhídrico en acetato de etilo (30 ml) se añadió éster *terc*-butílico del ácido [4-(4-benciloxicarbonilamino-2-fluorofenoxi)piridin-2-il]carbámico (510 mg) mientras se agitaba en un baño de agua con hielo. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, seguido de agitación durante 16 h. A la mezcla de reacción se añadieron éter dietílico (10 ml) y una disolución acuosa 5N de hidróxido de sodio (1 ml), seguido de agitación durante 30 min. La capa orgánica separada se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:2), y las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron éter dietílico (4 ml) y hexano (6 ml) para suspender el sólido precipitado. El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo amarillo pálido (46,6 mg, 11,7%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3,35 (2H, brs), 5,19 (2H, m), 6,14 (1H, brs), 6,69 (1H, m), 7,30-7,52 (6H, m), 7,66 (1H, m), 7,83 (1H, m), 7,97 (1H, m), 10,24 (1H, brs).

**(Ejemplo de producción 27) Éster fenílico del ácido {4-[4-(benciloxicarbonilamino)-2-fluorofenoxi]piridin-2-il}-N-(fenoxicarbonil)carbámico**

A una disolución de éster bencilico del ácido [4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil]carbámico (1,0 g) en tetrahidrofurano (25 ml) se añadieron trietilamina (0,983 ml) y cloroformiato de fenilo (0,884 ml) en este orden, mientras se agitaba en un baño de agua con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se le añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla de reacción se agitó. La capa orgánica se separó, se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida, y el residuo se secó a presión reducida para proporcionar un producto bruto del compuesto del título como un aceite marrón (1,945 g).

ESI-MS (m/z): 616 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo de producción 28) Éster fenílico del ácido [4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico**

A una disolución de un producto bruto del éster fenílico del ácido {4-[4-(benciloxicarbonilamino)-2-fluorofenoxi]piridin-2-il}-N-(fenoxicarbonil)carbámico (1,945 g) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió paladio al 20% hidróxido de sobre carbón (792 mg), seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. El catalizador se eliminó mediante filtración y se lavó con tetrahidrofurano. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se secó a presión reducida para proporcionar un producto bruto del compuesto del título como un aceite marrón (1,617 g).

ESI-MS (m/z): 482 [M+Na]<sup>+</sup>, 941 [2M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo de producción 29) Éster fenílico del ácido [4-(2-fluoro-4-[(1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino)fenoxi]piridin-2-il)-N-(fenoxicarbonil)carbámico**

Se disolvió un producto bruto del éster fenílico del ácido [4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (1,617 g) en N,N-dimetilformamida (25 ml). Se le añadieron ácido 1-(4-Fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (1,26 g), trietilamina (0,786 ml) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (2,49 g) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, seguido de agitación toda la noche. Se llevó a cabo la separación líquido-líquido tras la adición de acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (3 veces) y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (1,007 g).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,50-1,80 (4H, m), 6,89 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,00-7,50 (17H, m), 7,75 (1H, dd, J = 2,4, 12,0 Hz), 8,14 (1H, brs), 8,44 (1H, d, J = 5,6 Hz), 10,05 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 687 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo de producción 30) 2-[(4-(Dimetilaminometil)piperidin-1-il)carbonilamino]-4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)piridina**

Se disolvió 2-amino-4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)piridina (125 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Mientras se agitaba en un baño de agua con hielo, se añadieron gota a gota trietilamina (0,210 ml) y cloroformiato de fenilo (0,189 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 min., el disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron una disolución de dihidrocloruro de 4-(dimetilaminometil)piperidina (648 mg) en N,N-dimetilformamida (5,0 ml) y trietilamina (0,985 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 2,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo:heptano = 2:1, después acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un polvo amarillo pálido (183 mg, 87%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,10-1,30 (2H, m), 1,60-1,90 (3H, m), 2,10-2,20 (2H, m), 2,21 (6H, s), 2,80-3,00 (2H, m), 4,00-4,20 (2H, m), 6,64 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,26-7,40 (2H, m), 7,72 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,00-8,20 (3H, m).

**(Ejemplo de producción 31) 4-(4-Amino-2-fluorofenoxil)-2-[(4-(dimetilaminometil)piperidin-1-il)carbonilamino]piridina**

Se disolvió 2-[[4-(dimetilaminometil)piperidin-1-il]carbonilamino]-4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)piridina (183 mg) en tetrahidrofurano (20 ml). Se le añadió hidróxido de paladio al 20% de sobre carbón (123 mg), seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno toda la noche. El catalizador se eliminó mediante filtración y se lavó con tetrahidrofurano. El filtrado y el lavado se combinaron y se concentraron a presión reducida, el residuo resultante se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo amarillo pálido (167 mg, 98%).

ESI-MS (m/z): 388 [M+H]<sup>+</sup>.

#### (Ejemplo de producción 32) 4-Cloropiridin-2-carboxilato de 2-propilo

A ácido 4-cloropiridin-2-carboxílico (5,0 g) se añadió cloruro de tionilo (10 ml), seguido de agitación a 100°C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se añadió a 2-propanol (50 ml) enfriado en un baño de agua con hielo, y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y se destiló azeotrópicamente con tolueno, y el residuo resultante se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (6,1 g, 96%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,43 (6H, d, J = 7,2 Hz), 5,35 (1H, m), 7,48 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,67 (1H, d, J = 5,6 Hz).

#### (Ejemplo de producción 33) 4-(4-Nitrofenoxi)piridin-2-carboxilato de 2-propilo

Se disolvió 4-cloropiridin-2-carboxilato de 2-propilo (3,13 g) en clorobenceno (9,5 ml). Se le añadió 4-nitrofenol (3,28 g), seguido de agitación a 120°C durante 23 h. Se le añadió 4-nitrofenol (1,09 g), seguido de agitación a 120°C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (50 ml) y una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (50 ml) a la mezcla de reacción y se agitó. La materia insoluble se precipitó, que se disolvió mediante adición de THF (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (50 ml x 3) y salmuera (50 ml) en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 2:1 hasta 1:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida, y se secaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como cristales marrón pálido (2,147 g, 45%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,43 (6H, d, J = 7,2 Hz), 5,34 (1H, m), 7,10 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,20-7,25 (2H, m), 7,75 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,31-8,36 (2H, m), 8,72 (1H, d, J = 5,6 Hz).

#### (Ejemplo de producción 34) Ácido 4-[4-(benciloxicarbonilamino)fenoxi]piridin-2-carboxílico

Se disolvió 4-(4-nitrofenoxi)piridin-2-carboxilato de 2-propilo (4,5 g) en 2-propanol (100 ml)-tetrahidrofurano (50 ml). Se le añadió hidróxido de paladio al 20% sobre carbón (1,05 g), seguido de agitación toda la noche en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se eliminó mediante filtración y se lavó con tetrahidrofurano y metanol en este orden. Al filtrado se añadió ácido clorhídrico 5N (7 ml), y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetona (100 ml)-agua (50 ml). Se añadió gota a gota hidrogenocarbonato de sodio (8,4 g) a la mezcla de reacción, mientras se agitaba en un baño de agua con hielo. Después, se añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (3,5 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo que contiene los cristales se diluyó con agua (100 ml). Los cristales Ashen se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua (50 ml, 3 veces) y hexano (50 ml, 4 veces) en este orden, y se secaron bajo aireación. Los cristales brutos (8,17 g) se suspendieron en etanol (100 ml)-agua (20 ml). Se añadió hidróxido de litio (718 mg) a temperatura ambiente, seguido de agitación toda la noche. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1N (30 ml). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El compuesto diana, que es insoluble, se recogió mediante filtración, se lavó con agua, tetrahidrofurano y acetato de etilo en este orden. La capa orgánica del filtrado se separó y se concentró a presión reducida. El residuo sólido resultante y el sólido recogidos mediante filtración previa se combinaron, y se suspendieron en acetato de etilo:hexano = 1:1 (50 ml). El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y éter dietílico:hexano = 1:1. El secado bajo aireación durante 1 h, y el secado con aire caliente a 60°C durante 48 h proporcionaron el compuesto del título como un polvo marrón pálido (5,062 g, 93%).

ESI-MS (neg.) (m/z): 363 [M-H]<sup>-</sup>.

#### (Ejemplo de producción 35) Éster *terc*-butílico del ácido {4-[(4-benciloxicarbonilamino)fenoxi]piridin-2-il}carbámico

Se suspendió ácido 4-[4-(benciloxicarbonilamino)fenoxi]piridin-2-carboxílico (5,03 g) en *terc*-butanol (50 ml), y se le añadió trietilamina (4,81 ml) a temperatura ambiente. Se le añadió difenilfosforil azida (3,5 ml) a temperatura ambiente, mientras se agitaba. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura

ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 30 min. y a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente mientras se agitaba. A la mezcla de reacción en la que se suspendieron los cristales, se añadió *tert*-butil metil éter (100 ml), seguido de agitación toda la noche a temperatura ambiente. Los cristales se recogieron mediante filtración y se lavaron con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título como cristales blancos (4,609 g, 77%). El filtrado se concentró a presión reducida, y el aceite marrón resultante se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (50 ml, dos veces) y salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. Los cristales (impurezas) precipitaron mediante adición de acetato de etilo (15 ml) al residuo resultante (3,13 g). Los cristales (impurezas) se eliminaron mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y los cristales precipitaron mediante adición de acetato de etilo (5 ml) al residuo resultante. Los cristales se recogieron mediante filtración, y se lavaron con una pequeña cantidad de éter dietílico para proporcionar el compuesto del título como cristales blancos (493 mg, 8%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,49 (9H, s), 5,22 (2H, s), 6,45 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,70 (1H, brs), 7,02-7,07 (2H, m), 7,30-7,45 (8H, m), 7,52 (1H, brs), 8,04 (1H, d, J = 5,6 Hz).

#### 15 (Ejemplo de producción 36) Éster bencilico del ácido [4-(2-aminopiridin-4-iloxi)fenil]carbámico

A éster *tert*-butílico del ácido {4-[(4-benciloxicarbonilamino)fenoxi]piridin-2-il}carbámico (5,087 g) se añadió una disolución 4N de ácido clorhídrico en acetato de etilo (75 ml) en un baño de agua con hielo, seguido de agitación en un baño de agua con hielo durante 10 min., después a temperatura ambiente durante 24 h. El ácido clorhídrico se eliminó de la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se enfrió en un baño de agua con hielo, y se le añadió una disolución acuosa 2N de hidróxido de sodio (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. Los cristales precipitaron mediante adición de *tert*-butil metil éter (20 ml)-heptano (40 ml) al residuo. Los cristales se recogieron mediante filtración y se secaron bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como cristales blancos (3,159 g, 81%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4,38 (2H, brs), 5,22 (2H, s), 5,92 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,27 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,72 (1H, brs), 7,02-7,06 (2H, m), 7,30-7,50 (7H, m), 7,92 (1 H, d, J = 5,6 Hz).

#### 25 (Ejemplo de producción 37) Éster fenílico del ácido {4-[4-(benciloxicarbonilamino)fenoxi]piridin-2-il}-N-(fenoxicarbonil)carbámico

A una disolución de éster bencilico del ácido [4-(2-aminopiridin-4-iloxi)fenil]carbámico (500 mg) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadieron trietilamina (0,519 ml) y clorofornio de fenilo (0,467 ml), mientras se agitaba en un baño de agua con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml). La capa orgánica separada se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml) en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto del compuesto del título como una espuma marrón (935,6 mg).

ESI-MS (m/z): 598 [M+Na]<sup>+</sup>.

#### 30 (Ejemplo de producción 38) Éster fenílico del ácido [4-(4-aminofenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico

A un producto bruto de éster fenílico del ácido {4-[4-(benciloxicarbonilamino)fenoxi]piridin-2-il}-N-(fenoxicarbonil)carbámico (936 mg) disuelto en tetrahidrofurano (60 ml) se añadió hidróxido de paladio al 20% sobre carbón (209 mg), seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 h. El catalizador se eliminó mediante filtración y se lavó con tetrahidrofurano. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un producto bruto del compuesto del título como un aceite marrón (820 mg).

ESI-MS (m/z): 442 [M+Na]<sup>+</sup>, 905 [2M+Na]<sup>+</sup>.

#### 45 (Ejemplo de producción 39) Éster fenílico del ácido [4-(4-{1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil}amino)fenoxi]piridin-2-il}-N-(fenoxicarbonil)carbámico

Un producto bruto de éster fenílico del ácido [4-(4-aminofenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (820 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (15 ml). Se añadieron ácido 1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (830 mg), trietilamina (0,519 ml) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (1,65 g) en este orden, en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 15,5 h. Se llevó a cabo la separación líquido-líquido tras la adición de acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 2:3 hasta 1:1). Las

fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca (845,8 mg).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,40-1,90 (4H, m), 6,89 (1H, dd, J = 2,0, 5,6 Hz), 7,00-7,32 (11H, m), 7,32-7,42 (4H, m), 7,42-7,54 (2H, m), 7,61 (2H, m), 8,43 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,61 (1H, brs), 9,39 (1H, brs).

5 ESI-MS (m/z): 669 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo de producción 40) 6-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)pirimidin-4-ilamina**

10 Se disolvió 2-fluoro-4-nitrofenol (1,736 g) en dimetilsulfóxido (10 ml), y se le añadió hidruro de sodio (400 mg), seguido de agitación durante 20 min. Después se le añadió 4-amino-6-cloropirimidina (648 mg), y se agitó a 100°C durante 45 min. La mezcla de reacción se calentó hasta 120°C y se agitó durante 1 h 25 min. La mezcla de reacción se calentó entonces hasta 140°C y se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se le añadió una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (10 ml) y se agitó, después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, agua y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:2). El disolvente se concentró a presión reducida, el residuo resultante se suspendió en éter dietílico (7 ml)-hexano (3,5 ml). El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo marrón pálido (201 mg, 16,0%).

15 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6,02 (1H, m), 7,06 (2H, brs), 7,60 (1H, dd, J = 8,0, 8,8 Hz), 8,04 (1H, m), 8,10-8,19 (1H, m), 8,30 (1H, dd, J = 2,0, 10,0 Hz).

20 **(Ejemplo de producción 41) Éster fenílico del ácido [6-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)pirimidin-4-il]carbámico**

Se disolvió 6-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)pirimidin-4-ilamina (1 g) en tetrahidrofurano (40 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se le añadieron trietilamina (1,67 ml) y cloroformiato de fenilo (1,51 ml) en un baño de agua con hielo. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 1 h.

25 La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml) en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Al residuo resultante se añadió tetrahidrofurano (40 ml), y se añadió una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (4 ml) mientras se agitaba en un baño de agua con hielo, seguido de agitación durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Tras la adición de ácido clorhídrico 1N (4 ml), la mezcla de reacción se repartió entre tetrahidrofurano (100 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (100 ml) en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar un residuo (4,3 g), al que se añadió acetato de etilo (20 ml), y se dejó reposar durante 4 días. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo amarillo pálido (399 mg, 26,9%).

35 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,16-7,25 (2H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 7,36-7,50 (3H, m), 7,72 (1H, m), 8,04-8,18 (2H, m), 8,50 (1H, m), 9,18 (1H, brs). ESI-MS (neg.) (m/z): 369 [M-H]<sup>-</sup>

**(Ejemplo de producción 42) Éster fenílico del ácido [6-(4-amino-2-fluorofenoxi)pirimidin-4-il]carbámico**

40 A una disolución de éster fenílico del ácido 6-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)pirimidin-4-il]carbámico (394 mg) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió hidróxido de paladio al 20% sobre carbón (149 mg), seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 15 h. El catalizador se eliminó mediante filtración y se lavó con tetrahidrofurano. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un producto bruto del compuesto del título como un sólido blanco (303 mg).

ESI-MS (m/z): 341 [M+H]<sup>+</sup>, 363 [M+Na]<sup>+</sup>

45 **(Ejemplo de producción 43) éster fenílico del ácido [6-(2-fluoro-4-[[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarboxil]amino}fenoxi)pirimidin-4-il]carbámico**

50 Un producto bruto de éster fenílico del ácido [6-(4-amino-2-fluorofenoxi)pirimidin-4-il]carbámico (303 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml). Se añadieron ácido 1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (497 mg), trietilamina (0,310 ml) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (984 mg) en este orden, en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 5 h. Se llevó a cabo la separación líquido-líquido tras la adición de acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El

disolvente se eliminó a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 2:3 hasta 1:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida, el residuo resultante se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 2:3 hasta 1:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (100,4 mg).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,30-1,80 (4H, m), 7,00-7,10 (2H, m), 7,10-7,35 (5H, m), 7,35-7,52 (4H, m), 7,58 (1H, s), 7,70 (1H, dd, J = 1,6, 12,0 Hz), 8,38 (1H, brs), 8,49 (1H, s), 8,69 (1H, brs), 9,57 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 568 [M+Na]<sup>+</sup>.

#### (Ejemplo de producción 44) Ácido 1-(benciloxicarbonil)ciclopropanocarboxílico

Se disolvió ácido 1,1-ciclopropanodicarboxílico (5,02 g) en tetrahidrofurano (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se le añadió gota a gota trietilamina (5,38 ml), mientras se agitaba en un baño de agua con hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 30 min., se añadió gota a gota cloruro de tionilo (2,82 ml), mientras se agitaba en un baño de agua con hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 30 min., se añadió una disolución de alcohol bencilico (4,39 ml) en tetrahidrofurano (25 ml) mientras se agitaba en un baño de agua con hielo, y la mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente, seguido de agitación toda la noche. A la mezcla de reacción se añadió una disolución acuosa 2N de hidróxido de sodio (100 ml), y el tetrahidrofurano se eliminó a presión reducida. A la disolución acuosa resultante se añadió *tert*-butil metil éter (25 ml) y se agitó. La capa orgánica y la capa acuosa se separaron. La capa acuosa se enfrió en un baño de agua con hielo, y se ajustó hasta pH 4 con ácido clorhídrico 2N (50 ml). Se le añadió acetato de etilo (150 ml) y se agitó durante un rato. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó para dar un residuo, que se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (6,29 g, 74%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,30-1,40 (4H, m), 5,15 (2H, s), 7,30-7,38 (5H, m).

ESI-MS (m/z): 243 [M+Na]<sup>+</sup>.

#### (Ejemplo de producción 45) Éster fenílico del ácido [4-(4-{1-(benciloxicarbonil)ciclopropanocarbonil}amino)fenoxi]-3-fluoropiridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico

Un producto bruto de éster fenílico del ácido [4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (678 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (25 ml). Se añadieron ácido 1-(benciloxicarbonil)ciclopropanocarboxílico (815 mg), trietilamina (0,516 ml) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (1,64 g) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, seguido de agitación toda la noche. Se llevó a cabo la separación líquido-líquido tras la adición de acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (3 veces) y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 2:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (928 mg).

ESI-MS (m/z): 684 [M+Na]<sup>+</sup>.

#### (Ejemplo de producción 46) 1-(Benciloxicarbonil)-N-(2-fluoro-4-{2-[3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido]piridin-4-iloxi}fenil)ciclopropanocarboxamida

A una disolución de éster fenílico del ácido [4-(4-{1-(benciloxicarbonil)ciclopropanocarbonil}amino)fenoxi]-3-fluoropiridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (928 mg) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió 1-metil-4-metilaminopiperidina (0,814 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 4 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 98:2). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Precipitó un sólido mediante adición de *tert*-butil metil éter:heptano = 1:5 al residuo resultante. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo sólido se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (516 mg, 64%).

ESI-MS (m/z): 576 [M+H]<sup>+</sup>.

#### (Ejemplo de producción 47) Ácido 1-(2-fluoro-4-{2-[3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido]piridin-4-iloxi}fenil)carbamoilciclopropanocarboxílico

5 A una disolución de 1-(benciloxicarbonil)-N-(2-fluoro-4-{2-[3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido]piridin-4-iloxi}fenil)ciclopropanocarboxamida (510 mg) en tetrahidrofurano (20 ml)-metanol (20 ml) se añadió hidróxido de paladio al 20% sobre carbón (377 mg), seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 24 h. El catalizador se eliminó mediante filtración, y se lavó con tetrahidrofurano-metanol (1:1). El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como cristales blancos (358,7 mg, 83%).

ESI-MS (neg.) (m/z): 484 [M-H]<sup>-</sup>.

**(Ejemplo de producción 48) Éster fenílico del ácido [4-(3-fluoro-4-{1-(fenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino}fenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico**

10 Un producto bruto de éster fenílico del ácido [4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (219 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml). Se añadieron ácido 1-(fenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (196 mg), trietilamina (0,133 ml) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (422 mg) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, seguido de agitación toda la noche. Se llevó a cabo la separación líquido-líquido tras la adición de acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó con una  
15 disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (3 veces) y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 3:2) para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (271 mg).

ESI-MS (m/z): 669 [M+Na]<sup>+</sup>.

**20 (Ejemplo de producción 49) Ácido 1-(2,4-difluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico**

Se disolvió ácido 1,1-ciclopropanodicarboxílico (2,5 g) en tetrahidrofurano (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se le añadió gota a gota trietilamina (2,68 ml), mientras se agitaba en un baño de agua con hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 30 min., se añadió gota a gota cloruro de tionilo (1,4 ml), mientras se agitaba en un baño de agua con hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 30 min., se añadió una disolución de  
25 2,4-difluoroanilina (2,15 ml) en tetrahidrofurano (15 ml), mientras se agitaba en un baño de agua con hielo, y la mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó toda la noche. Tras la adición de una disolución acuosa 2N de hidróxido de sodio (75 ml) a la mezcla de reacción, el tetrahidrofurano se eliminó a presión reducida. A la disolución resultante se añadió *tert*-butil metil éter (25 ml), seguido de agitación. La capa orgánica y la capa acuosa se separaron. La capa acuosa se enfrió en un baño de agua con hielo, se añadió ácido clorhídrico 5N (30 ml), y se agitó. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, y se lavó con agua. El secado bajo aireación y el secado con aire caliente a 60°C durante 8 h, proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (2,918 g, 63%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,80-1,95 (4H, m), 6,80-6,95 (2H, m), 8,20 (1H, m), 10,69 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 264 [M+Na]<sup>+</sup>.

**35 (Ejemplo de producción 50) Ácido 1-(2-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico**

Se disolvió ácido 1,1-ciclopropanodicarboxílico (2,5 g) en tetrahidrofurano (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió gota a gota trietilamina (2,68 ml), mientras se agitaba en un baño de agua con hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 30 min., se añadió gota a gota cloruro de tionilo (1,4 ml), mientras se agitaba en un baño de agua con hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 30 min., se añadió una disolución de 2-  
40 fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (2,04 ml) en tetrahidrofurano (15 ml), mientras se agitaba en un baño de agua con hielo, y la mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó toda la noche. A la mezcla de reacción se añadió una disolución acuosa 2N de hidróxido de sodio (75 ml), y el tetrahidrofurano se eliminó a presión reducida. A la disolución acuosa resultante se añadió *tert*-butil metil éter (25 ml) y se agitó. La capa orgánica y la capa acuosa se separaron. La capa acuosa se enfrió en un baño de agua con hielo, se añadió ácido clorhídrico 5N (30 ml) y se agitó. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua. El secado bajo aireación y el secado con aire caliente a 60°C durante 8 h proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (2,294 g, 54%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,80-1,94 (4H, m), 7,00-7,15 (3H, m), 8,26 (1H, m), 10,74 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 246 [M+Na]<sup>+</sup>.

**50 (Ejemplo de producción 51) Éster fenílico del ácido [4-(4-{1-(2,4-difluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino}-3-fluorofenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico**



Un producto bruto de éster fenílico del ácido [4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (400 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml). Se añadieron ácido 1-(2,4-difluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (241 mg), trietilamina (0,139 ml) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (442 mg) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y se agitó toda la noche. Se llevó a cabo la separación líquido-líquido tras la adición de acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (3 veces) y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 3:2 hasta 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (116,2 mg).

ESI-MS (m/z): 705 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo de producción 52) Éster fenílico del ácido [4-(3-fluoro-4-[[1-(2-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino}fenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico**

Un producto bruto de éster fenílico del ácido [4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (410 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml). Se añadieron ácido 1-(2-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (223 mg), trietilamina (0,139 ml) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (442 mg) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y se agitó toda la noche. Se llevó a cabo la separación líquido-líquido tras la adición de acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (3 veces) y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 3:2 hasta 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (90,6 mg).

ESI-MS (m/z): 687 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo de producción 53) 2-Amino-4-(4-nitrofenoxi)piridina**

Se disolvió 2-amino-4-cloropiridina (2,00 g) en N-metilpirrolidona (31,8 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadieron 4-nitrofenol (6,51 g) y N,N-diisopropiletilamina (15,9 ml), seguido de agitación a 150°C durante 3 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (32 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:2 hasta 1:5). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida, y el residuo se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (764 mg, 21,2%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4,54 (2H, brs), 6,11 (1H, s), 6,35 (1H, m), 7,17 (2H, m), 8,05 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,27 (2H, m).

**(Ejemplo de producción 54) [4-(4-Aminofenoxi)piridin-2-il]amida del ácido 4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxílico**

Después de que se disolvió 2-amino-4-(4-nitrofenoxi)piridina (160 mg) en tetrahidrofurano (7 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron trietilamina (0,289 ml) y clorofornato de fenilo (0,260 ml) mientras se agitaba en un baño de agua con hielo. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml). La capa orgánica separada se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (100 ml) en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y al residuo resultante se añadió N,N-dimetilformamida (8 ml). Se añadieron dihidrocloruro de 4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidina (668 mg) y trietilamina (0,772 ml), y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml). La capa orgánica separada se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml) en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:1, después acetato de etilo). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto de [4-(4-nitrofenoxi)piridin-2-il]amida del ácido 4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxílico (295 mg) como un aceite amarillo pálido. Se disolvió [4-(4-nitrofenoxi)piridin-2-il]amida del ácido 4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxílico (295 mg) en tetrahidrofurano (7 ml) y metanol (7 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadió paladio al 10% sobre carbón (147 mg) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 10 h. La atmósfera en la vasija de reacción se sustituyó con nitrógeno, y el catalizador se eliminó mediante filtración y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo), y las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca (233,7 mg).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,10-1,35 (2H, m), 1,60-1,90 (7H, m), 2,31 (2H, d, J = 6,8 Hz), 2,40-2,50 (4H, m), 2,86 (2H, m), 3,64 (2H, brs), 4,00-4,10 (2H, m), 6,47 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,70 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (1H, brs), 7,58 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,98 (1H, d, J = 5,6 Hz).

**(Ejemplo de producción 55) 1-[4-(4-Amino-3-clorofenoxi)piridin-2-il]-3-(3-dietilaminopropil)urea**

5 Se disolvió 4-(4-amino-3-clorofenoxi)piridin-2-ilamina (750 mg) en tetrahidrofurano (30 ml), y se le añadió trietilamina (0,444 ml). Se enfrió en un baño de hielo, se añadieron gota a gota cloroformiato de fenilo (0,399 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadieron trietilamina (0,222 ml) y cloroformiato de fenilo (0,200 ml) adicionales, y se agitó durante 40 min. Se añadieron trietilamina (0,111 ml) y cloroformiato de fenilo (0,100 ml) adicionales, y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se añadieron N,N-dimetilformamida (10 ml) y 3-(dietilamino)propilamina (2,49 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 h. Se llevó a cabo la separación líquido-líquido tras la adición de acetato de etilo (50 ml), agua (20 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo resultante se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (645 mg, 51,8%).

15 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0,93 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,53 (2H, m), 2,38 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,43 (4H, q, J = 7,2 Hz), 3,14 (2H, m), 5,39 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 2,2, 6,0 Hz), 6,80 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,84-6,89 (2H, m), 7,08 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,00 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,19 (1H, brs), 9,07 (1H, brs).

**(Ejemplo de producción 56) 1-(3-Dietilaminopropil)-3-[4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)piridin-2-il]-1-metilurea**

20 A una disolución de 4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)piridin-2-ilamina (300 mg) y trietilamina (0,335 ml) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (0,226 ml), mientras se agitaba en un baño de hielo, seguido de agitación durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se añadieron N,N-dimetilformamida (6,0 ml) y N,N-dietil-N'-metil-1,3-propanodiamina (606 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 h 45 min. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo (150 ml), se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo resultante se filtró con gel de sílice (Fuji Silysia NH, hexano:acetato de etilo = 3:1 hasta 1:1), para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (503 mg, 100%).

25 ESI-MS (m/z): 420 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo de producción 57) 1-(3-Dietilaminopropil)-3-[4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-il]-1-metilurea**

30 A una disolución de 1-(3-dietilaminopropil)-3-[4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)piridin-2-il]-1-metilurea (503 mg) en metanol (40 ml)-tetrahidrofurano (20 ml) se añadió paladio al 10% sobre carbón (200 mg), seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 12 h. El catalizador se eliminó mediante filtración y se lavó con metanol, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 10:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (467 mg, 85,6%).

35 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0,97 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,68 (2H, m), 2,36 (2H, m), 2,52 (4H, m), 2,80 (3H, s), 3,29 (2H, m), 5,43 (2H, m), 6,40 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 6,47-6,51 (2H, m), 6,94 (1H, dd, J = 8,8, 8,8 Hz), 7,29 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,02 (1H, d, J = 5,6 Hz), 9,33 (1H, s).

**(Ejemplo de producción 58) 4-(2-Metil-4-nitrofenoxi)piridin-2-ilamina**

40 Se colocaron en una vasija de reacción 2-amino-4-cloropiridina (5,0 g), N-metilpirrolidona (40 ml), 2-hidroxi-5-nitrotolueno (11,9 g) y diisopropiletilamina (20,1 g), seguido de agitación en una atmósfera de nitrógeno a 150°C durante 5 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió al residuo una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de agitación toda la noche a temperatura ambiente. Se llevó a cabo la separación líquido-líquido tras la adición de tetrahidrofurano (200 ml) a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido precipitado se suspendió en éter dietílico y se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con éter dietílico:acetato de etilo = 1:1 y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (4,36 g, 45,7%).

50 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2,28 (3H, s), 5,89 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,04 (2H, brs), 6,19 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,87 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 2,8, 8,8 Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,8 Hz).

ESI-MS (m/z): 246 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo de producción 59) 1-(3-Dietilaminopropil)-3-[4-(2-metil-4-nitrofenoxi)piridin-2-il]urea**

A una disolución de 4-(2-metil-4-nitrofenoxi)piridin-2-ilamina (500 mg) y trietilamina (0,569 ml) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (0,384 ml) mientras se enfriaba en un baño de hielo, seguido de agitación durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se añadieron N,N-dimetilformamida (20 ml) y N,N-dietil-1,3-propanodiamina (1,28 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:1, después acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (794 mg, 96,9%). ESI-MS (m/z): 402 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo de producción 60) 1-[4-(4-Amino-2-metilfenoxi)piridin-2-il]-3-(3-dietilaminopropil)urea**

A una disolución de 1-(3-dietilaminopropil)-3-[4-(2-metil-4-nitrofenoxi)piridin-2-il]urea (794 mg) en etanol (50 ml) se añadieron polvo de hierro electrolítico (442 mg), cloruro de amonio (847 mg) y agua (10 ml), seguido de agitación a 90°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, la materia insoluble se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió al residuo acetato de etilo (100 ml), se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:1 hasta 1:2, acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 20:1 hasta 10:1), para proporcionar el compuesto del título (110 mg, 15%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0,93 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,53 (2H, m), 1,93 (3H, s), 2,38 (2H, m), 2,43 (4H, q, J = 7,2 Hz), 3,12 (2H, m), 5,03 (2H, m), 6,39 (1H, dd, J = 2,4, 6,0 Hz), 6,44 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 6,49 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,72 (2H, m), 7,97 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,22 (1H, brs), 9,04 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 372 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo de producción 61) N-(1-Etilpiperidin-4-il)-N-metilamina**

A una disolución de metilamina al 40% en metanol (1,26 g) se añadieron acetonitrilo (150 ml), 1-etil-4-piperidona (2,0 ml) y ácido acético (0,932 ml), seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (6,59 g) y agitación durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml), y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se suspendió en metanol (20 ml), el sólido se eliminó mediante filtración y se lavó con metanol (20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida, el residuo resultante se suspendió en tetrahidrofurano (50 ml). El sólido se eliminó mediante filtración y se lavó con tetrahidrofurano (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto del compuesto del título como un aceite amarillo pálido (3,33 g).

ESI-MS (m/z): 143 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 1) N-(3-Fluoro-4-{[2-({[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil)amino]piridin-4-il}oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió 3-[4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-il]-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea (40,8 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml). Se añadieron ácido 1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (73 mg), trietilamina (0,0456 ml) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (145 mg) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y se agitó durante 3,5 h. Se llevó a cabo la separación líquido-líquido tras la adición de acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 97:3), para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (26,3 mg, 42%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,50-1,80 (8H, m), 1,90-2,10 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,80-2,94 (5H, m), 4,11 (1H, m), 6,57 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,00-7,30 (5H, m), 7,40-7,50 (2H, m), 7,63 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 2,4, 12,0 Hz), 8,06 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,65 (1H, m), 9,59 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 579 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 2) N-[4-({[2-({[4-(2-Dimetilamino)etil]piperazin-1-il)carbonil]amino]piridin-4-il}oxi)-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

A una disolución de N-[4-(3-fluoro-4-{[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino}fenoxi)piridin-2-il]-N-fenoxicarbonilcarbamoato de fenilo (50,0 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió 1-(2-dimetilaminoetil)piperazina (59,0 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 25 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio. La capa orgánica se

lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, heptano:acetato de etilo = 1:2, acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 20:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron. Se añadió al residuo éter dietílico:hexano = 1:3, y el precipitado se recogió mediante filtración. Se lavó con éter dietílico:hexano = 1:3 y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (31,7 mg, 69,6%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,68 (2H, m), 1,74 (2H, m), 2,26 (6H, m), 2,43-2,54 (8H, m), 3,45-3,53 (4H, m), 6,55 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,91 (2H, m), 7,04 (2H, m), 7,24 (1H, s), 7,50 (2H, dd, J = 4,8, 9,2 Hz), 7,63 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,06 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,19 (1H, m), 8,86 (1H, s), 9,20 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 608 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 3) N-(2-Fluoro-4-[[2-[[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil]amino]piridin-4-il]oxi]fenil)-N'-4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

A una disolución de N-[4-(3-fluoro-4-[[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino]fenoxi)piridin-2-il]-N-fenoxicarbonilcarbamato de fenilo (50,0 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió 1-metil-4-(metilamino)piperidina (0,0436 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, heptano:acetato de etilo = 1:2, acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 50:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron. Se añadió al residuo éter dietílico:hexano = 1:3, y el precipitado se recogió mediante filtración. Se lavó con éter dietílico:hexano = 1:3 y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (26,1 mg, 60,1%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,62-1,84 (8H, m), 2,07 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,89 (3H, s), 2,92 (2H, m), 4,15 (1H, m), 6,50 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,91 (2H, m), 7,03 (2H, m), 7,21 (1H, s), 7,49 (2H, dd, J = 4,8, 9,2 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,07 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,18 (1H, m), 8,98 (1H, s), 9,19 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 579 [M+H]<sup>+</sup>, 601 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 4) N-(4-Fluorofenil)-N'-{2-fluoro-4-[[2-[[4-pirrolidin-1-il]piperidin-1-il]carbonil]amino]piridin-4-il]oxi]fenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

A una disolución de N-[4-(3-fluoro-4-[[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino]fenoxi)piridin-2-il]-N-fenoxicarbonilcarbamato de fenilo (50,0 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió 4-(pirrolidin-1-il)piperidina (46,3 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, heptano:acetato de etilo = 1:2, acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 20:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron. Se añadió al residuo éter dietílico:hexano = 1:3, y el precipitado se recogió mediante filtración. Se lavó con éter dietílico:hexano = 1:3 y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (36,9 mg, 81,4%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,57 (4H, m), 1,66 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,85 (4H, m), 1,98 (2H, m), 2,33 (1H, m), 2,67 (2H, m), 2,96 (2H, m), 4,04 (2H, m), 6,55 (1H, dd, J = 2,0, 5,6 Hz), 6,92 (2H, m), 7,04 (2H, m), 7,25 (1H, m), 7,50 (2H, dd, J = 4,8, 9,2 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,06 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,20 (1H, m), 8,78 (1H, s), 9,25 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 605 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 5) N-[4-((2-[[4-[[dimetilamino]metil]piperidin-1-il]carbonil]amino]piridin-4-il]oxi)-3-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió [4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-il]amida del ácido 4-(dimetilaminometil)piperidin-1-carboxílico (88 mg) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml). Se añadieron ácido 1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (101 mg), trietilamina (0,0633 ml) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (201 mg) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, seguido de agitación toda la noche. Se llevó a cabo la separación líquido-líquido tras la adición de acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 98:2). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Precipitó un sólido mediante adición de heptano al residuo resultante. El sólido se recogió mediante filtración, y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (39,8 mg, 30%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,15-1,30 (2H, m), 1,60-1,85 (7H, m), 2,10-2,15 (2H, m), 2,64 (3H, s), 2,66 (3H, s), 2,87 (2H, m), 4,04 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,00-7,30 (5H, m), 7,40-7,50 (2H, m), 7,58 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 2,4, 12,0 Hz), 8,04 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,73 (1H, brs), 9,57 (1H, brs).

ESI-MS (neg.) (m/z): 591 [M-H]<sup>-</sup>.

5 **(Ejemplo 6) N-[4-((2-((4-((Dimetilamino)metil)piperidin-1-il)carbonil)amino)piridin-4-il)oxi)-3-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclobutano-1,1-dicarboxamida**

10 Se disolvió [4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-il]amida del ácido 4-(dimetilaminometil)piperidin-1-carboxílico (114 mg) en N,N-dimetilformamida (4,0 ml). Se añadieron ácido 1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclobutanocarboxílico (279 mg), trietilamina (0,164 ml) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (520 mg) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y se agitó toda la noche. Se llevó a cabo la separación líquido-líquido tras la adición de acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,5N (4 veces), agua, una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (3 veces) y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 98:2). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Precipitó un sólido mediante adición de una mezcla de éter dietílico y heptano (1:3) al residuo resultante. El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (19,1 mg, 11%).

20 Espectro de RMN H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,10-1,25 (2H, m), 1,50-1,85 (3H, m), 2,00-2,15 (4H, m), 2,21 (6H, s), 2,70-2,90 (6H, m), 4,00-4,10 (2H, m), 6,54 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,00-7,20 (5H, m), 7,48-7,54 (2H, m), 7,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 2,4, 12,0 Hz), 7,78 (1H, brs), 8,03 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,08 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 607 [M+H]<sup>+</sup>.

25 **(Ejemplo 7) N-[4-((2-((4-((2-(Dimetilamino)etil)piperazin-1-il)carbonil)amino)piridin-4-il)oxi)-3-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

30 A éster fenílico del ácido [4-(2-fluoro-4-[[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino]fenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (130 mg) se añadió una disolución de 1-[2-(dimetilamino)etil]piperazina (123 mg) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 3,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Precipitó un sólido mediante adición de éter dietílico:heptano = 1:3 al residuo resultante. El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (42,3 mg, 36%).

35 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,50-1,78 (4H, m), 2,25 (6H, s), 2,40-2,56 (8H, m), 3,46-3,54 (4H, m), 6,55(1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,00-7,30 (5H, m), 7,40-7,50 (2H, m), 7,58 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 2,4, 12,0 Hz), 8,04 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,49 (1H, brs), 9,53 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 608 [M+H]<sup>+</sup>.

40 **(Ejemplo 8) N-[4-((2-((4-((Dimetilamino)metil)piperidin-1-il)carbonil)amino)piridin-4-il)oxi)-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

45 A una disolución de N-[4-(3-fluoro-4-[[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino]fenoxi)piridin-2-il]-N-fenoxicarbonilcarbamoato de fenilo (50,0 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadieron dihidrocloruro de 4-(dimetilaminometil)piperidina (67,0 mg), trietilamina (0,0523 ml) y agua (0,050 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 h. A la mezcla de reacción se añadieron trietilamina (0,0523 ml) y agua (0,050 ml), seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 20:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron. Se añadió al residuo hexano, y el precipitado se recogió mediante filtración. Se lavó con hexano y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (22,4 mg, 50,4%).

50 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,10-1,20 (2H, m), 1,65-1,99 (7H, m), 2,13 (2H, d, J = 6,2 Hz), 2,21 (6H, s), 2,87 (2H, m), 4,06 (2H, m), 6,55 (1H, m), 6,90 (2H, m), 7,03 (2H, m), 7,32 (1H, brs), 7,49 (2H, dd, J = 5,0, 9,0 Hz), 7,62 (1H, s), 8,06 (1H, m), 8,15 (1H, m), 8,99 (1H, s), 9,27 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 593 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 9) N-{4-[(2-[(4-Azetidin-1-ilpiperidin-1-il)carbonil]amino]piridin-4-il)oxi]-2-fluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

5 A una disolución de N-[4-(3-fluoro-4-[[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino]fenoxi)piridin-2-il]-N-fenoxicarbonilcarbamato de fenilo (50,0 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadieron dihidrocloruro de 4-(azetidín-1-il)piperidina (79,9 mg), trietilamina (0,105 ml) y agua (0,050 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 20:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron. Se añadió al residuo éter dietílico:hexano = 1:3, y el precipitado se recogió mediante filtración. Se lavó con hexano y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (22,9 mg, 51,7%).

10 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,22-1,33 (2H, m), 1,64-1,83 (6H, m), 2,06 (2H, m), 2,20 (1H, m), 3,03 (2H, m), 3,18 (4H, m), 3,89 (2H, m), 6,54 (1H, dd, J = 2,0, 6,0 Hz), 6,91 (2H, m), 7,03 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,50 (2H, dd, J = 4,8, 9,2 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,05 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,17 (1H, m), 8,85 (1H, s), 9,28 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 591 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 10) N-(4-Fluorofenil)-N'-(3-fluoro-4-[(2-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)carbonil]amino]piridin-4-il)oxi]fenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

20 A una disolución de éster fenílico del ácido [4-(2-fluoro-4-[[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino]fenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (66 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió 4-(pirrolidin-1-il)piperidina (61,3 mg) a temperatura ambiente, seguido de agitación toda la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Precipitó un sólido mediante adición de éter dietílico:heptano = 1:3 al residuo resultante. El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (48,0 mg, 80%).

25 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,50-2,00 (12H, m), 2,20 (1H, m), 2,50-2,64 (4H, m), 2,96 (2H, m), 3,92-4,04 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,00-7,30 (5H, m), 7,40-7,50 (2H, m), 7,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 2,4, 12,0 Hz), 8,04 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,70 (1H, brs), 9,48 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 605 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 11) N-{4-[(2-[(4-Azetidin-1-ilpiperidin-1-il)carbonil]amino]piridin-4-il)oxi]-3-fluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

35 A una disolución de éster fenílico del ácido [4-(2-fluoro-4-[[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino]fenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (66 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadieron dihidrocloruro de 4-(azetidín-1-il)piperidina (85 mg) y trietilamina (0,112 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 24 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Precipitó un sólido mediante adición de éter dietílico:heptano = 1:3 al residuo resultante. El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (34,6 mg, 59%).

40 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,16-1,34 (4H, m), 1,50-1,72 (4H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,19 (1H, m), 3,02 (2H, m), 3,10-3,24 (4H, m), 3,80-3,90 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,00-7,30 (5H, m), 7,40-7,50 (2H, m), 7,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 2,4, 12,0 Hz), 8,04 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,67 (1H, brs), 9,47 (1H, brs).

45 ESI-MS (m/z): 591 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 12) N-(4-Fluorofenil)-N'-(4-[[2-[[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil]amino]piridin-4-il]oxi]fenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió éster fenílico del ácido [4-(4-[[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino]fenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (50 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml), y se le añadió metil(1-metilpiperidin-4-il)amina (0,045 ml), seguido de agitación durante 62 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml) en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida, y el residuo resultante se suspendió en éter dietílico (2 ml) y hexano (4 ml). El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (37,6 mg, 86,8%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,40-1,90 (8H, m), 2,08 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,88 (3H, s), 2,93 (2H, m), 4,15 (1H, m), 6,54 (1H, dd, J = 2,0, 5,6 Hz), 6,90-7,14 (4H, m), 7,18 (1H, brs), 7,40-7,60 (4H, m), 7,64 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,95 (1H, brs), 9,09 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 583 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 13) N-[4-[(2-[[4-Azetidin-1-il]piperidin-1-il]carbonil]amino]piridin-4-il)oxi]fenil]-N'-4-fluorofenilciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió éster fenílico del ácido [4-(4-[[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino]fenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (50 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml), y se le añadieron dihidrocloruro de 4-(azetidina-1-il)piperidina (82,9 mg), trietilamina (0,0782 ml) y agua (0,100 ml) en este orden, seguido de agitación durante 62 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml). La capa orgánica separada se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml) en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida, y el residuo resultante se suspendió en éter dietílico (2 ml) y hexano (4 ml). El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (28,8 mg, 65,1%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,40-1,80 (8H, m), 2,06 (2H, m), 2,21 (1H, m), 3,02 (2H, m), 3,19 (4H, m), 3,80-4,00 (2H, m), 6,53 (1H, dd, J = 2,0, 5,6 Hz), 6,94-7,14 (5H, m), 7,40-7,66 (5H, m), 8,03 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,83 (1H, brs), 9,15 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 595 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 14) N-[4-[(2-[[4-[3-(Dimetilamino)azetidina-1-il]piperidin-1-il]carbonil]amino]piridin-4-il)oxi]-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

A una disolución de N-[4-(3-fluoro-4-[[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino]fenoxi)piridin-2-il]-N-fenoxicarbonilcarbamato de fenilo (50,0 mg) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se añadieron trihidrocloruro de N,N-dimetil-N-[1-(piperidin-4-il)azetidina-3-il]amina (79,9 mg), trietilamina (0,105 ml) y agua (0,050 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 20:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron. Se añadió al residuo éter dietílico:hexano = 1:3, y el precipitado se recogió mediante filtración. Se lavó con hexano y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (30,8 mg, 64,8%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,31 (2H, m), 1,50-1,80 (6H, m), 2,14 (6H, s), 2,32 (1H, m), 2,90 (3H, m), 3,05 (2H, m), 3,53 (2H, m), 3,89 (2H, m), 6,54 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,92 (2H, m), 7,04 (2H, m), 7,23 (1H, s), 7,50 (2H, dd, J = 4,8, 9,2 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,06 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,19 (1H, m), 8,77 (1H, s), 9,25 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 634 [M+H]<sup>+</sup>, 656 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 15) N-(2-Fluoro-4-[[2-[[4-(4-metilpiperazina-1-il]piperidin-1-il]carbonil]amino]piridin-4-il)oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

A una disolución de N-[4-(3-fluoro-4-[[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino]fenoxi)piridin-2-il]-N-fenoxicarbonilcarbamato de fenilo (50,0 mg) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se añadió 1-metil-4-(piperidin-4-il)piperazina (68,7 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante

cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, acetato de etilo, acetato de etilo:metanol = 20:1, después 10:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron. Se añadió al residuo éter dietílico:hexano = 1:3, y el precipitado se recogió mediante filtración. Se lavó con hexano y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (34,6 mg, 72,8%).

5 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,44 (2H, m), 1,68 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,90 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,39-2,71 (9H, m), 2,90 (2H, m), 4,11 (2H, m), 6,55 (1H, dd, J = 2,0, 5,6 Hz), 6,92 (2H, m), 7,04 (2H, m), 7,26 (1H, cubierto por CDCl<sub>3</sub>), 7,50 (2H, dd, J = 4,8, 9,2 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,06 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,20 (1H, m), 8,84 (1H, s), 9,20 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 634 [M+H]<sup>+</sup>, 656 [M+Na]<sup>+</sup>.

10 **(Ejemplo 16) N-(2-fluoro-4-{{[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]carbonil}amino}piridin-4-il]oxil)fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

15 A una disolución de N-[4-(3-fluoro-4-{{[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino}fenoxi}piridin-2-il)-N-fenoxicarbonilcarbamato de fenilo (50,0 mg) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se añadió 1-(N-metilpiperidin-4-il)piperazina (68,7 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, acetato de etilo, acetato de etilo:metanol = 20:1 después 10:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron. Se añadió al residuo éter dietílico:hexano = 1:3, y el precipitado se recogió mediante filtración. Se lavó con hexano, y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (30,1 mg, 63,3%).

20 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,59-1,76 (8H, m), 1,96 (2H, m), 2,28 (4H, m), 2,57 (4H, m), 2,92 (2H, m), 3,50 (4H, m), 6,55 (1H, dd, J = 2,0, 5,6 Hz), 6,91 (2H, m), 7,04 (2H, m), 7,24 (1H, s), 7,50 (2H, dd, J = 4,8, 9,2 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,06 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,19 (1H, m), 8,88 (1H, s), 9,20 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 634 [M+4]<sup>+</sup>, 656 [M+Na]<sup>+</sup>.

25 **(Ejemplo 17) N-(2-Fluoro-4-{{[2-{{[4-(1-metilazetidín-3-il)piperazin-1-il]carbonil}amino}piridin-4-il]oxil}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

30 A una disolución de N-[4-(3-fluoro-4-{{[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino}fenoxi}piridin-2-il)-N-fenoxicarbonilcarbamato de fenilo (50,0 mg) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se añadieron trihidrocloruro de 1-(1-metilazetidín-3-il)piperazina (79,4 mg), trietilamina (0,125 ml) y agua (0,10 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 h. A la mezcla de reacción trihidrocloruro de se añadieron 1-(1-metilazetidín-3-il)piperazina (19,9 mg) y trietilamina (0,032 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, acetato de etilo, acetato de etilo:metanol = 20:1 después 10:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron. Se añadió al residuo éter dietílico:hexano = 1:3, y el precipitado se recogió mediante filtración. Se lavó con hexano y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (19,7 mg, 43,4%).

35 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,67 (2H, m), 1,73 (2H, m), 2,06 (3H, s), 2,31-2,36 (6H, m), 2,93 (3H, m), 3,51 (4H, m), 6,55 (1H, dd, J = 2,0, 5,6 Hz), 6,88-6,93 (2H, m), 7,03 (2H, m), 7,25 (1H, s), 7,49 (2H, dd, J = 4,8, 9,2 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,06 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,19 (1H, m), 8,93 (1H, s), 9,19 (1H, s).

40 ESI-MS (m/z): 606 [M+H]<sup>+</sup>, 628 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 18) N-(4-{{[2-{{[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}amino}piridin-4-il]oxil}-2-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

45 A una disolución de N-[4-(3-fluoro-4-{{[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino}fenoxi}piridin-2-il)-N-fenoxicarbonilcarbamato de fenilo (50,0 mg) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se añadieron dihidrocloruro de N,N-dimetil-N-(piperidin-4-il)amina (79,4 mg), trietilamina (0,157 ml) y agua (0,10 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, acetato de etilo, acetato de etilo:metanol = 20:1 después 10:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron. Se añadió al residuo éter dietílico:hexano = 1:3, y el precipitado se recogió mediante filtración. Se lavó con hexano y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (30,6 mg, 70,5%).



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,43-1,53 (2H, m), 1,66-1,77 (4H, m), 1,89 (2H, m), 2,30 (6H, m), 2,37 (1H, m), 2,91 (2H, m), 4,11 (2H, m), 6,56 (1H, dd,  $J = 2,0, 5,6$  Hz), 6,91-6,95 (2H, m), 7,05 (2H, m), 7,30 (1H, s), 7,51 (2H, dd,  $J = 4,8, 9,2$  Hz), 7,64 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 8,08 (1H, d,  $J = 5,6$  Hz), 8,19 (1H, m), 8,89 (1H, s), 9,24 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 579  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 601  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

5 **(Ejemplo 19) N-(3-Fluoro-4-{[2-({[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

10 A una disolución de éster fenílico del ácido [4-(2-fluoro-4-{[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino}fenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (66 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (73,3 mg) a temperatura ambiente, seguido de agitación toda la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Precipitó un sólido mediante adición de éter dietílico:heptano = 1:3 al residuo resultante. El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (56,4 mg, 89%).

20 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,50-1,80 (8H, m), 1,93 (2H, m), 2,20-2,34 (4H, m), 2,50-2,60 (4H, m), 2,84-2,96 (2H, m), 3,40-3,56 (4H, m), 6,56 (1H, dd,  $J = 2,4, 5,6$  Hz), 7,00-7,30 (5H, m), 7,40-7,50 (2H, m), 7,56 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 7,68 (1H, dd,  $J = 2,4, 12,0$  Hz), 8,05 (1H, d,  $J = 5,6$  Hz), 8,60 (1H, brs), 9,54 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 634  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 **(Ejemplo 20) N-(3-Fluoro-4-{[2-({[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

30 A una disolución de éster fenílico del ácido [4-(2-fluoro-4-{[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino}fenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (66 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió 1-metil-4-(piperidin-4-il)piperazina (73,3 mg) a temperatura ambiente, seguido de agitación toda la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Precipitó un sólido mediante adición de éter dietílico:heptano = 1:3 al residuo resultante. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo sólido se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (60,1 mg, 95%).

35 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,40-2,00 (9H, m), 2,29 (3H, s), 2,35-2,70 (8H, m), 2,88 (2H, m), 4,00-4,10 (2H, m), 6,56 (1H, dd,  $J = 2,4, 5,6$  Hz), 7,00-7,30 (5H, m), 7,40-7,50 (2H, m), 7,56 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 7,68 (1H, dd,  $J = 2,4, 12,0$  Hz), 8,05 (1H, d,  $J = 5,6$  Hz), 8,63 (1H, brs), 9,54 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 656  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

40 **(Ejemplo 21) N-[4-{2-({[4-{3-(Dimetilamino)azetidín-1-il]piperidin-1-il}carbonil}amino)piridin-4-il]oxi)-3-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

45 A una disolución de éster fenílico del ácido [4-(2-fluoro-4-{[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino}fenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (66 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadieron trihidrocloruro de 4-(3-dimetilaminoazetidín-1-il)piperidina (116 mg) y trietilamina (0,168 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación toda la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Precipitó un sólido mediante adición de éter dietílico:heptano = 1:3 al residuo resultante. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo sólido se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (57,5 mg, 91%).

50 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,20-1,80 (8H, m), 2,11 (6H, s), 2,25 (1H, m), 2,74-2,90 (3H, m), 3,04 (2H, m), 3,40-3,50 (2H, m), 3,80-3,90 (2H, m), 6,56 (1H, dd,  $J = 2,4, 5,6$  Hz), 7,00-7,30 (5H, m), 7,40-7,50 (2H, m), 7,55 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 7,68 (1H, dd,  $J = 2,4, 12,0$  Hz), 8,04 (1H, d,  $J = 5,6$  Hz), 8,66 (1H, brs), 9,48 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 634 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 22) N-(3-Fluoro-4-([2-([4-(1-metilazetidín-3-il)piperazín-1-il]carbonil)amino]piridín-4-il]oxi)fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

5 A una disolución de éster fenílico del ácido [4-(2-fluoro-4-([1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino)fenoxi)piridín-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (66 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadieron trihidrocloruro de 1-(1-metilazetidín-3-il)piperazina (106 mg) y trietilamina (0,167 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 25 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Precipitó un sólido mediante adición de éter dietílico:heptano = 1:3 al residuo resultante. El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (20,2 mg, 33%).

10 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,60-1,80 (4H, m), 2,25-2,34 (4H, m), 2,35 (3H, s), 2,85-3,00 (3H, m), 3,45-3,55 (6H, m), 6,56 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,00-7,30 (5H, m), 7,40-7,50 (2H, m), 7,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 2,4, 12,0 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,57 (1H, brs), 9,57 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 606 [M+H]<sup>+</sup>.

20 **(Ejemplo 23) N-(4-([2-([4-(Dimetilamino)piperidín-1-il]carbonil)amino]piridín-4-il]oxi)-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

25 A una disolución de éster fenílico del ácido [4-(2-fluoro-4-([1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino)fenoxi)piridín-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (66 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadieron dihidrocloruro de 4-dimetilaminopiperidina (80,5 mg) y trietilamina (0,112 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación toda la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 98:2). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Precipitó un sólido mediante adición de éter dietílico:heptano = 1:3 al residuo resultante. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo sólido se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (52,1 mg, 90%).

30 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,40-1,76 (6H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,28 (6H, s), 2,35 (1H, m), 2,89 (2H, m), 4,02-4,12 (2H, m), 6,55 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,00-7,30 (5H, m), 7,40-7,50 (2H, m), 7,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 2,4, 12,0 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,54 (1H, brs), 9,52 (1H, brs).

35 ESI-MS (m/z): 579 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 24) N-(4-([2-([3(S)-3-(Dimetilamino)pirrolidín-1-il]carbonil)amino]piridín-4-il]oxi)-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

40 A una disolución de éster fenílico del ácido [4-(2-fluoro-4-([1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino)fenoxi)piridín-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (66 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió (3S)-3-dimetilaminopirrolidina (0,0508 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 6 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 98:2). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Precipitó un sólido mediante adición de éter dietílico:heptano = 1:3 al residuo resultante. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo sólido se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (45,6 mg, 81%).

45 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,50-1,75 (4H, m), 1,87 (1H, m), 2,16 (1H, m), 2,27 (6H, s), 2,75 (1H, m), 3,21 (1H, m), 3,39 (1H, m), 3,64 (1H, m), 3,71 (1H, m), 6,58 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,00-7,30 (5H, m), 7,40-7,50 (2H, m), 7,63 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 2,4, 12,0 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,61 (1H, brs), 9,50 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 587 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 25) N-(4-([2-([1-[2-(Dimetilamino)etil]piperidín-4-il](metil)amino]carbonil)amino]piridín-4-il]oxi)-2-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

A una disolución de N-[4-(3-fluoro-4-[[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino]fenoxi)piridin-2-il]-N-fenoxicarbonilcarbamato de fenilo (50,0 mg) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se añadió N-[1-(2-dimetilaminoetil)piperidin-4-il]-N-metilamina (69,5 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 22 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 20:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron. Se añadió al residuo éter dietílico:hexano = 1:3, y el precipitado se recogió mediante filtración. Se lavó con hexano y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (31,4 mg, 65,9%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,60-1,83 (8H, m), 2,05-2,11 (2H, m), 2,24 (6H, s), 2,39-2,49 (4H, m), 2,88 (3H, s), 3,00 (2H, m), 4,13 (1H, m), 6,55 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,91 (2H, m), 7,03 (2H, m), 7,21 (1H, s), 7,49 (2H, dd, J = 4,8, 9,2 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,07 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,18 (1H, m), 8,97 (1H, s), 9,21 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 636 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 26) N-(4-[[2-[[4-(Azetidín-1-ilmetil)piperidin-1-il]carbonil]amino]piridin-4-il]oxi)-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

A una disolución de éster fenílico del ácido [4-(2-fluoro-4-[[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino]fenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (50 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadieron dihidrocloruro de 4-(azetidín-1-ilmetil)piperidina (69 mg) y trietilamina (0,085 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 98:2). Las fracciones que contienen el compuesto del título se concentraron a presión reducida. Precipitó un sólido mediante adición de éter dietílico:heptano = 1:3 al residuo resultante. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo sólido se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (42,0 mg, 92%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,05-1,20 (2H, m), 1,45-1,80 (7H, m), 2,07 (2H, m), 2,28 (2H, d, J = 6,8 Hz), 2,84 (2H, m), 3,10-3,25 (4H, m), 4,02 (2H, m), 6,55 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,00-7,30 (5H, m), 7,40-7,50 (2H, m), 7,58 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 2,4, 12,0 Hz), 8,04 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,55 (1H, brs), 9,49 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 605 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 27) N-(4-[[2-[[4-(Azetidín-1-ilmetil)piperidin-1-il]carbonil]amino]piridin-4-il]oxi)fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió éster fenílico del ácido [4-(4-[[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino]fenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (50 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml), y se le añadieron dihidrocloruro de 4-(azetidín-1-ilmetil)piperidina (70,2 mg), trietilamina (0,0862 ml) y agua (0,100 ml) en este orden, seguido de agitación durante 62 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml) en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida, y el residuo resultante se suspendió en éter dietílico (2 ml) y hexano (4 ml). El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (35,8 mg, 78,9%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,06-1,30 (2H, m), 1,43-1,73 (5H, m), 1,75 (2H, m), 2,08 (2H, m), 2,31 (2H, m), 2,84 (2H, m), 3,20 (4H, m), 4,03 (2H, m), 6,53 (1H, dd, J = 2,4, 6,0 Hz), 6,95-7,12 (4H, m), 7,43-7,65 (6H, m), 8,03 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,87 (1H, brs), 9,14 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 587 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 28) N-(4-[[2-[[4-(2-Azetidin-1-iletíl)piperazin-1-il]carbonil]amino]piridin-4-il]oxi)fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió éster fenílico del ácido [4-(4-[[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino]fenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (50 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml), y se le añadieron trihidrocloruro de 1-[2-(azetidín-1-il)etil]piperazina (64,6 mg), trietilamina (0,129 ml) y agua (0,100 ml) en este orden, seguido de agitación durante 20 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20

ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml) en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 9:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida, y el residuo resultante se suspendió en éter dietílico (2 ml) y hexano (4 ml). El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (23,8 mg, 51,2%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,50-1,90 (4H, m), 2,05-2,17 (2H, m), 2,33-2,42 (2H, m), 2,46 (4H, m), 2,50-2,65 (2H, m), 3,25 (4H, m), 3,49 (4H, m), 6,54 (1H, dd, J = 2,4,6,0 Hz), 6,94-7,16 (4H, m), 7,42-7,68 (6H, m), 8,03 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,90 (1H, brs), 9,08 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 602 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 29) N-(4-Fluorofenil)-N'-(4-{[2-({[14-(pirrolidin-1-ilmetil)-piperidin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}fenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió [4-(4-aminofenoxi)piridin-2-il]amida del ácido 4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxílico (125 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml), y se le añadieron ácido 1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (176 mg), trietilamina (0,11 ml) y hexafluorofosfato de (1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)[tri(dimetilamino)]fosfonio (349 mg) en este orden a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1 h. Se llevó a cabo la separación líquido-líquido tras la adición de acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:5, después acetato de etilo). El disolvente se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se suspendió en éter dietílico (4 ml) y hexano (4 ml). El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (121,2 mg, 63,8%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,10-1,35 (2H, m), 1,50-1,75 (5H, m), 1,75-1,90 (6H, m), 2,35 (2H, m), 2,45-2,58 (4H, m), 2,86 (2H, m), 4,05 (2H, m), 6,54 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,90-7,14 (4H, m), 7,44-7,62 (6H, m), 8,03 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,87 (1H, brs), 9,18 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 601 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 30) N-[4-{[2-({[4-[2-(Dimetilamino)etil]piperazin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

A éster fenílico del ácido [4-(4-[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino)fenoxi]piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (50 mg) se añadió una disolución de 1-[2-(dimetilamino)etil]piperazina (48,6 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 5 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Precipitó un sólido mediante adición de éter dietílico:heptano = 1:3 al residuo resultante. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo sólido se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (34,7 mg, 76%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,50-1,74 (4H, m), 2,27 (6H, s), 2,40-2,56 (8H, m), 3,46-3,56 (4H, m), 6,53 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,00-7,10 (4H, m), 7,17 (1H, brs), 7,44-7,62 (5H, m), 8,03 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,85 (1H, brs), 9,01 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 590 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 31) N-(4-Fluorofenil)-N'-(4-{[2-({[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}fenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

A una disolución de éster fenílico del ácido [4-(4-[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino)fenoxi]piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (50 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (56,7 mg) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 5 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Precipitó un sólido mediante adición de éter dietílico:heptano = 1:3 al residuo resultante. El

disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo sólido se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (40,1 mg, 84%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,40-1,82 (8H, m), 1,95 (2H, m), 2,24-2,34 (4H, m), 2,54-2,60 (4H, m), 2,92 (2H, m), 3,44-3,54 (4H, m), 6,53 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,00-7,10 (4H, m), 7,17 (1H, brs), 7,44-7,62 (5H, m), 8,04 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,85 (1H, brs), 9,01 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 616 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 32) N-(4-Fluorofenil)-N'-(4-((2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)carbonil)amino)piridin-4-il)oxi)fenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

A una disolución de éster fenílico del ácido [4-(4-((1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil)amino)fenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (50 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió 1-metil-4-(piperidin-4-il)piperazina (56,7 mg) a temperatura ambiente, seguido de agitación toda la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Precipitó un sólido mediante adición de éter dietílico:heptano = 1:3 al residuo resultante. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo sólido se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (37,7 mg, 79%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,40-1,94 (9H, m), 2,28 (3H, s), 2,30-2,70 (8H, m), 2,88 (2H, m), 4,02-4,14 (2H, m), 6,54 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,00-7,10 (4H, m), 7,23 (1H, brs), 7,45-7,60 (5H, m), 8,03 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,89 (1H, brs), 9,12 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 616 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 33) N-(3-Fluoro-4-((6-((metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)carbonil)amino)pirimidin-4-il)oxi)fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió éster fenílico del ácido [6-(2-fluoro-4-((1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil)amino)fenoxi)pirimidin-4-il]carbámico (40 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml), y se le añadió 1-metil-4-(metilamino)piperidina (0,045 ml), seguido de agitación durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml) en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida, y el residuo resultante se suspendió en éter dietílico (2 ml) y hexano (4 ml). El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (33,7 mg, 79,3%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,50-1,75 (6H, m), 1,75-1,90 (2H, m), 2,06-2,17 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,92 (3H, s), 2,96 (2H, m), 4,10-4,25 (1H, m), 7,05 (2H, m), 7,12-7,24 (2H, m), 7,31 (1H, brs), 7,40-7,50 (2H, m), 7,65 (1H, m), 7,68 (1H, dd, J = 2,0, 12,0 Hz), 8,34 (1H, m), 8,49 (1H, brs), 9,48 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 602 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 34) N-(4-((6-((4-Azetidin-1-il)piperidin-1-il)carbonil)amino)pirimidin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió éster fenílico del ácido [6-(2-fluoro-4-((1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil)amino)fenoxi)pirimidin-4-il]carbámico (35,5 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml), y se le añadieron dihidrocloruro de 4-(azetidín-1-il)piperidina (21 mg), trietilamina (0,0198 ml) y agua (0,10 ml) en este orden, seguido de agitación durante 21 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml) en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida, y el residuo resultante se suspendió en éter dietílico (2 ml) y hexano (4 ml). El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (26,5 mg, 68,8%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,15-1,42 (4H, m), 1,45-1,90 (4H, m), 2,09 (2H, m), 2,28 (1H, m), 3,11 (2H, m), 3,16-3,35 (4H, m), 3,80-3,90 (2H, m), 7,00-7,12 (2H, m), 7,12-7,26 (2H, m), 7,37 (1H, brs), 7,41-7,52 (2H, m), 7,59 (1H, s), 7,63-7,76 (1H, m), 8,34 (1H, m), 8,53 (1H, brs), 9,42 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 614 [M+Na]<sup>+</sup>.

5 **(Ejemplo 35) N-[3-Fluoro-4-({6-((morfolin-4-ilcarbonil)amino)pirimidin-4-il}oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

10 Se disolvió éster fenílico del ácido [6-(2-fluoro-4-{{1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil}amino}fenoxi)pirimidin-4-il]carbámico (40 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml), y se le añadió morfolina (0,045 ml), seguido de agitación durante 26 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml) en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:5, después acetato de etilo). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida, y el residuo resultante se suspendió en éter dietílico (2 ml) y hexano (4 ml). El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (18,3 mg, 82,9%).

15 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,54-1,67 (2H, m), 1,68-1,78 (2H, m), 3,52 (4H, m), 3,75 (4H, m), 7,06 (2H, m), 7,12-7,25 (2H, m), 7,31-7,38 (1H, m), 7,45 (2H, m), 7,61 (1H, s), 7,69 (1H, dd, J = 2,0, 11,2 Hz), 8,35 (1H, s), 8,42 (1H, brs), 9,52 (1H, brs).

20 ESI-MS (m/z): 561 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 36) N-(4-{{2-((3R)-3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il}carbonil)amino}piridin-4-il}oxi)-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

25 A una disolución de éster fenílico del ácido [4-(2-fluoro-4-{{1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil}amino}fenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (50 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió (3R)-3-dimetilaminopirrolidina (0,050 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 4 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 98:2). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Precipitó un sólido mediante adición de éter dietílico:heptano = 1:3 al residuo resultante. El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (21,8 mg, 51%).

35 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,50-1,75 (4H, m), 1,87 (1H, m), 2,16 (1H, m), 2,27 (6H, s), 2,75 (1H, m), 3,21 (1H, m), 3,39 (1H, m), 3,64 (1H, m), 3,71 (1H, m), 6,58 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,00-7,30 (5H, m), 7,40-7,50 (2H, m), 7,63 (1H d, J = 2,4 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 2,4, 12,0 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,61 (1H, brs), 9,50 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 587 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 37) N-(4-{{2-{{4-(Azetidín-1-ilmetil)piperidin-1-il}carbonil}amino}piridin-4-il}oxi)-2-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

40 A una disolución de N-[4-(3-fluoro-4-{{1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil}amino}fenoxi)piridin-2-il]-N-fenoxicarbonilcarbamoato de fenilo (50,0 mg) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se añadió dihidrocloruro de 4-(azetidín-1-ilmetil)piperidina (85,2 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 20:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron. Se añadió al residuo éter dietílico:hexano = 1:3, y el precipitado se recogió mediante filtración. Se lavó con hexano y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (21,9 mg, 48,3%).

45 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,16 (2H, m), 1,66 (3H, m), 1,75 (4H, m), 2,08 (2H, m), 2,31 (2H, d, J = 6,8 Hz), 2,85 (2H, m), 3,20 (4H, m), 4,04 (2H, m), 6,54 (1H, dd, J = 2,4, 6,0 Hz), 6,91 (2H, m), 7,04 (2H, m), 7,24 (1H, brs), 7,50 (2H, dd, J = 5,0, 9,0 Hz), 7,63 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,06 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,19 (1H, m), 8,80 (1H, s), 9,23 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 605 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 38) N-[4-({2-({4-[3-(Dimetilamino)azetidín-1-il]piperidín-1-il}carbonil)amino}piridín-4-il)oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

A una disolución de N-[4-(4-[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino}fenoxi)piridín-2-il]-N-fenoxicarbonilcarbomato de fenilo (50,0 mg) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se añadieron trihidrocloruro de N,N-dimetil-N-[1-(piperidín-4-il)azetidín-3-il]amina (90,5 mg), trietilamina (0,129 ml) y agua (0,10 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 20:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron. Se añadió al residuo éter dietílico:hexano = 1:3, y el precipitado se recogió mediante filtración. Se lavó con hexano y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (11,8 mg, 24,8%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,31 (2H, m), 1,64-1,76 (6H, m), 2,14 (6H, s), 2,30 (1H, m), 2,90 (3H, m), 3,03 (2H, m), 3,52 (2H, m), 3,88 (2H, m), 6,53 (1H, dd, J = 2,2, 6,0 Hz), 7,06 (2H, m), 7,08 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,24 (1H, m), 7,49 (2H, dd, J = 4,6, 9,0 Hz), 7,55 (3H, m), 8,02 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,81 (1H, m), 9,10 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 638 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 39) N-(4-({2-({1-[2-(Dimetilamino)etil]piperidín-4-il}(metil)amino}carbonil)amino}piridín-4-il)oxi)fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

A una disolución de N-[4-(4-[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino}fenoxi)piridín-2-il]-N-fenoxicarbonilcarbomato de fenilo (50,0 mg) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se añadió N-[1-(2-dimetilaminoetil)piperidín-4-il]-N-metilamina (69,5 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 20:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron. Se añadió al residuo éter dietílico:hexano = 1:3, y el precipitado se recogió mediante filtración. Se lavó con hexano y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (15,8 mg, 33,1%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,57-1,83 (8H, m), 2,00 (2H, m), 2,23 (6H, s), 2,36-2,45 (4H, m), 2,87 (3H, s), 2,92 (2H, m), 4,08 (1H, m), 6,57 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,02 (2H, m), 7,06 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,22 (1H, brs), 7,49 (2H, dd, J = 4,8, 9,2 Hz), 7,54 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,6 Hz), 9,06 (1H, s), 9,32 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 640 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 40) N-(4-Fluorofenil)-N'-(2-fluoro-4-({2-({4-(pirrolidín-1-ilmetil)piperidín-1-il}carbonil)amino}piridín-4-il)oxi)fenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

A una disolución de N-[4-(3-fluoro-4-[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino}fenoxi)piridín-2-il]-N-fenoxicarbonilcarbomato de fenilo (41,0 mg) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se añadieron dihidrocloruro de 4-(pirrolidín-1-ilmetil)piperidina (74,2 mg), trietilamina (0,0857 ml) y agua (0,20 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 13 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, heptano:acetato de etilo = 1:2, acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 20:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron. Al residuo se añadieron éter dietílico y hexano, y el precipitado se recogió mediante filtración. Se lavó con hexano y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (10,5 mg, 28%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,21 (2H, m), 1,65-1,92 (11H, m), 2,46 (2H, m), 2,66 (4H, m), 2,88 (2H, m), 4,08 (2H, m), 6,55 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,91 (2H, m), 7,04 (2H, m), 7,29 (1H, brs), 7,50 (2H, dd, J = 4,6, 9,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,06 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,18 (1H, m), 8,85 (1H, s), 9,25 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 619 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 41) N-(4-({2-({(3S)-3-(Dimetilamino)pirrolidín-1-il}carbonil)amino}piridín-4-il)oxi)fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

A una disolución de éster fenílico del ácido [4-(4-[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino}fenoxi)piridín-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (50 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió (3S)-3-dimetilaminopirrolidina (0,050 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y

salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 98:2). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Precipitó un sólido mediante adición de éter dietílico:heptano = 1:3 al residuo resultante. El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (23,0 mg, 54%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,50-1,75 (4H, m), 1,89 (1H, m), 2,17 (1H, m), 2,29 (6H, s), 2,75 (1H, m), 3,23 (1H, m), 3,41 (1H, m), 3,65 (1H, m), 3,73 (1H, m), 6,54 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,99-7,14 (5H, m), 7,44-7,58 (4H, m), 7,66 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,03 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,81 (1H, brs), 9,01 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 547 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 42) N-(4-{[2-({(3R)-3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

A una disolución de éster fenílico del ácido [4-(4-{[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino}fenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (50 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió (3R)-3-dimetilaminopirrolidina (0,050 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 98:2). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Precipitó un sólido mediante adición de acetato de etilo:heptano = 1:5 al residuo resultante. El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (16,3 mg, 39%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,50-1,75 (4H, m), 1,89 (1H, m), 2,17 (1H, m), 2,29 (6H, s), 2,75 (1H, m), 3,23 (1H, m), 3,41 (1H, m), 3,65 (1H, m), 3,73 (1H, m), 6,54 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,99-7,14 (5H, m), 7,44-7,58 (4H, m), 7,66 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,03 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,81 (1H, brs), 9,01 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 547 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 43) N-[2-Cloro-4-{2-({[3-(dietilamino)propil]amino}carbonil)amino]piridin-4-il]oxi}fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

A una disolución de 1-[(4-amino-3-clorofenoxi)piridin-2-il]-3-(3-dimetilaminopropil)urea (67,0 mg) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se añadieron ácido 1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (115 mg), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iltris(dimetilamino)fosfonio (227 mg) y trietilamina (0,0681 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 20:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron. El residuo se purificó mediante LC-MS. Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron, el residuo se repartió entre acetato de etilo e hidrogenocarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó para proporcionar el compuesto del título como un polvo incoloro (9,0 mg, 8,8%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,10 (6H, t, J = 7,0 Hz), 1,68-1,83 (6H, m), 2,70 (6H, m), 3,36 (2H, m), 6,31 (1H, m), 6,49 (1H, m), 7,04 (3H, m), 7,17 (1H, m), 7,52 (2H, dd, J = 4,4, 8,4 Hz), 7,90 (1H, m), 8,02 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,31 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,32 (3H, m).

ESI-MS (neg.) (m/z): 595 [M-H]<sup>-</sup>.

**(Ejemplo 44) N-(4-{[2-({[3-(Dietilamino)propil](metil)amino]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

A una disolución de 1-[(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-il]-3-(3-dimetilaminopropil)-3-metilurea (50,0 mg) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se añadieron ácido 1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (85,7 mg), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iltris(dimetilamino)fosfonio (170 mg) y trietilamina (0,0510 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, hexano:acetato de etilo = 1:2, acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 20:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un polvo incoloro (30,0 mg, 39,4%).



Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,05 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,76 (4H, m), 2,45 (2H, m), 2,64 (6H, m), 2,80 (3H, s), 3,37 (2H, m), 6,57 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,98 (2H, m), 7,05 (1H, m), 7,19 (2H, m), 7,44-7,51 (3H, m), 7,63 (1H, dd, J = 2,2, 8,2 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,46 (1H, s), 9,62 (1H, s).

ESI-MS (neg.) (m/z): 593 [M-H]<sup>-</sup>.

5 **(Ejemplo 45) N-[4-({2-({3-(Dietilamino)propil}amino)carbonil}amino)piridin-4-il]oxi-3-metilfenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

10 A una disolución de 1-[(4-amino-2-metilfenoxi)piridin-2-il]-3-(3-dimetilaminopropil)urea (50,0 mg) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se añadieron ácido 1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (90,4 mg), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iltris(dimetilamino)fosfonio (179 mg) y trietilamina (0,0538 ml), seguido de  
15 agitación a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 20:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron. El residuo se purificó mediante LC-MS. Las fracciones que contienen el  
20 compuesto diana se concentraron, y el residuo se repartió entre acetato de etilo e hidrogenocarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó para proporcionar el compuesto del título como un polvo incoloro (22,6 mg, 29,0%).

20 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,05 (6H, t, J = 7,0 Hz), 1,63-1,79 (6H, m), 2,13 (3H, s), 2,56-2,63 (6H, m), 3,33 (2H, m), 6,14 (1H, m), 6,43 (1H, dd, J = 2,4, 6,0 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,03 (2H, m), 7,40 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,47-7,51 (3H, m), 7,81 (1H, m), 7,95 (1H, d, J = 6,0 Hz), 9,12 (1H, brs), 9,25 (1H, brs), 9,28 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 577 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 46) N-(4-({2-({3S)-3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il}carbonil}amino)piridin-4-il]oxi)-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

25 A una disolución de N-[4-(3-fluoro-4-{{1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil}amino}fenoxi)piridin-2-il]-N-fenoxicarbonilcarbamoato de fenilo (60,8 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió (3S)-(-)-3-dimetilaminopirrolidina (41,7 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 7 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo e hidróxido de sodio 1N. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 20:1). Las fracciones que contienen el  
30 compuesto diana se concentraron. Se añadió al residuo éter dietílico:hexano = 1:2, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. Se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (18,5 mg, 35,8%).

35 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,64-1,76 (4H, m), 1,86 (1H, m), 2,17 (1H, m), 2,27 (6H, s), 2,74 (1H, m), 3,21 (1H, m), 3,41 (1H, m), 3,65 (1H, m), 3,72 (1H, m), 6,56 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,91 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,03 (2H, m), 7,07 (1H, brs), 7,50 (2H, m), 7,68 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,06 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,18 (1H, m), 8,88 (1H, m), 9,27 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 587 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 47) N-(4-({2-({3R)-3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il}carbonil}amino)piridin-4-il]oxi)-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

40 A una disolución de N-[4-(3-fluoro-4-{{1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil}amino}fenoxi)piridin-2-il]-N-fenoxicarbonilcarbamoato de fenilo (60,8 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió (3R)-(+)-3-dimetilaminopirrolidina (41,7 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 7 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo e hidróxido de sodio 1N. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 20:1). Las fracciones que contienen el  
45 compuesto diana se concentraron. Se añadió al residuo éter dietílico:hexano = 1:2, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. Se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (18,3 mg). Se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, hexano:acetato de etilo = 1:2, acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 20:1). Las fracciones que contienen el compuesto  
50 diana se concentraron. Se añadió al residuo éter dietílico:hexano = 1:2, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. Se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (12,3 mg, 23,8%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,64-1,76 (4H, m), 1,87 (1H, m), 2,17 (1H, m), 2,27 (6H, s), 2,74 (1H, m), 3,21 (1H, m), 3,41 (1H, m), 3,65 (1H, m), 3,72 (1H, m), 6,56 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,91 (2H, m), 7,03 (2H, m), 7,09 (1H, brs), 7,50 (2H, m), 7,69 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,06 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,18 (1H, m), 8,87 (1H, m), 9,26 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 587 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 48) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}fenil)-N'-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida**

5 A una disolución de ácido 1-(2-fluoro-4-{2-[3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido]piridin-4-iloxi}fenil)carbamoilciclopropanocarboxílico (40 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadieron anilina (0,015 ml), trietilamina (0,023 ml) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (72,9 mg) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 5 h. Se llevó a cabo la separación líquido-líquido tras la adición de acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 98:2). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Precipitó un sólido mediante adición de éter dietílico:heptano = 1:3 al residuo resultante. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo sólido se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (24,5 mg, 53%).

10 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,50-1,85 (8H, m), 2,00-2,15 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,85-3,00 (5H, m), 4,17 (1H, m), 6,54 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,90-6,93 (2H, m), 7,15 (1H, m), 7,21 (1H, brs), 7,33-7,38 (2H, m), 7,50-7,55 (2H, m), 7,69 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,07 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,22 (1H, m), 8,91 (1H, brs), 9,16 (1H, brs).

15 ESI-MS (m/z): 583 [M+Na]<sup>+</sup>.

20 **(Ejemplo 49) N-bencil-N'-(2-fluoro-4-{[2-({[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}fenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

25 A una disolución de ácido 1-(2-fluoro-4-{2-[3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido]piridin-4-iloxi}fenil)carbamoilciclopropanocarboxílico (40 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadieron bencilamina (0,018 ml), trietilamina (0,023 ml) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (72,9 mg) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 32 h. Se llevó a cabo la separación líquido-líquido tras la adición de acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 97:3). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Precipitó un sólido mediante adición de éter dietílico:heptano = 1:3 al residuo resultante. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo sólido se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (27,1 mg, 57%).

30 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,50-1,85 (8H, m), 2,00-2,15 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,80-3,00 (5H, m), 4,18 (1H, m), 4,49 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,22 (1H, m), 6,52 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,85-6,95 (2H, m), 7,17 (1H, brs), 7,20-7,40 (5H, m), 7,69 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,27 (1H, m), 10,72 (1H, brs).

35 ESI-MS (m/z): 575 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 50) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}fenil)-N'-(1-metilpiperidin-4-il)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

40 A una disolución de ácido 1-(2-fluoro-4-{2-[3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido]piridin-4-iloxi}fenil)carbamoilciclopropanocarboxílico (40 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadieron 4-amino-1-metilpiperidina (18,8 mg), trietilamina (0,023 ml) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (72,9 mg) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 8 h. Se llevó a cabo la separación líquido-líquido tras la adición de acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Precipitó un sólido mediante adición de éter dietílico:heptano = 1:3 al residuo resultante. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo sólido se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (20,0 mg, 42%).

45 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,40-2,20 (16H, m), 2,29 (6H, s), 2,70-3,00 (7H, m), 3,83 (1H, m), 4,17 (1H, m), 5,85 (1H, m), 6,52 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,85-6,95 (2H, m), 7,20 (1H, brs), 7,69 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,27 (1H, m), 10,68 (1H, brs).

50 ESI-MS (m/z): 582 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 51) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}fenil)-N'-piridin-3-ilciclopropano-1,1-dicarboxamida**

A una disolución de ácido 1-(2-fluoro-4-{2-[3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido]piridin-4-iloxi}fenil)carbamoilciclopropanocarboxílico (40 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadieron 3-aminopiridina (15,5 mg), trietilamina (0,023 ml) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (72,9 mg) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 30 h. Se llevó a cabo la separación líquido-líquido tras la adición de acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Precipitó un sólido mediante adición de éter dietílico:heptano = 1:3 al residuo resultante. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo sólido se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (14,7 mg, 32%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,50-1,85 (8H, m), 2,00-2,15 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,85-3,00 (5H, m), 4,17 (1H, m), 6,56 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,90-6,95 (2H, m), 7,10-7,30 (2H, m), 7,69 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,08 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,13 (1H, m), 8,18 (1H, m), 8,30 (1H, brs), 8,38 (1H, dd, J = 1,6, 4,8 Hz), 8,66 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,87 (1H, brs).

ESI-MS (neg.) (m/z): 560 [M-H].

**(Ejemplo 52) N-Ciclopentil-N'-(2-fluoro-4-{[2-({[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}fenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

A una disolución de ácido 1-(2-fluoro-4-{2-[3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido]piridin-4-iloxi}fenil)carbamoilciclopropanocarboxílico (40 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadieron ciclopentilamina (0,0163 ml), trietilamina (0,023 ml) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (72,9 mg) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 25 h. Se llevó a cabo la separación líquido-líquido tras la adición de acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 97:3). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Precipitó un sólido mediante adición de éter dietílico:heptano = 1:3 al residuo resultante. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo sólido se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (23,2 mg, 51%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,25-1,90 (15H, m), 2,00-2,20 (4H, m), 2,30 (3H, s), 2,85-3,00 (5H, m), 4,18 (1H, m), 5,82 (1H, m), 6,52 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,85-6,92 (2H, m), 7,16 (1H, brs), 7,69 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,27 (1H, m), 10,74 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 553 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 53) N-(2,2-Dimetilpropil)-N'-(2-fluoro-4-{[2-({[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}fenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

A una disolución de ácido 1-(2-fluoro-4-{2-[3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido]piridin-4-iloxi}fenil)carbamoilciclopropanocarboxílico (40 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadieron neopentilamina (0,0194 ml), trietilamina (0,023 ml) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (72,9 mg) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 22 h. Se llevó a cabo la separación líquido-líquido tras la adición de acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 97:3). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Precipitó un sólido mediante adición de éter dietílico:heptano = 1:3 al residuo resultante. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo sólido se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (23,2 mg, 51%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,93 (9H, s), 1,50-1,90 (8H, m), 2,00-2,20 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,85-3,00 (5H, m), 3,13 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,18 (1H, m), 6,07 (1H, m), 6,52 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,85-6,95 (2H, m), 7,17 (1H, brs), 7,69 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,28 (1H, m), 10,60 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 577 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 54) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}fenil)-N'-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida**

A una disolución de éster fenílico del ácido [4-(3-fluoro-4-[[1-(fenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino]fenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (100 mg) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se añadió 1-metil-4-(piperidin-4-il)piperazina (114 mg) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 5 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Precipitó un sólido mediante adición de éter dietílico al residuo resultante. El sólido se recogió mediante filtración. El sólido se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (28,3 mg, 30%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,40-2,00 (9H, m), 2,29 (3H, s), 2,35-2,70 (8H, m), 2,89 (2H, m), 4,05-4,15 (2H, m), 6,53 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,90-6,95 (2H, m), 7,15 (1H, m), 7,24 (1H, brs), 7,33-7,40 (2H, m), 7,50-7,55 (2H, m), 7,63 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,22 (1H, m), 8,94 (1H, brs), 9,09 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 638 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 55) N-[4-({2-[[4-(3-Dimetilamino)azetidín-1-il]piperidin-1-il]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi)-2-fluorofenil]-N'-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida**

A una disolución de éster fenílico del ácido [4-(3-fluoro-4-[[1-(fenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino]fenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (100 mg) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se añadieron trihidrocloruro de 4-(3-dimetilaminoazetidín-1-il)piperidina (181 mg) y trietilamina (0,259 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 5 días. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Precipitó un sólido mediante adición de éter dietílico al residuo resultante. El sólido se recogió mediante filtración. El sólido se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (24,0 mg, 25%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,20-1,80 (8H, m), 2,12 (6H, s), 2,27 (1H, m), 2,74-2,90 (3H, m), 3,05 (2H, m), 3,44-3,54 (2H, m), 3,80-3,94 (2H, m), 6,53 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,86-6,96 (2H, m), 7,14 (1H, m), 7,22 (1H, brs), 7,32-7,40 (2H, m), 7,50-7,55 (2H, m), 7,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,21 (1H, m), 8,99 (1H, brs), 9,03 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 616 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 56) N-(2,4-Difluorofenil)-N'-(2-fluoro-4-[[2-[[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil]amino]piridin-4-il]oxi)fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

A una disolución de éster fenílico del ácido [4-(4-[[1-(2,4-difluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino]-3-fluorofenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (116 mg) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se añadió 1-metil-4-(metilamino)piperidina (0,150 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación toda la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 98:2). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Precipitó un sólido mediante adición de éter dietílico:heptano = 1:1 al residuo resultante. El sólido se recogió mediante filtración. El sólido se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (14,0 mg, 14%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,50-1,85 (8H, m), 2,00-2,15 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,85-3,00 (5H, m), 4,17 (1H, m), 6,54 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,80-7,30 (5H, m), 7,69 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,07 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,18 (1H, m), 8,24 (1H, m), 9,02 (1H, brs), 9,18 (1H, brs).

ESI-MS (neg.) (m/z): 595 [M-H]<sup>-</sup>.

**(Ejemplo 57) N-(2-Fluoro-4-[[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil]amino)piridin-4-il]oxi)fenil]-N'-(2-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

A una disolución de éster fenílico del ácido [4-(3-fluoro-4-[[1-(2-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino]fenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (90,6 mg) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se añadió 1-metil-4-(metilamino)piperidina (0,120 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación toda la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó

con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 98:2). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Precipitó un sólido mediante adición de éter dietílico:heptano = 1:1 al residuo resultante. El sólido se recogió mediante filtración. El sólido se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (30,2 mg, 38%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,50-1,85 (8H, m), 2,00-2,15 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,85-3,00 (5H, m), 4,17 (1H, m), 6,54 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,80-7,30 (6H, m), 7,69 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,07 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,20-8,30 (2H, m), 8,97 (1H, brs), 9,35 (1H, brs).

ESI-MS (neg.) (m/z): 577 [M-H]<sup>-</sup>.

**(Ejemplo 58) N-(4-{[2-({[(3S)-3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}-2-fluorofenil)-N'-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida**

A una disolución de N-[4-(3-fluoro-4-{[1-(fenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino}fenoxi)piridin-2-il]-N-fenoxicarbonilcarbamato de fenilo (50,0 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió (3S)-(-)-3-dimetilaminopirrolidina (44 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo e hidróxido de sodio 1N. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, acetato de etilo:metanol = 98:2). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron. Precipitó un sólido mediante adición de éter dietílico:hexano = 1:2 al residuo. El disolvente se eliminó, y el residuo se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (36,1 mg, 85%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,64-1,76 (4H, m), 1,87 (1H, m), 2,17 (1H, m), 2,27 (6H, s), 2,75 (1H, m), 3,22 (1H, m), 3,41 (1H, m), 3,66 (1H, m), 3,73 (1H, m), 6,55 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,88-6,96 (2H, m), 7,03 (1H, brs), 7,14 (1H, m), 7,32-7,40 (2H, m), 7,50-7,56 (2H, m), 7,70 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,23 (1H, m), 8,98 (1H, brs), 9,04 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 569 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 59) N-(4-{[2-({[(3R)-3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}-2-fluorofenil)-N'-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida**

A una disolución de N-[4-(3-fluoro-4-{[1-(fenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino}fenoxi)piridin-2-il]-N-fenoxicarbonilcarbamato de fenilo (50,0 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió (3R)-(+)-3-dimetilaminopirrolidina (44 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo e hidróxido de sodio 1N. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, acetato de etilo:metanol = 98:2). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron. Precipitó un sólido mediante adición de éter dietílico:hexano = 1:2 al residuo. El disolvente se eliminó, y el residuo se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (33,2 mg, 79%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,64-1,76 (4H, m), 1,87 (1H, m), 2,17 (1H, m), 2,27 (6H, s), 2,75 (1H, m), 3,22 (1H, m), 3,41 (1H, m), 3,66 (1H, m), 3,73 (1H, m), 6,55 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,88-6,96 (2H, m), 7,03 (1H, brs), 7,14 (1H, m), 7,32-7,40 (2H, m), 7,50-7,56 (2H, m), 7,70 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,23 (1H, m), 8,98 (1H, brs), 9,04 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 569 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 60) N-(4-{[2-({[(1-Etilpiperidin-4-il)(metil)amino]carbonil}amino)piridin-4-il]oxi}-2-fluorofenil)-N'-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida**

A N-[4-(3-fluoro-4-{[1-(fenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino}fenoxi)piridin-2-il]-N-fenoxicarbonilcarbamato de fenilo (50,0 mg) se añadió una disolución de N-(1-etilpiperidin-4-il)-N-metilamina (66 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 9 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo e hidróxido de sodio 1N. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 98:2). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron. Precipitó un sólido mediante adición de éter dietílico:hexano = 1:2 al residuo. El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (25,8 mg, 58%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,08 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,60-1,85 (8H, m), 2,03 (2H, m), 2,41 (2H, q, J = 7,2 Hz), 2,89 (3H, s), 3,02 (2H, m), 4,17 (1H, m), 6,54 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,86-6,94 (2H, m), 7,15 (1H, m), 7,17 (1H, brs), 7,30-7,38 (2H, m), 7,50-7,56 (2H, m), 7,70 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,06 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,22 (1H, m), 8,92 (1H, brs), 9,13 (1H, brs).

5 ESI-MS (m/z): 575 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo de producción 62) 4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-carboxamida**

10 Se disolvió 4-amino-2-fluorofenol (9,63 g) en dimetilsulfóxido (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió terc-butóxido de potasio (9,07 g) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 15 min. Se le añadió 4-cloropiridin-2-carboxamida (7,9 g), seguido de agitación a 80°C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (100 ml), después agua (100 ml), seguido de agitación durante 5 h. El sólido precipitado se recogió mediante filtración con succión, y se lavó con agua (50 ml, 4 veces). El sólido resultante se secó con aire caliente a 60°C durante 2 días para proporcionar el compuesto del título como un polvo marrón pálido (10,39 g, 83%).

15 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5,51 (2H, m), 6,44 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 6,53 (1H, dd, J = 2,4, 13,2 Hz), 7,03 (1H, m), 7,14 (1H, dd, J = 2,8, 5,6 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,71 (1 H, brs), 8,11 (1H, brs), 8,49 (1H, d, J = 5,6 Hz).

**(Ejemplo de producción 63) 4-(2-Fluoro-4-[[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino]fenoxi)piridin-2-carboxamida**

20 A una disolución de ácido 1-(4-fluorofenilaminocarbonil)ciclopropanocarboxílico (5,58 g) en tetrahidrofurano (60 ml) se añadió gota a gota trietilamina (4,18 ml), mientras se enfriaba en un baño de agua con hielo en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación durante 15 min. A la mezcla de reacción, se añadió entonces cloruro de tionilo (2,0 ml), seguido de agitación a la misma temperatura durante 60 min. A la mezcla de reacción se añadió una suspensión de 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-carboxamida (4,945 g) y trietilamina (4,18 ml) en tetrahidrofurano (50 ml),  
25 mientras se enfriaba en un baño de agua con hielo en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación durante 2 h. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, seguido de agitación toda la noche. La mezcla de reacción se repartió tras la adición de acetato de etilo (100 ml) y una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (100 ml). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 2N de hidróxido de sodio (100 ml, 3 veces), ácido clorhídrico 1N (100 ml, dos veces) y salmuera (100 ml) en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo resultante (8,3 g) se añadieron acetato de etilo (20 ml) y heptano (5 ml) para precipitar un sólido. Tras diluir con adición de acetato de etilo (20 ml),  
30 el sólido se recogió mediante filtración con succión, se lavó con acetato de etilo-heptano (16 ml-2 ml). El secado bajo aireación con succión en un filtro de papel proporcionó el compuesto del título como un polvo marrón pálido (3,73 g, 41%). El filtrado se concentró a presión reducida, y se añadieron de nuevo al residuo acetato de etilo (20 ml) y heptano (4 ml) (3,6 g) para precipitar un sólido. El sólido se recogió mediante filtración con succión. El secado bajo aireación con succión en un filtro de papel proporcionó el compuesto del título como un polvo marrón pálido (216 mg, 2,4%). El filtrado se concentró posteriormente a presión reducida, y el residuo (3,06 g) se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo marrón pálido (885 mg, 9,8%).

35 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,60-1,90 (4H, m), 5,78 (1H, m), 6,95-7,30 (5H, m), 7,40-7,50 (2H, m), 7,64 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 2,4, 12,0 Hz), 7,88 (1H, m), 8,33 (1H, brs), 8,44 (1H, d, J = 5,6 Hz), 9,87(1H, brs).

40 ESI-MS (m/z): 475 [M+Na]<sup>+</sup>.

45 **(Ejemplo de producción 64) N-{4-[(2-Aminopiridin-4-il)oxi]-3-fluorofenil}-N'-4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió 4-(2-fluoro-4-[[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino]fenoxi)piridin-2-carboxamida (4,81 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadieron agua (0,5 ml),  
50 [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (5,17 g) y piridina (2,57 ml) en este orden a temperatura ambiente, seguido de agitación toda la noche. Se añadieron agua (0,5 ml), [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (5,17 g) y piridina (2,57 ml) en este orden a temperatura ambiente, seguido de agitación adicional durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida, y el residuo se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como una espuma marrón pálido (2,878 g, 64%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,60-1,80 (4H, m), 4,84 (2H, brs), 5,94 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,31 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,00-7,50 (6H, m), 7,69 (1H, dd, J = 2,4, 12,4 Hz), 7,89 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,20 (1H, brs), 9,92 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 425 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **(Ejemplo de producción 65) N-(4-Fluorofenil)-N'-(2-fluoro-4-hidroxifenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

A una disolución de ácido 1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (1,02 g) en N,N-dimetilformamida (5,0 ml) se añadieron trietilamina (1,28 ml) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (2,03 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 min. A esto se añadió hidrocloreto de 4-amino-3-fluorofenol (500 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio. A la capa acuosa se añadió ácido clorhídrico 5N para volverla ácida, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 2:3 hasta 1:2). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido rojo pálido (395 mg, 39%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,50-1,80 (4H, m), 4,99 (1H, brs), 6,60-6,70 (2H, m), 6,90-7,10 (2H, m), 7,45-7,55 (2H, m), 7,98 (1H, m), 8,23 (1H, brs), 9,58 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 355 [M+Na]<sup>+</sup>.

20 **(Ejemplo de producción 66) 4-(4-Amino-3-fluorofenoxi)piridin-2-carboxamida**

Se disolvió 4-amino-3-fluorofenol (5,7 g) en dimetilsulfóxido (57 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadió terc-butóxido de potasio (5,6 g) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 15 min. A la mezcla de reacción se añadió 4-cloropicolilamida (5,0 g), seguido de agitación en un baño de aceite a una temperatura externa de 80°C en una atmósfera de nitrógeno durante 50 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (85,5 ml), seguido de agitación. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, y se lavó con agua. El sólido se secó bajo aireación, después se secó con aire caliente a 100°C para proporcionar el compuesto del título como un polvo marrón pálido (5,88 g, 74,3%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5,18-5,30 (2H, m), 6,80 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 6,81-6,90 (1H, m), 7,02 (1H, dd, J = 2,4, 11,6 Hz), 6,99-7,14 (1H, m), 7,32-7,39 (1H, m), 7,69 (1H, brs), 8,10 (1H, brs), 8,48 (1H, m).

30 **(Ejemplo de producción 67) 4-(3-Fluoro-4-[[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino]fenoxi)piridin-2-carboxamida**

Se disolvió N-(4-fluorofenil)-N'-(2-fluoro-4-hidroxifenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (665 mg) en N-metilpirrolidona (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadió terc-butóxido de potasio (247 mg) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1,5 h. Después de que se añadió 4-cloropicolilamida (313 mg), la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 110°C toda la noche, después a 120°C durante 8 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (dos veces) y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:2, 1:3, después 1:4). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Después de que se añadió acetato de etilo (3 ml)-heptano (6 ml), cristales se dejaron precipitar con ultrasonidos. El disolvente se eliminó, y los cristales se secaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como cristales marrones pálidos (261 mg, 29%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,40-1,80 (4H, m), 5,54 (1H, brs), 6,90-7,30 (7H, m), 7,71 (1H, m), 7,86 (1H, brs), 8,28 (1H, m), 8,45 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,94 (1H, brs), 9,14 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 475 [M+Na]<sup>+</sup>.

**Método alternativo para la síntesis de 4-(3-fluoro-4-[[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino]fenoxi)piridin-2-carboxamida**

50 A una disolución de ácido 1-(4-fluorofenilaminocarbonil)ciclopropanocarboxílico (1,45 g) en tetrahidrofurano (14,5 ml) se añadió gota a gota trietilamina (1,13 ml) en una atmósfera de nitrógeno, mientras se enfriaba en un baño de agua con hielo, seguido de agitación durante 15 min. A la mezcla de reacción se añadió cloruro de tionilo (0,473 ml), seguido de agitación a la misma temperatura durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se añadieron una disolución de

4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piridin-2-carboxamida (1,0 g) en tetrahidrofurano (10,5 ml) y trietilamina (1,13 ml) en este orden, a la misma temperatura en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se repartió tras la adición de acetato de etilo (50 ml) y una disolución acuosa 2N de hidróxido de sodio (10 ml). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 2N de hidróxido de sodio (10 ml, dos veces), ácido clorhídrico 1N (10 ml, tres veces) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida, y el residuo se filtró (eluyente; acetato de etilo) a través de una columna de gel de sílice (Fuji Silysia NH). El filtrado se concentró a presión reducida, y al residuo resultante (1,28 g) se añadieron acetato de etilo (4 ml) y heptano (4 ml) para la suspensión. El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un sólido rosa pálido (991,1 mg, 54,1%). El residuo obtenido concentrando el filtrado a presión reducida se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo:heptano = 3:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (24,3 mg, 1,33%).

**(Ejemplo de producción 68) N-{4-[(2-Aminopiridin-4-il)oxi]-2-fluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió 4-(3-fluoro-4-[[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]aminofenoxi]piridin-2-carboxamida (101 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadieron a temperatura ambiente agua (0,01 ml), [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (109 mg) y piridina (0,0541 ml) en este orden, seguido de agitación toda la noche. Se añadieron a temperatura ambiente agua (0,01 ml), [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (109 mg) y piridina (0,0541 ml) en este orden, seguido de agitación adicional durante 24 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida, y el residuo se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca (62,2 mg, 66%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,50-1,90 (4H, m), 4,90 (2H, brs), 5,98 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,33 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,85-7,55 (6H, m), 7,90 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,20 (1H, m), 8,84 (1H, brs), 9,26 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 447 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo de producción 69) Monohidrocloreto de N-{4-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-2-fluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió 4-(3-fluoro-4-[[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino]fenoxi)piridin-2-carboxamida (1,0 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadieron a temperatura ambiente agua (0,199 ml), [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (1,96 g) y piridina (1,07 ml) en este orden, seguido de agitación durante 33 h. La mezcla de reacción se repartió tras la adición de acetato de etilo (30 ml) y una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (10 ml). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (10 ml, dos veces) y salmuera (30 ml) en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (10 ml), se añadió ácido clorhídrico 5N (0,486 ml, 1,1 equivalentes) con ultrasonidos. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó bajo aireación durante 1 h. El sólido se secó con aire caliente a 80°C toda la noche para proporcionar el compuesto del título como un polvo marrón pálido (559,3 mg, 54,9%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,45-1,80 (4H, m), 6,14 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 2,4, 6,8 Hz), 7,10-7,23 (3H, m), 7,42 (1H, dd, J = 2,4, 11,6 Hz), 7,55-7,64 (2H, m), 7,77 (1H, m), 7,96 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,99-8,10 (1H, m), 9,88 (1H, brs), 10,79 (1H, brs).

**(Ejemplo de producción 70) [4-(4-Nitrofenoxi)piridin-2-il]amida del ácido morfolin-4-carboxílico**

Se disolvió 4-(4-nitrofenoxi)piridin-2-ilamina (100 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadieron trietilamina (0,181 ml) y cloroformiato de fenilo (0,163 ml), mientras se agitaba y se enfriaba en un baño de agua con hielo. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, seguido de agitación durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml). La capa orgánica separada se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml) en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro.

El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió al residuo N,N-dimetilformamida (5 ml), después se añadió morfolina (0,189 ml), seguido de agitación durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se repartió tras la adición de acetato de etilo (50 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml). La capa orgánica separada se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión



reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:3, después acetato de etilo). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título más o menos purificado como un sólido amarillo pálido (128,8 mg).

5 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3,52 (4H, m), 3,74 (4H, m), 6,68 (1H, dd, J = 2,0, 5,6 Hz), 7,17-7,26 (2H, m), 7,67 (1H, m), 7,79 (1H, brs), 8,15 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,20-8,40 (2H, m).

**(Ejemplo de producción 71) [4-(4-Aminofenoxi)piridin-2-il]amida del ácido morfolin-4-carboxílico**

10 Se disolvió [4-(4-nitrofenoxi)piridin-2-il]amida del ácido morfolin-4-carboxílico (128 mg) en tetrahidrofurano (3 ml), y se añadió hidróxido de paladio al 20% sobre carbón (26,3 mg) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno durante 7 h. La atmósfera en la vasija de reacción se sustituyó con nitrógeno, y el catalizador se eliminó mediante filtración y se lavó con tetrahidrofurano. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (121 mg).

ESI-MS (m/z): 337 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo de producción 72) [4-(4-Nitrofenoxi)piridin-2-il]amida del ácido pirrolidin-1-carboxílico**

15 Se disolvió 4-(4-nitrofenoxi)piridin-2-ilamina (100 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron trietilamina (0,181 ml) y cloroformiato de fenilo (0,163 ml), mientras se agitaba y se enfriaba en un baño de agua con hielo. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml). La capa orgánica separada se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml) en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió al residuo N,N-dimetilformamida (5 ml), y se añadió pirrolidina (0,181 ml), seguido de agitación durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se repartió tras la adición de acetato de etilo (50 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml). La capa orgánica separada se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:3, después acetato de etilo). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título más o menos purificado como un sólido amarillo pálido (116,8 mg).

20 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,98 (4H, m), 3,48 (4H, m), 6,67 (1H, dd, J = 2,4, 6,0 Hz), 7,18-7,34 (2H, m), 7,46 (1H, m), 7,88 (1H, dd, J = 2,4 Hz), 8,14 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,25-8,35 (2H, m).

**(Ejemplo de producción 73) [4-(4-Aminofenoxi)piridin-2-il]amida del ácido pirrolidin-1-carboxílico**

35 Se disolvió [4-(4-nitrofenoxi)piridin-2-il]amida del ácido pirrolidin-1-carboxílico (116,8 mg) en tetrahidrofurano (3 ml), se añadió hidróxido de paladio al 20% sobre carbón (25,0 mg) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente mientras se agitaba, seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno durante 7 h. La atmósfera en la vasija de reacción se sustituyó con nitrógeno, y el catalizador se eliminó mediante filtración y se lavó con tetrahidrofurano. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (112 mg).

ESI-MS (m/z): 321 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo de producción 74) [4-(4-Nitrofenoxi)piridin-2-il]amida del ácido azetidina-1-carboxílico**

40 Se disolvió 4-(4-nitrofenoxi)piridin-2-ilamina (100 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron trietilamina (0,181 ml) y cloroformiato de fenilo (0,163 ml), mientras se agitaba y se enfriaba en un baño de agua con hielo. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml). La capa orgánica separada se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml) en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió al residuo N,N-dimetilformamida (5 ml), y se añadieron monohidrocloreto de azetidina (203 mg) y trietilamina (0,483 ml), seguido de agitación toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante se repartió tras la adición de acetato de etilo (50 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml). La capa orgánica separada se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:3, después acetato de etilo). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título más o menos purificado como un sólido amarillo pálido (118,7 mg).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,33 (2H, m), 4,11 (4H, m), 6,66 (1H, dd, J = 2,4, 6,0 Hz), 7,15-7,25 (3H, m), 7,83 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,13 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8:25-8,34 (2H, m).

**(Ejemplo de producción 75) [4-(4-Aminofenoxi)piridin-2-il]amida del ácido azetidín-1-carboxílico**

5 Se disolvió [4-(4-nitrofenoxi)piridin-2-il]amida del ácido azetidín-1-carboxílico (118,7 mg) en tetrahidrofurano (6 ml), y se añadió hidróxido de paladio al 20% sobre carbón (26,6 mg) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente mientras se agitaba, seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno durante 7 h. La atmósfera en la vasija de reacción se sustituyó con nitrógeno, y el catalizador se eliminó mediante filtración y se lavó con tetrahidrofurano. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (110 mg).

10 ESI-MS (m/z): 307 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo de producción 76) 4-(1-terc-Butoxicarbonilpiperidín-4-il)piperazín-1-carboxilato de bencilo**

15 Se disolvieron 1-piperazincarboxilato de bencilo (5,00 g) y 4-oxopiperidín-1-carboxilato de terc-butilo (4,52 g) en metanol (100 ml), y se le añadieron ácido acético (2,34 ml) y paladio al 10% sobre carbón (1,55 g), seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno durante 4 días. El catalizador se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró. Al residuo se añadieron acetona (50 ml) y agua (50 ml) para disolver, se añadió e hidrogenocarbonato de sodio (6,67 g), y se agitó mientras se enfriaba en un baño de hielo. Se le añadió cloroformiato de bencilo (3,89 ml), seguido de agitación en un baño de hielo durante 3,5 h. Parte de la mezcla de reacción se concentró, y se le añadieron acetato de etilo:tetrahidrofurano = 1:1 (200 ml) y agua (100 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 min. La capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 50:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (2,71 g, 29,6%).

20 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,40 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,77 (2H, m), 2,40 (1H, m), 2,52 (4H, m), 2,69 (2H, m), 3,51 (4H, m), 4,13 (2H, m), 5,13 (2H, s), 7,30-7,39 (5H, m).

25 ESI-MS (m/z): 426 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo de producción 77) 4-(Piperidín-4-il)piperazín-1-carboxilato de bencilo**

30 A 4-(1-t-butoxicarbonilpiperidín-4-il)piperazín-1-carboxilato de bencilo (2,31 g) se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) mientras se enfriaba en un baño de hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, y se le añadió una disolución acuosa 5N de hidróxido de sodio (26 ml). Se extrajo con acetato de etilo:tetrahidrofurano = 1:1. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó para proporcionar el producto bruto del compuesto del título como un aceite amarillo pálido (1,93 g).

35 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,57-1,66 (2H, m), 1,87 (2H, m), 2,00-3,62 (14H, m), 5,14 (2H, m), 7,27-7,40 (5H, m).

ESI-MS (m/z): 304 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo de producción 78) 1-Benzhidrilazetidín-3-ona**

40 A una mezcla de hidrocloreuro de 1-benzhidrilazetidín-3-ol (5,52 g) y trietilamina (27,9 ml) se añadió gota a gota una disolución de complejo de trióxido de azufre-piridina (19,7 g) en dimetilsulfóxido (80 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 30 min. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Se vertió en agua con hielo. Se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera. Se añadió carbón activado (5 g) a la capa orgánica, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. El carbón activado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en metanol (200 ml), y se le añadió carbón activado (10 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. El carbón activado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 4:1, después 2:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron para proporcionar el compuesto diana como un aceite amarillo pálido (3,21 g). Se le añadió hexano a los cristales precipitados, que se recogieron mediante filtración. El secado bajo aireación proporcionó el compuesto del título (1,11 g, 23,4%). Al residuo obtenido concentrando el filtrado se añadió hexano, y se dejó reposar a temperatura ambiente. Después de que los cristales precipitaran, el sobrenadante se eliminó mediante una pipeta.

50 Se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como cristales amarillo pálido (940 mg, 19,8%). Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4,01 (4H, s), 4,60 (1H, s), 7,22 (2H, m), 7,30 (4H, m), 7,48 (4H, m).

**(Ejemplo de producción 79) 3-(Azetidín-1-il)-1-benzhidrilazetidina**

A una disolución de 1-benzhidrilazetidina-3-ona (750 mg) en diclorometano (12 ml) se añadió hidrócloruro de azetidina (326 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente. Se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,01 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 25 h. A la mezcla de reacción se añadieron carbonato de sodio (hasta que se detuvo la efervescencia), agua (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó. Se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica, tras el secado, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:1, 1:2, después acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (643 mg, 73,1%).

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,06 (2H, m), 2,91 (2H, m), 3,16-3,24 (7H, m), 4,35 (1H, s), 7,15 (2H, m), 7,25 (4H, m), 7,40 (4H, d,  $J = 7,6$  Hz).

ESI-MS (m/z): 279  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### (Ejemplo de producción 80) Dihidrocloruro de 3-(azetidina-1-il)azetidina

A una disolución de 3-(azetidina-1-il)-1-benzhidrilazetidina (643 mg) en acetato de etilo se añadió una disolución 4N de ácido clorhídrico en acetato de etilo (1,16 ml), seguido de concentración. El residuo resultante se disolvió en metanol (65 ml), y se le añadió hidróxido de paladio al 20% (811 mg). Se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno a presión (0,3 a 0,4 MPa) durante 4 h. El catalizador se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró. Se añadió hexano al residuo para suspender un sólido. El residuo, tras eliminar el sobrenadante mediante una pipeta, se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto del compuesto del título como un aceite amarillo pálido (471,2 mg).

ESI-MS (m/z): 113  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### (Ejemplo de producción 81) 1-Benzhidril-3-(metanosulfonilo)azetidina

Una suspensión de 1-benzhidrilazetidina-3-ol (15,0 g) en piridina (100 ml) se enfrió a  $-20^\circ\text{C}$  en una atmósfera de nitrógeno, y se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (6,33 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a  $-20^\circ\text{C}$  durante 1 h, después en un baño de agua durante 2,5 días. La mezcla de reacción se repartió tras la adición de agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron etanol (10 ml) y hexano (50 ml) para suspender los cristales precipitados. Los cristales se recogieron mediante filtración y se lavaron con hexano. Se secó bajo aireación a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título como cristales amarillo pálido (5,943 g, 44,8%). El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 2:1, 1:1, después heptano:acetato de etilo:metanol = 50:50:1, 40:60:1, después acetato de etilo:metanol = 100:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron para proporcionar el compuesto del título como cristales amarillo pálido (1,58 g, 11,9%).

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,99 (3H, s), 3,18-3,21 (2H, m), 3,62-3,66 (2H, m), 4,40 (1H, s), 5,11 (1H, m), 7,18-7,22 (2H, m), 7,26-7,31 (4H, m), 7,39 (4H, d,  $J = 7,2$  Hz).

#### (Ejemplo de producción 82) 1-Benzhidril-3-cianoazetidina

A una disolución de 1-benzhidril-3-(metanosulfonilo)azetidina (7,52 g) en N,N-dimetilformamida (60 ml) se añadieron agua (7,2 ml) y cianuro de sodio (3,48 g), seguido de agitación a  $65^\circ\text{C}$  durante 9 h. A la mezcla de reacción se añadieron agua, carbonato de sodio y acetato de etilo, y ésta se repartió. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró a presión reducida, y los cristales resultantes se suspendieron mediante adición de éter dietílico (10 ml). Los cristales se recogieron mediante filtración y se lavaron con éter dietílico. Se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como cristales amarillo pálido (5,43 g, 92,3%).

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3,20-3,31 (3H, m), 3,47 (2H, m), 4,36 (1H, s), 7,19-7,23 (2H, m), 7,26-7,30 (4H, m), 7,39 (4H, m).

#### (Ejemplo de producción 83) Ácido 1-benzhidrilazetidina-3-carboxílico

A una disolución de 1-benzhidril-3-cianoazetidina (5,43 g) en metoxietanol (54 ml) se añadieron hidróxido de potasio (6,48 g) y agua (3,25 ml), seguido de agitación a  $100^\circ\text{C}$  durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en hielo. Tras ajustarla a pH 5 con ácido clorhídrico 1N, se le añadió cloruro de sodio. Se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo y tetrahidrofurano. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica tras el secado se concentró a presión reducida, para proporcionar un producto bruto del compuesto del título como cristales amarillo pálido. Los cristales se suspendieron mediante adición de éter dietílico (15 ml). Los cristales se recogieron mediante filtración y

se lavaron con éter dietílico. Se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como cristales amarillo pálido (4,20 g, 71,7%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3,00-3,90 (5H, m), 4,95 (1H, s), 7,25-7,28 (2H, m), 7,33 (4H, m), 7,53 (4H, m).

**(Ejemplo de producción 84) 1-Benzhidrilazetidín-3-carboxilato de metilo**

5 A una disolución de ácido 1-benzhidrilazetidín-3-carboxílico (4,20 g) en N,N-dimetilformamida (45 ml) se añadieron carbonato de potasio (6,53 g) y yodometano (0,976 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20,5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 5:1, después 3:1). Las fracciones  
10 que contienen el compuesto diana se concentraron para proporcionar el compuesto del título como cristales amarillos (3,57 g, 80,8%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3,26 (2H, m), 3,31 (1H, m), 3,44 (2H, m), 3,69 (3H, s), 4,38 (1H, s), 7,16-7,20 (2H, m), 7,25-7,28 (4H, m), 7,39-7,41 (4H, m). ESI-MS (m/z): 282 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo de producción 85) Hidrocloruro de azetidín-3-carboxilato de metilo**

15 A una disolución de 1-benzhidrilazetidín-3-carboxilato de metilo (3,57 g) en metanol (360 ml) se añadieron una disolución 4N de ácido clorhídrico en acetato de etilo (12,7 ml) e hidróxido de paladio al 20% (3,57 g), seguido de agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno a presión (0,4 MPa) durante 11 h. El catalizador se eliminó mediante filtración y se lavó con metanol y agua. El filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto del compuesto diana como un aceite amarillo pálido. La reacción se evaluó como cuantitativa, y el producto obtenido  
20 se evaluó como 1,93 g, con lo que se usaron para la reacción subsiguiente.

ESI-MS (m/z): 116 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo de producción 86) 1-terc-Butoxicarbonilazetidín-3-carboxilato de metilo**

Un producto bruto de hidrocloruro de azetidín-3-carboxilato metilo de (evaluado como 1,93 g de un producto puro) se disolvió en agua (26 ml), y se añadieron hidrogenocarbonato de sodio (3,2 g) y una disolución de dicarbonato de di-  
25 butilo (2,91 g) en tetrahidrofurano (13 ml), mientras se agitaba y se enfriaba en un baño de hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 0,5 h. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19,5 h. El tetrahidrofurano en la mezcla de reacción se eliminó, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera (70 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica concentrada y la capa acuosa se combinaron, y se añadió tetrahidrofurano (50 ml). Se agitó mientras se enfriaba en un baño de hielo, y se le  
30 añadieron de nuevo hidrogenocarbonato de sodio (3,2 g), y dicarbonato de di-t-butilo (2,91 g). Después de agitar a la misma temperatura durante 0,5 h, se llevó a cabo la agitación a temperatura ambiente durante 2,5 días. La mezcla de reacción se repartió, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 2:1, 1:1, acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol =  
35 10:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (370 mg, 13,5%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,44 (9H, s), 3,35 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,10 (4H, d, J = 7,6 Hz).

**(Ejemplo de producción 87) 3-(Hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo**

Se colocó hidruro de litio y aluminio (128 mg) en un matraz de fondo redondo, y se suspendió en tetrahidrofurano (30  
40 ml). Se enfrió en un baño de hielo, y se le añadió gradualmente una disolución de 1-terc-butoxicarbonilazetidín-3-carboxilato de metilo (970 mg) en tetrahidrofurano (10 ml), seguido de agitación en una atmósfera de nitrógeno a la misma temperatura durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadieron agua (0,13 ml) y una disolución acuosa 5N de hidróxido de sodio (0,13 ml) y agua (0,39 ml), mientras se enfriaba en un baño de hielo, seguido de agitación a la  
45 misma temperatura durante 1 h. La materia insoluble en la mezcla de reacción se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (805 mg, 95,3%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,44 (9H, s), 2,71 (1H, m), 3,69 (2H, dd, J = 5,2, 8,4 Hz), 3,79 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,00 (2H, m).

**(Ejemplo de producción 88) Trifluoroacetato de 3-(hidroximetil)azetidina**

50 A 3-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (125 mg) se añadió ácido trifluoroacético (0,413 ml) mientras se enfriaba en un baño de hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 min. Después, la mezcla de

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un producto bruto del compuesto del título como un aceite amarillo (209,8 mg).

ESI-MS (m/z): 88 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo de producción 89) 3-[(Metanosulfonilo)metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo**

5 A una disolución de 3-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (806 mg) en tetrahidrofurano (25 ml) se añadió trietilamina (1,80 ml). Se enfrió en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno, y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,499 ml), seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió tras la adición de acetato de etilo (100 ml) y agua (70 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; acetato de etilo). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,05 g, 92,0%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,44 (9H, s), 2,93 (1H, m), 3,05 (3H, s), 3,72 (2H, dd, J = 5,0, 9,0 Hz), 4,06 (2H, m), 4,35 (2H, d, J = 6,8 Hz).

15 ESI-MS (m/z): 288 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo de producción 90) 3-(Dimetilaminometil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo**

20 A una disolución de 3-[(metanosulfonilo)metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (1,05 g) en metanol (20 ml) se añadió una disolución 2M de dimetilamina en tetrahidrofurano (20 ml), seguido de calentamiento en un tubo cerrado herméticamente a 70°C durante 40 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, y se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (678 mg, 79,9%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,43 (9H, s), 2,22 (6H, s), 2,50 (2H, d, J = 7,6 Hz), 2,69 (1H, m), 3,59 (2H, dd, J = 5,2, 8,4 Hz), 4,16 (2H, m).

25 ESI-MS (m/z): 215 [M+H]<sup>+</sup>, 269 [M+Na+MeOH]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo de producción 91) Ditrifluoroacetato de 3-(dimetilaminometil)azetidina**

30 A 3-(dimetilaminometil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (678 mg) se añadió ácido trifluoroacético (1,95 ml) mientras se enfriaba en un baño de hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró, después destiló azeotrópicamente tras la adición de tolueno para proporcionar un producto bruto del compuesto del título como un aceite amarillo (1,79 g).

ESI-MS (m/z): 115 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo de producción 92) 3-Metoxiazetidín-1-carboxilato de terc-butilo**

35 Una suspensión de hidruro de sodio (2,89 g) en tetrahidrofurano (50 ml) se agitó mientras se enfriaba en un baño de hielo. Se le añadió gradualmente una disolución de 3-hidroxiazetidín-1-carboxilato de terc-butilo (5,00 g) en tetrahidrofurano (50 ml), seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó de nuevo mientras se enfriaba en un baño de hielo durante 15 min. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota yodometano (3,09 ml), seguido de agitación durante 2 h. Se añadió agua gradualmente a la mezcla de reacción. Cuando cesó la efervescencia, la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 3:1, 2:1, 1:1, después acetato de etilo). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,80 g, 33,3%). Las fracciones que contienen el material de partida se concentraron para la recuperación (2,10 g, 42,0%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,44 (9H, s), 3,28 (3H, s), 3,82 (2H, m), 4,06 (2H, m), 4,14 (1H, m).

**(Ejemplo de producción 93) Trifluoroacetato de 3-metoxiazetidina**

Se disolvió 3-metoxiazetidín-1-carboxilato de terc-butilo (125 mg) en diclorometano (0,618 ml), y se le añadió ácido trifluoroacético (0,618 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3,5 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un producto bruto del compuesto diana como un aceite amarillo (232 mg).

ESI-MS (m/z): 88 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **(Ejemplo de producción 94) 1-(Benciloxi)-2,5-difluoro-4-nitrobenceno**

A una disolución de 2,4,5-trifluoronitrobenceno (9,48 g) y alcohol bencílico (5,54 ml) en N,N-dimetilformamida (40 ml) se añadió carbonato de potasio (11,1 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 60 h. A la mezcla de reacción se añadió agua (120 ml) a 0°C, seguido de agitación a 4°C durante 24 h. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y se lavaron con agua. Estos cristales se secaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como cristales amarillo pálido (11,5 g, 81%).

10 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5,35 (2H, s), 7,40-7,50 (5H, m), 7,64 (1H, dd, J = 7,2, 13,2 Hz), 8,20 (1H, dd, J = 7,2, 10,8 Hz).

**(Ejemplo de producción 95) 4-Amino-2,5-difluorofenol**

15 A una disolución de 1-(benciloxi)-2,5-difluoro-4-nitrobenceno (9,21 g) en metanol (300 ml) se añadió paladio al 10% sobre carbón (921 mg), seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 24 h y 20 min. La atmósfera en la vasija de reacción se sustituyó con nitrógeno para detener la reacción, y el catalizador se filtró a través de Celite. El filtrado se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (4,96 g, 99%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4,67 (1H, s), 6,53-6,64 (1H, m), 9,03 (1H, s).

20 **(Ejemplo de producción 96) 4-(4-Amino-2,5-difluorofenoxi)piridin-2-carboxamida**

Se disolvió 4-amino-2,5-difluorofenol (4,95 g) en dimetilsulfóxido (50 ml) bajo un caudal de nitrógeno, y se añadió terc-butóxido de potasio (4,05 g) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 25 min. Se le añadió 4-cloropiridin-2-carboxamida (2,70 g), seguido de agitación a 80°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se añadió una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (74,25 ml), seguido de agitación durante 10 h. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, y el sólido resultante se lavó con agua. Este sólido se secó bajo aire caliente a 100°C durante 24 h para proporcionar el compuesto del título como un polvo púrpura (3,38 g, 74%).

25 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5,57 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,75-6,80 (1H, m), 7,17-7,20 (1H, m), 7,26 (1H, dd, J = 7,2, 10,8 Hz), 7,38 (1H, m), 7,73 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,52 (1H, d, J = 5,6 Hz).

30 ESI-MS (m/z): 288 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo de producción 97) N-(4-{[2-(Aminocarbonil)piridin-4-il]oxi}-2,5-difluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

35 Se disolvió ácido 1-(4-fluorofenilaminocarbonil)ciclopropanocarboxílico (1,35 g) en tetrahidrofurano (25,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadió gota a gota trietilamina (1,06 ml), mientras se enfriaba en un baño de agua con hielo, seguido de agitación durante 15 min. Entonces se añadió cloruro de tionilo (0,439 ml) a la misma temperatura, seguido de agitación durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota, a la misma temperatura, una mezcla de 4-(4-amino-2,5-difluorofenoxi)piridin-2-carboxamida (1,0 g), tetrahidrofurano (12 ml) y trietilamina (1,06 ml), seguido de agitación a 0°C durante 24 h y 45 min. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (70 ml) y una disolución acuosa 2N de hidróxido de sodio (15 ml). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 2N de hidróxido de sodio (15 ml) dos veces, ácido clorhídrico 1N (15 ml) tres veces, y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml) en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:1, 1:2, después acetato de etilo), y las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. El residuo se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (372,8 mg, 21%).

45 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,28-1,33 (4H, m), 7,12-7,22 (2H, m), 7,22-7,28 (1H, m), 7,41 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,59-7,67 (3H, m), 7,75 (1H, m), 8,10-8,17 (2H, m), 8,56 (1H, d, J = 5,6 Hz), 9,80 (1H, m), 11,02 (1H, m).

**(Ejemplo de producción 98) N-(4-{[2-(Aminopiridin-4-il)oxi]-2,5-difluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió N-(4-[[2-(aminocarbonil)piridin-4-il]oxi]-2,5-difluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (372,8 mg) en N,N-dimetilformamida (5,0 ml). Se le añadieron agua (0,0713 ml), [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (679 mg) y piridina (0,384 ml) a temperatura ambiente en este orden, seguido de agitación durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (9 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:3, después acetato de etilo). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida, y el residuo se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (301,0 mg, 86%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,54-1,68 (4H, m), 5,83 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,99 (2H, d, J = 5,2 Hz), 6,17 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,16-7,20 (2H, m), 7,47-7,53 (1H, m), 7,57-7,62 (2H, m), 7,81 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,02-8,10 (1H, m), 9,77 (1H, m), 10,99 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 443 [M+H]<sup>+</sup>.

#### (Ejemplo de producción 99) 3-(Azetidin-1-ilcarbonil)-1-benzhidrilazetidina

Se disolvió ácido 1-benzhidrilazetidina-3-carboxílico (1,52 g) en N,N-dimetilformamida (30 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron trietilamina (3,17 ml), reactivo de BOP (5,03 g), e hidrocloreto de azetidina (1,06 g) en este orden, seguido de agitación durante 24 h. A la mezcla de reacción se añadió una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (50 ml), seguido de agitación. Se llevó a cabo la separación líquido-líquido tras la adición de acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica separada se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, agua y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Al residuo (1,83 g) obtenido eliminando el disolvente se añadieron acetato de etilo (2 ml) y terc-butil metil éter (10 ml) para precipitar cristales. Los cristales se recogieron mediante filtración y se secaron bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como cristales amarillo pálido (1,14 g, 65%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,15-2,30 (2H, m), 3,20-3,50 (5H, m), 3,90-4,10 (4H, m), 4,45 (1H, s), 7,15-7,45 (10H, m).

ESI-MS (m/z): 307 [M+H]<sup>+</sup>.

#### (Ejemplo de producción 100) 3-(Azetidin-1-ilmetil)-1-benzhidrilazetidina

Se suspendió hidruro de litio y aluminio (300 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y se añadió gota a gota una disolución de 3-(azetidin-1-ilcarbonil)-1-benzhidrilazetidina (1,14 g) en tetrahidrofurano (30 ml). Tras la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo, y se añadieron agua (0,3 ml), una disolución acuosa 5N de hidróxido de sodio (0,3 ml) y agua (0,9 ml), seguido de agitación toda la noche. La materia insoluble se eliminó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón pálido (1,115 g, cuantitativo).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,07 (2H, m), 2,40-2,60 (3H, m), 2,74 (2H, m), 3,11-3,15 (4H, m), 3,32 (2H, m), 4,29 (1H, s), 7,14-7,40 (10H, m).

ESI-MS (m/z): 293 [M+H]<sup>+</sup>.

#### (Ejemplo de producción 101) Dihidrocloreto de 3-(azetidin-1-ilmetil)azetidina

Se disolvió 3-(azetidin-1-ilmetil)-1-benzhidrilazetidina (1,115 g) en metanol (25 ml). Después, se añadió paladio al 10% sobre carbón (1,1 g) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno a presión (0,4 MPa) durante 12 h. La atmósfera en la vasija de reacción se sustituyó con nitrógeno, y el catalizador se eliminó mediante filtración y se lavó con metanol. Al filtrado se añadió una disolución 4N de ácido clorhídrico en acetato de etilo (4 ml), seguido de la concentración a presión reducida. Se añadió al residuo heptano (25 ml), y el sobrenadante se eliminó. Esta operación se repitió una vez más. El residuo resultante se secó a presión reducida durante 2 días para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón pálido (680 mg, 90%).

ESI-MS (m/z): 127 [M+H]<sup>+</sup>.

#### (Ejemplo de producción 102) 1-Benzhidril-3-(hidroximetil)azetidina

Se suspendió ácido 1-Benzhidril-3-azetidincarboxílico (3,12 g) en tetrahidrofurano (60 ml) y se enfrió en una atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo-etanol. Se añadió gota a gota trietilamina (1,96 ml), y se añadió gota a gota durante 20 min. una disolución de clorocarbonato de etilo (1,34 ml) en tetrahidrofurano (5 ml). Tras la adición gota a gota, se llevó a cabo la agitación a la misma temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y se

lavó con tetrahidrofurano (30 ml). El filtrado se añadió gota a gota durante 15 min. a una disolución acuosa (15 ml) de borohidruro de sodio (1,33 g) enfiada en un baño de agua con hielo. Al terminar la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió gradualmente ácido clorhídrico 1N (35 ml) para descomponer el borohidruro de sodio en exceso, y se añadió una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (35 ml). Se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró, y el residuo se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón pálido (1,59 g, 54%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,57 (1H, m), 3,03 (2H, m), 3,24 (2H, m), 3,80 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,33 (1H, s), 7,15-7,45 (10H, m).

ESI-MS (m/z): 254 [M+H]<sup>+</sup>.

#### (Ejemplo de producción 103) Hidrocloruro de 3-(hidroximetil)azetidina

Se disolvió 1-benzhidril-3-(hidroximetil)azetidina (1,59 g) en metanol (30 ml), y se añadió hidróxido de paladio sobre carbón (1,0 g) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno a presión (0,4 MPa). La atmósfera en la vasija de reacción se sustituyó con nitrógeno, y el catalizador se filtró y se lavó con metanol. Tras la adición de una disolución 4N de ácido clorhídrico en acetato de etilo (2 ml), se llevó a cabo la concentración a presión reducida. Se añadió al residuo heptano (15 ml), y el sobrenadante se eliminó. Se repitió esta operación. El residuo se secó a presión reducida toda la noche para proporcionar un producto bruto del compuesto del título como un aceite amarillo pálido (832 mg).

ESI-MS (m/z): 88 [M+H]<sup>+</sup>.

#### (Ejemplo de producción 104) (2,5-Difluoro-4-hidroxifenil)carbamato de bencilo

Se disolvió 1-(benciloxi)-2,5-difluoro-4-nitrobenceno (5,3 g) en metanol (100 ml) - tetrahidrofurano (100 ml). Se le añadió hidróxido de paladio al 20% sobre carbón (2,81 g), seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 8 h. El catalizador se eliminó mediante filtración y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante (3,06 g) se disolvió en acetona (100 ml) - agua (50 ml). Se le añadieron carbonato de sodio (2,02 g) y cloroformiato de bencilo (3,43 ml) mientras se agitaba y se enfriaba en un baño de agua con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 2:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida, y el residuo se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (4,90 g, 88%).

ESI-MS (neg.) (m/z): 278 [M-H]<sup>-</sup>.

#### (Ejemplo de producción 105) [4-(4-Cloropirimidin-6-iloxi)-2,5-difluorofenil]carbamato de bencilo

Se disolvió (2,5-difluoro-4-hidroxifenil)carbamato de bencilo (4,90 g) en N,N-dimetilformamida (30 ml), después se le añadieron 4,6-dicloropirimidina (2,61 g) y carbonato de potasio (3,63 g) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 2 h. Se añadió agua (90 ml) a la mezcla de reacción para precipitar cristales. Los cristales se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua (30 ml, 6 veces). Los cristales se secaron con aire caliente a 60°C durante 2 días para proporcionar el compuesto del título como cristales marrones pálidos (6,108 g, 89%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5,25 (2H, s), 6,95 (1H, brs), 7,01 (1H, m), 7,04 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,30-7,50 (5H, m), 8,16 (1H, m), 8,56 (1H, d, J = 0,8 Hz).

ESI-MS (neg.) (m/z): 390 [M-H]<sup>-</sup>.

#### (Ejemplo de producción 106) [4-(4-Aminopirimidin-6-iloxi)-2,5-difluorofenil]carbamato de bencilo

Una mezcla de [4-(4-cloropirimidin-6-iloxi)-2,5-difluorofenil]carbamato de bencilo (3,92 g) y amoníaco 2M - isopropanol (50 ml) se calentó a 120°C durante 2 días en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa al 10% de bisulfato de potasio. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:2). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida, y el residuo se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como cristales amarillo pálido (561 mg, 15%).



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4,94 (2H, br), 5,23 (2H, s), 5,97 (1H, d,  $J = 0,8$  Hz), 6,91 (1H, brs), 6,99 (1H, m), 7,30-7,50 (5H, m), 8,10 (1H, m), 8,24 (1H, d,  $J = 0,8$  Hz).

ESI-MS ( $m/z$ ): 395  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**(Ejemplo de producción 107) [4-(4-Azidopirimidin-6-iloxi)-2,5-difluorofenil]carbamato de bencilo**

- 5 Se disolvió [4-(4-cloropirimidin-6-iloxi)-2,5-difluorofenil]carbamato de bencilo (1,96 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml). Se le añadió azida sódica (650 mg), seguido de agitación a  $60^\circ\text{C}$  durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, después se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 3:1).
- 10 Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida, y el residuo se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como cristales blancos (685 mg, 34%).

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5,24 (2H, s), 6,40 (1H, d,  $J = 0,8$  Hz), 6,93 (1H, brs), 6,99 (1H, dd,  $J = 7,2, 10,0$  Hz), 7,30-7,50 (5H, m), 8,13 (1H, m), 8,51 (1H, d,  $J = 0,8$  Hz).

**(Ejemplo de producción 108) 4-Amino-6-(4-amino-2,5-difluorofenoxi)pirimidina**

15 **Método de producción - 1**

- Se disolvió 4-amino-2,5-difluorofenol (2,15 g) en dimetilsulfóxido (12,5 ml) a temperatura ambiente bajo un caudal de nitrógeno. Se le añadió terc-butóxido de potasio (1,66 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió 4-amino-6-cloropirimidina (1,55 g), y la mezcla resultante se agitó a  $100^\circ\text{C}$  durante 18,5 h bajo un caudal de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, después se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (50 ml). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 2N de hidróxido de sodio (50 ml, 3 veces) y salmuera (50 ml). El disolvente se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:2). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida, y el residuo se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo amarillo pálido (271 mg, 9,5%).
- 20
- 25

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3,76 (2H, br), 4,97 (2H, br), 5,94 (1H, d,  $J = 0,8$  Hz), 6,60 (1H, dd,  $J = 8,0, 11,2$  Hz), 6,87 (1H, dd,  $J = 7,2, 11,2$  Hz), 8,26 (1H, d,  $J = 0,8$  Hz).

ESI-MS ( $m/z$ ): 239  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Método de producción - 2**

- 30 Se disolvió [4-(4-aminopirimidin-6-iloxi)-2,5-difluorofenil]carbamato de bencilo (561 mg) en metanol (30 ml). Se añadió paladio al 10% sobre carbón (321 mg), seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno durante 4 h. El catalizador se eliminó por filtración y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo amarillo pálido (360 mg, cuantitativo).

35 **Método de producción - 3**

- Se disolvió [4-(4-azidopirimidin-6-iloxi)-2,5-difluorofenil]carbamato de bencilo (684 mg) en metanol (20 ml) - tetrahidrofurano (20 ml). Se añadió paladio al 10% sobre carbón (366 mg), seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno durante 5 h. El catalizador se eliminó por filtración y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo amarillo pálido (373 mg, 91%).
- 40

**(Ejemplo de producción 109) N-{4-[(4-Aminopirimidin-6-il)oxi]-2,5-difluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

- A una disolución de ácido 1-(4-fluorofenilaminocarbonil)ciclopropanocarboxílico (378 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadieron trietilamina (0,236 ml) y HATU (644 mg) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación durante 30 min. A la mezcla resultante se añadió 4-amino-6-(4-amino-2,5-difluorofenoxi)pirimidina (270 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 6 h. Se añadieron de nuevo trietilamina (0,079 ml) y HATU (215 mg), y la mezcla resultante se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (10 ml). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (10 ml, dos veces) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; heptano:acetato
- 45
- 50

de etilo = 1:2 hasta 1:4). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida, y el residuo se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo marrón pálido (199 mg, 40%).

5 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,60-1,80 (4H, m), 4,99 (2H, br), 6,00 (1H, s), 7,00-7,50 (5H, m), 8,24 (1H, s), 8,26 (1H, m), 8,59 (1H, brs), 9,54 (1H, brs). ESI-MS (m/z): 466 [M+Na]<sup>+</sup>.

#### (Ejemplo de producción 110) 1-(Benciloxi)-2,3-difluoro-4-nitrobenzoceno

10 A una disolución de 1,2,3-trifluoro-4-nitrobenzoceno (5,0 g) y alcohol bencilico (2,92 ml) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió carbonato de potasio (5,85 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 62 h y 45 min. A la mezcla de reacción se añadió agua (80 ml) a 0°C, seguido de agitación a 4°C durante 28 h. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua. Estos cristales se secaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como cristales amarillo pálido (6,54 g) que fue una mezcla de 2-(benciloxi)-3,4-difluoro-1-nitrobenzoceno.

#### (Ejemplo de producción 111) 4-Amino-2,3-difluorofenol

15 A una disolución de una mezcla de 1-(benciloxi)-2,3-difluoro-4-nitrobenzoceno y 2-(benciloxi)-3,4-difluoro-1-nitrobenzoceno (6,54 g) en metanol (200 ml) se añadió paladio al 10% sobre carbón (654 mg), seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 26 h y 50 min. La atmósfera en la vasija de reacción se sustituyó con nitrógeno para detener la reacción, y el catalizador se eliminó por filtración a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido negro (3,52 g) que fue una mezcla de 6-amino-2,3-difluorofenol.

20 ESI-MS (m/z): 144 [M-H]<sup>-</sup>.

#### (Ejemplo de producción 112) 4-(4-Amino-2,3-difluorofenoxi)piridin-2-carboxamida

25 La mezcla de 4-amino-2,3-difluorofenol y 6-amino-2,3-difluorofenol (3,52 g) se disolvió en dimetilsulfóxido (30 ml) bajo un caudal de nitrógeno, y se añadió a temperatura ambiente terc-butóxido de potasio (1,49 g), seguido de agitación durante 30 min. Se le añadió 4-cloropiridin-2-carboxamida (947 mg), seguido de agitación a 80°C durante 6 h. Después, la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 14 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se añadió una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (52,8 ml), seguido de agitación durante 9 h y 15 min. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y agua (300 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml, dos veces), después la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:3), y las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. El residuo se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón pálido (532 mg) que fue una mezcla de 4-(6-amino-2,3-difluorofenoxi)piridin-2-carboxamida.

ESI-MS (m/z): 264 [M-H]<sup>-</sup>.

#### 35 (Ejemplo de producción 113) N-(4-{[2-(Aminocarbonil)piridin-4-il]oxi}-2,3-difluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxiamida

40 Se disolvió ácido 1-(4-fluorofenilaminocarbonil)ciclopropanocarboxílico (1,12 g) en tetrahidrofurano (11 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadió gota a gota N-metilmorfolina (1,21 ml), mientras se enfriaba en un baño de agua con hielo, seguido de agitación durante 15 min. Después se añadió cloruro de tionilo (0,803 ml) a la misma temperatura, seguido de agitación durante 35 min. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno y se secó a presión reducida. El residuo resultante y la mezcla de 4-(4-amino-2,3-difluorofenoxi)piridin-2-carboxamida y 4-(6-amino-2,3-difluorofenoxi)piridin-2-carboxamida (532 mg) se disolvieron en tetrahidrofurano (12 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después se añadió a temperatura ambiente N-metilmorfolina (1,21 ml), seguido de agitación durante 28 h y 20 min. La reacción se detuvo añadiendo una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (10 ml), y la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:1, 1:2, después acetato de etilo), y las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. El residuo se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón pálido (294,7 mg).

50 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,63-1,82 (4H, m), 5,53-5,56 (2H, m), 7,03-7,08 (3H, m), 7,46-7,49 (2H, m), 7,66 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,80-7,88 (1H, m), 8,03-8,08 (1H, m), 8,46 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,48 (1H, brs), 9,78-9,81 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 493 [M+Na]<sup>+</sup>

**(Ejemplo de producción 114) N-{4-[(2-Aminopiridin-4-il)oxi]-2,3-difluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

5 Se disolvió N-(4-[(2-(aminocarbonil)piridin-4-il)oxi]-2,3-difluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (295 mg) en N,N-dimetilformamida (4 ml). Se le añadieron a temperatura ambiente agua (0,0563 ml), [bis(trifluoroacetoxi)iodo]benzeno (536 mg) y piridina (0,303 ml) en este orden, seguido de agitación durante 25 h y 10 min. La reacción se detuvo añadiendo una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (9 ml), y la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml) en dos veces, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:3), y las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. El residuo se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (168,4 mg, 61%).

10 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,67-1,80 (4H, m), 3,74 (2H, m), 4,54 (2H, brs), 5,96 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,28 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,92-7,02 (1H, m), 7,02-7,10 (2H, m), 7,45-7,50 (1H, m), 7,96 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,42 (1H, brs), 9,75 (1H, brs).

15 ESI-MS (m/z): 443[M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 61) N-[4-({2-[(Azetidín-1-ilcarbonil)amino]piridin-4-il)oxi}-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

20 Se disolvió N-{4-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-2-fluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (1,5 g) en tetrahidrofurano (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadieron gota a gota, a temperatura ambiente, trietilamina (0,987 ml) y clorofornato de fenilo (0,978 ml) en este orden, seguido de agitación durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó tras la adición de acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (7,5 ml). Se añadieron trietilamina (4,92 ml) e hidrocloreuro de azetidina (1,33 g) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 7,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con agua (tres veces) y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron acetato de etilo (5 ml) y heptano (5 ml) para precipitar un sólido. El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (1,29 g, 72%).

25 H-NMR Espectro (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,60-1,80 (4H, m), 2,31 (2H, m), 4,11 (4H, m), 6,60 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,91-7,52 (7H, m), 7,74 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,01 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,24 (1H, m), 8,96 (1H, brs), 9,12 (1H, brs).

30 ESI-MS (m/z): 530 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 62) N-(4-Fluorofenil)-N'-[2-fluoro-4-({2-[(pirrolidín-1-ilcarbonil)amino]piridin-4-il)oxi}fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

35 A una disolución de éster fenílico del ácido [4-(3-fluoro-4-[[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino]fenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (150 mg) purificado más o menos en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió pirrolidina (0,100 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación toda la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se añadió éter dietílico:heptano = 1:2 para precipitar un sólido. El disolvente se concentró a presión reducida, y el residuo se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (17,4 mg).

40 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,60-1,80 (4H, m), 1,90-2,04 (4H, m), 3,44-3,60 (4H, m), 6,63 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,90-7,55 (7H, m), 7,88 (1H, m), 8,00 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,28 (1H, m), 9,00-9,10 (2H, m).

45 ESI-MS (m/z): 544 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 63) N-[2-Fluoro-4-({2-[(morfolin-4-ilcarbonil)amino]piridin-4-il)oxi}fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

50 A una disolución de éster fenílico del ácido [4-(3-fluoro-4-[[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino]fenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (150 mg) purificado

más o menos en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió morfolina (0,100 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación toda la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se añadió éter dietílico:heptano = 1:2 para precipitar un sólido. El disolvente se concentró a presión reducida, y el residuo se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (12,2 mg).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,60-1,80 (4H, m), 3,60-3,80 (8H, m), 6,78 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,90-7,55 (7H, m), 7,91 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,06 (1H, m), 8,40 (1H, m), 8,51 (1H, brs), 9,70 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 560 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 64) N-{2-Fluoro-4-[(2-[(1-metilpiperazin-4-il)carbonil]amino]piridin-4-il)oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

A una disolución de éster fenílico del ácido [4-(3-fluoro-4-[[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino]fenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico purificado más o menos (200 mg) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se añadió 1-metilpiperazina (0,170 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación toda la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se añadió éter dietílico:heptano = 1:2 para precipitar un sólido. El disolvente se concentró a presión reducida, y el residuo se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (27,0 mg).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,60-1,80 (4H, m), 2,65 (3H, brs), 2,80-3,00 (4H, m), 3,80-4,00 (4H, m), 6,65 (1H, m), 6,90-7,55 (7H, m), 7,68 (1H, m), 8,00 (1H, m), 8,29 (1H, m), 8,79 (1H, brs), 9,35 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 573 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 65) N-[4-({2-[(Azetidín-1-ilcarbonil)amino]piridin-4-il)oxi}-3-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

A una disolución de éster fenílico del ácido [4-(2-fluoro-4-[[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino]fenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (80 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadieron trietilamina (0,130 ml) e hidrocloreuro de azetidina (60 mg) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; acetato de etilo). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se añadió éter dietílico:heptano = 1:2 para precipitar un sólido. El disolvente se concentró a presión reducida, y residuo se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (41,7 mg, 69%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,60-1,80 (4H, m), 2,30 (2H, m), 4,10 (4H, m), 6,63 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,00-7,50 (7H, m), 7,67 (1H, m), 7,70 (1H, dd, J = 2,4, 12,0 Hz), 8,01 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,60 (1H, brs), 9,64 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 530 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 66) N-(4-Fluorofenil)-N'-[3-fluoro-4-({2-[(pirrolidín-1-ilcarbonil)amino]piridin-4-il)oxi]fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

A una disolución de éster fenílico del ácido [4-(2-fluoro-4-[[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino]fenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (80 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió pirrolidina (0,050 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; acetato de etilo). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se añadió éter dietílico:heptano = 1:2 para precipitar un sólido. El disolvente se

concentró a presión reducida, y el residuo se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (45,9 mg, 73%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,60-1,80 (4H, m), 1,86-2,04 (4H, m), 3,40-3,52 (4H, m), 6,63 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,00-7,50 (7H, m), 7,65-7,75 (2H, m), 8,01 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,68 (1H, brs), 9,62 (1H, brs).

5 ESI-MS (m/z): 544 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 67) N-[3-Fluoro-4-({2-[(morfolin-4-ilcarbonil)amino]piridin-4-il}oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)-ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

10 A una disolución de éster fenílico del ácido [4-(2-fluoro-4-{{1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarboxilico}amino}fenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (80 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió morfolina (0,055 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación toda la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; acetato de etilo). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se añadió éter dietílico:heptano = 1:2 para precipitar un sólido. El disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (52,3 mg, 81%).

15 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,60-1,80 (4H, m), 3,44-3,54 (4H, m), 3,66-3,76 (4H, m), 6,58 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,00-7,50 (7H, m), 7,58 (1H, m), 7,69 (1H, m), 8,03 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,51 (1H, brs), 9,64 (1H, brs).

20 ESI-MS (m/z): 560 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 68) N-(4-Fluorofenil)-N'-[4-({2-[(morfolin-4-ilcarbonil)amino]piridin-4-il}oxi)fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

25 Se disolvieron [4-(4-aminofenoxi)piridin-2-il]amida del ácido morfolin-4-carboxílico (121 mg) y ácido 1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (92,0 mg) en N,N-dimetilformamida (4 ml), y se añadieron diisopropiletilamina (0,358 ml) y HBTU (hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio; 213 mg) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 4 h. La mezcla de reacción se repartió tras la adición de acetato de etilo (50 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml). La capa orgánica separada se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml) y salmuera (30 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:7, después acetato de etilo). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida, y al residuo (131,9 mg) se añadieron terc-butil metil éter (4 ml) y heptano (4 ml) para suspender un sólido. El sólido se recogió mediante filtración, y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo amarillo pálido (107,1 mg, 55,1%).

30 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,44-2,04 (4H, m), 3,53 (4H, m), 3,72 (4H, m), 6,63 (1H, m), 7,00-7,15 (5H, m), 7,40-7,53 (2H, m), 7,53-7,62 (3H, m), 7,99 (1H, m), 8,94 (1H, brs), 9,07 (1H, brs).

35 ESI-MS (m/z): 542 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 69) N-(4-Fluorofenil)-N'-[4-({2-[(pirrolidin-1-ilcarbonil)amino]piridin-4-il}oxi)fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

40 Se disolvieron [4-(4-aminofenoxi)piridin-2-il]amida del ácido pirrolidin-1-carboxílico (112 mg) y ácido 1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (87,4 mg) en N,N-dimetilformamida (4 ml), y se añadieron diisopropiletilamina (0,341 ml) y HBTU (203 mg) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió tras la adición de acetato de etilo (50 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml). La capa orgánica separada se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml) y salmuera (30 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:7, después acetato de etilo). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida, y al residuo (133,0 mg) se añadieron terc-butil metil éter (4 ml) y heptano (4 ml) para suspender un sólido. El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo amarillo pálido (111,1 mg, 62,0%).

45 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,78-1,84 (4H, m), 1,95 (4H, m), 3,47 (4H, m), 6,63 (1H, m), 6,95-7,10 (5H, m), 7,40-7,53 (2H, m), 7,57 (2H, m), 7,66 (1H, brs), 7,98 (1H, m), 8,98 (1H, brs), 9,11 (1H, brs).

50 ESI-MS (m/z): 526 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 70) N-[4-({2-[(Azetidin-1-ilcarbonil)amino]piridin-4-il}oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvieron [4-(4-aminofenoxi)piridin-2-il]amida del ácido azetidin-1-carboxílico (108 mg) y ácido 1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (93,1 mg) en N,N-dimetilformamida (4 ml), y se añadieron diisopropiletilamina (0,363 ml) y HBTU (216 mg) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, seguido de 3 h. La mezcla de reacción se repartió tras la adición de acetato de etilo (50 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml). La capa orgánica separada se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml) y salmuera (30 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:7, después acetato de etilo). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida, y al residuo (106,2 mg) se añadieron terc-butil metil éter (4 ml) y heptano (4 ml) para suspender un sólido. El sólido se recogió mediante filtración, y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título más o menos purificado como un polvo amarillo pálido (87,5 mg). Se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:7, después acetato de etilo). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida, y al residuo se añadieron terc-butil metil éter (4 ml) y heptano (2 ml) para suspender un sólido. El sólido se recogió mediante filtración, y se secó bajo aireación para proporcionar un polvo blanco. El polvo obtenido mediante filtración y el filtrado se combinaron, y se purificaron mediante LC-MS. La disolución que contiene TFA, acetonitrilo y agua se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml), seguido de agitación. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se repartió tras la adición de acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml) y salmuera (50 ml) en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y al residuo se añadieron terc-butil metil éter y heptano para suspender un sólido. El sólido se recogió mediante filtración, y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (16,3 mg, 8,79%)

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,30-1,80 (4H, m), 2,30 (2H, m), 4,12 (4H, m), 6,62 (1H, m), 6,95-7,14 (5H, m), 7,48 (2H, m), 7,59 (2H, m), 7,73 (1H, brs), 7,96 (1H, m), 8,98 (1H, brs), 9,07 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 512 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 71) N-(4-Fluorofenil)-N'-{2-fluoro-4-[(2-[(4-piperazin-1-ilpiperidin-1-il)carbonil]amino]piridin-4-il}oxi]fenil}ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

A una disolución de un producto bruto de éster fenílico del ácido [4-(3-fluoro-4-[[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarboxil]amino]fenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (300 mg) en N,N-dimetilformamida (4,5 ml) se añadieron 4-(piperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo (684 mg) y trietilamina (0,629 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó para proporcionar un producto bruto de 4-{1-[4-(3-fluoro-4-[[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarboxil]amino]fenoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il}piperazin-1-carboxilato de bencilo como un aceite amarillo pálido (501 mg). Se disolvió en etanol (10 ml) y se le añadieron N,N-dimetilformamida (5,0 ml), 1,4-ciclohexadieno (0,633 ml) y paladio al 10% sobre carbón (144 mg), seguido de agitación a 65°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. El catalizador se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, acetato de etilo:metanol = 10:1, después 5:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron para dar el residuo (56,3 mg). El residuo se purificó mediante LC-MS. Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron, con lo que se repartieron entre acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y se añadió al residuo éter dietílico para suspender un sólido. Se recogió mediante filtración, y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo amarillo pálido (12,7 mg).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,48 (2H, m), 1,66-1,75 (4H, m), 1,85 (2H, m), 2,47-3,16 (12H, m), 4,13 (2H, m), 6,56 (1H, m), 6,91 (2H, m), 7,04 (2H, m), 7,40 (1H, m), 7,50 (2H, dd, J = 4,8, 8,8 Hz), 7,60 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,19 (1H, m), 8,98 (1H, s), 9,16(1H, s).

ESI-MS (m/z): 620 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 72) N-{2-Fluoro-4-[(2-[(3-hidroxiacetidin-1-il)carbonil]amino]piridin-4-il}oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió N-[4-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (250 mg) en tetrahidrofurano (6,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadieron gota a gota, a temperatura ambiente, trietilamina (0,247 ml) y cloroformiato de fenilo (0,163 ml) en este orden, seguido de agitación durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 1N de

hidróxido de sodio, agua y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (6,0 ml). Esta disolución se añadió a una mezcla de hidrocloreto de 3-hidroxiazetidina (259 mg) y trietilamina (0,822 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 14,25 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, agua y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:2, acetato de etilo:metanol = 30:1, después 10:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron. Al residuo resultante se añadió éter dietílico:heptano = 1:2 para suspender un sólido. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con heptano. Se secó bajo aireación para proporcionar un polvo blanco (198 mg). Se suspendió en 2-propanol (2 ml). La materia insoluble se eliminó mediante filtración y se lavó con 2-propanol. Se secó bajo aireación para proporcionar un polvo blanco (178 mg). Se suspendió de nuevo en 2-propanol (2 ml). Se recogió mediante filtración, se lavó con 2-propanol, y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (144,2 mg, 46,7%).

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,64-1,76 (4H, m), 2,27 (1H, m), 3,92 (2H, dd,  $J = 4,2, 9,8$  Hz), 4,28 (2H, dd,  $J = 6,6, 9,8$  Hz), 4,69 (1H, m), 6,57 (1H, dd,  $J = 2,0, 5,6$  Hz), 6,79 (1H, s), 6,91 (2H, m), 7,04 (2H, m), 7,50 (2H, dd,  $J = 4,8, 9,2$  Hz), 7,64 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 8,06 (1H, d,  $J = 5,6$  Hz), 8,19 (1H, m), 8,82 (1H, s), 9,26 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 524  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 546  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**(Ejemplo 73) N-[4-({2-[(1,3'-Biazetidín-1'-ilcarbonil)amino]piridin-4-il}oxi)-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

A una suspensión de dihidrocloreto de 3-(azetidín-1-il)azetidina (111 mg) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió trietilamina (0,167 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 min. Se le añadió un producto bruto de éster fenílico del ácido [4-(3-fluoro-4-[[1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarbonil]amino]fenoxi)piridin-2-il]-N-(fenoxicarbonil)carbámico (100 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 25 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró, y el residuo se purificó mediante LC-MS. Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y al sólido resultante (31,5 mg) se añadió éter dietílico (2 ml) para la suspensión. Se recogió mediante filtración y se lavó con éter dietílico. Se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo incoloro (5,0 mg).

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,65-1,75 (4H, m), 2,17 (2H, m), 3,33 (4H, m), 3,48 (1H, m), 3,88 (2H, m), 4,06 (2H, m), 6,58 (1H, m), 6,92 (2H, m), 7,04 (2H, m), 7,11 (1H, m), 7,51 (2H, dd,  $J = 4,8, 9,2$  Hz), 7,66 (1H, s), 8,05 (1H, d,  $J = 6,0$  Hz), 8,22 (1H, m), 8,84 (1H, s), 9,22 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 585  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**(Ejemplo 75) N-(2-Fluoro-4-[[2-({[3-(hidroximetil)azetidín-1-il]carbonil)amino]piridin-4-il}oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió N-[4-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (75 mg) en tetrahidrofurano (1,8 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadieron gota a gota trietilamina (0,074 ml) y cloroformiato de fenilo (0,0488 ml) en este orden a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, agua y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (1,8 ml). Esta disolución se añadió a una mezcla de un producto bruto de trifluoroacetato de 3-(hidroximetil)azetidina (209,8 mg, que corresponde a 0,671 mmoles) y trietilamina (0,658 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, agua y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; acetato de etilo, acetato de etilo:metanol = 50:1, 20:1, después 10:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron. Al residuo resultante (36,9 mg) se añadió éter dietílico:heptano = 1:2 para suspender un sólido. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con heptano. Se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (22,0 mg, 23,1%).

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,64-1,75 (4H, m), 2,82 (1H, m), 3,80 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz), 3,85 (2H, dd,  $J = 5,6, 8,0$  Hz), 4,11 (2H, m), 6,57 (1H, dd,  $J = 2,4, 6,0$  Hz), 6,89-7,00 (2H, m), 7,03 (2H, m), 7,12 (1H, m), 7,47-7,52 (2H, m), 7,65 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 8,04 (1H, d,  $J = 6,0$  Hz), 8,17 (1H, m), 8,91 (1H, s), 9,27 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 560  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**(Ejemplo 76) N-[4-[(2-[[3-(Dimetilamino)azetidín-1-il]carbonil]amino]piridin-4-il]oxi]-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió N-[4-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (100 mg) en tetrahidrofurano (2,4 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadieron gota a gota, a temperatura ambiente, trietilamina (0,0987 ml) y cloroformiato de fenilo (0,0651 ml) en este orden, seguido de agitación durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, agua y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (2,4 ml). Esta disolución se añadió a una mezcla de un producto bruto de ditrifluoroacetato de 3-(dimetilamino)azetidina (592 mg, que corresponde a 0,944 mmoles) y trietilamina (0,658 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, agua y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo = 1:2, acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 30:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron. Al residuo resultante (71,3 mg) se añadió éter dietílico:heptano = 1:2 para suspender un sólido. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con heptano. Se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (52,4 mg, 40,3%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,64-1,76 (4H, m), 2,18 (6H, s), 3,13 (1H, m), 3,90 (2H, m), 4,04 (2H, m), 6,56 (1H, m), 6,86 (1H, brs), 6,91 (2H, m), 7,04 (2H, m), 7,49-7,52 (2H, dd, J = 4,8, 8,8 Hz), 7,65 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,20 (1H, m), 8,81 (1H, s), 9,26 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 573 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 77) N-[4-[(2-[[3-(Dimetilamino)metil]azetidín-1-il]carbonil]amino]piridin-4-il]oxi]-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió N-[4-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (100 mg) en tetrahidrofurano (2,4 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadieron gota a gota, a temperatura ambiente, trietilamina (0,0987 ml) y cloroformiato de fenilo (0,0651 ml) en este orden, seguido de agitación durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, agua y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (2,4 ml). Esta disolución se añadió a una mezcla de un producto bruto de ditrifluoroacetato de 3-(dimetilaminometil)azetidina (469 mg, que corresponde a 0,826 mmoles), y trietilamina (0,658 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 17,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, agua y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:2, acetato de etilo, acetato de etilo:metanol = 30:1, después 10:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron. Al residuo resultante (77,9 mg) se añadió éter dietílico:heptano = 1:2 para suspender un sólido. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con heptano. Se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (70,9 mg, 53,2%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,64-1,75 (4H, m), 2,22 (6H, s), 2,53 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,80 (1H, m), 3,71 (2H, m), 4,13 (2H, m), 6,56 (1H, m), 6,79 (1H, s), 6,91 (2H, m), 7,03 (2H, m), 7,50 (2H, dd, J = 4,8, 9,2 Hz), 7,65 (1H, m), 8,06 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,20 (1H, m), 8,82 (1H, s), 9,25 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 565 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 78) N-{2-Fluoro-4-[(2-[[3-(metoxiazetidín-1-il)carbonil]amino]piridin-4-il]oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió N-[4-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (75 mg) en tetrahidrofurano (1,8 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadieron gota a gota, a temperatura ambiente, trietilamina (0,074 ml) y cloroformiato de fenilo (0,0488 ml) en este orden, seguido de agitación durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, agua y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (1,8 ml). Esta disolución se añadió a una mezcla de un producto bruto de trifluoroacetato de 3-metoxiazetidina (209,8 mg, que corresponde a 0,671 mmoles) y trietilamina (0,450 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 13 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, agua y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:2, acetato de etilo, acetato de etilo:metanol = 50:1, después 20:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron. Al residuo resultante se añadió éter dietílico:heptano = 1:2 para suspender un sólido. El sólido se



recogió mediante filtración y se lavó con heptano. Se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (46,5 mg, 48,9%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,64-1,76 (4H, m), 3,31 (3H, s), 3,94 (2H, m), 4,20 (3H, m), 6,56 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,91 (3H, m), 7,03 (2H, m), 7,50 (2H, m), 7,64 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,19 (1H, m), 8,90 (1H, s), 9,25 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 560 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 79) N-{3-Fluoro-4-[(2-[(3-metoxiazetidín-1-il)carbonil]amino)piridin-4-il]oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió N-{4-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-3-fluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (75 mg) en tetrahidrofurano (1,8 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadieron gota a gota, a temperatura ambiente, trietilamina (0,074 ml) y cloroformiato de fenilo (0,0488 ml) en este orden, seguido de agitación durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, agua y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (1,8 ml). Esta disolución se añadió a una mezcla de un producto bruto de trifluoroacetato de 3-metoxiazetidina (que corresponde a 0,671 mmoles) y trietilamina (0,247 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente toda la noche (durante 11 h). La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, agua y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:2, acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 50:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron. Al residuo resultante (64,2 mg) se añadió éter dietílico:heptano = 1:2 para suspender un sólido. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con heptano. Se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (54,6 mg, 57,4%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,63-1,73 (4H, m), 3,30 (3H, s), 3,92 (2H, m), 4,20 (3H, m), 6,59 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,86 (1H, brs), 7,04 (2H, m), 7,11 (1H, m), 7,19 (1H, m), 7,47 (2H, dd, J = 4,8, 9,2 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 2,8, 8,0 Hz), 8,04 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,62 (1H, s), 9,53 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 560 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 80) N-{3-Fluoro-4-[(2-[(3-hidroxiazetidín-1-il)carbonil]amino)piridin-4-il]oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió N-{4-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-3-fluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (250 mg) en tetrahidrofurano (6,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadieron gota a gota, a temperatura ambiente, trietilamina (0,247 ml) y cloroformiato de fenilo (0,163 ml) en este orden, seguido de agitación durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó tras la adición de acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, agua y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (6,0 ml). Se añadieron a temperatura ambiente trietilamina (0,822 ml) e hidrocloreuro de 3-hidroxiazetidina (259 mg), seguido de agitación toda la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, agua y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; acetato de etilo, acetato de etilo:metanol = 95:5, 9:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se añadió terc-butil metil éter:heptano = 1:2 para precipitar un sólido. El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (173,7 mg, 56%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,60-1,80 (4H, m), 3,96 (2H, dd, J = 4,0, 9,2 Hz), 4,30 (2H, dd, J = 6,8, 9,2 Hz), 4,67 (1H, m), 6,66 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,00-7,50 (7H, m), 7,66 (1H, brs), 7,71 (1H, dd, J = 2,4, 12,0 Hz), 8,00 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,61 (1H, brs), 9,66 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 546 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 81) N-(3-Fluoro-4-[(2-[(3-hidroximetil)azetidín-1-il]carbonil]amino)piridin-4-il]oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió N-{4-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-3-fluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (297 mg) en tetrahidrofurano (8,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadieron gota a gota, a temperatura ambiente, trietilamina (0,293 ml) y cloroformiato de fenilo (0,193 ml) en este orden, seguido de agitación durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, agua y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se

concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (8,0 ml). Esta disolución se añadió a una mezcla de un producto bruto de trifluoroacetato de 3-(hidroximetil)azetidina (que corresponde a 2,58 mmoles) y trietilamina (2,0 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 11 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, agua y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:2, acetato de etilo, acetato de etilo:metanol = 50:1, después 20:1). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron. Al residuo resultante (159,4 mg) se añadió éter dietílico:heptano = 1:2 para suspender un sólido. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con heptano. Se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (143,2 mg, 38,1%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,59-1,67 (4H, m), 2,77 (1H, m), 3,74 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,84 (2H, dd, J = 5,2, 8,0 Hz), 4,05 (2H, m), 6,70 (1H, dd, J = 2,0, 5,6 Hz), 6,98-7,06 (4H, m), 7,18 (1H, m), 7,46-7,94 (2H, m), 7,55 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 8,06 (1H, d, J = 5,6 Hz), 9,21 (1H, s), 9,65 (1H, s). ESI-MS (m/z): 560 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 82) N-{2-Fluoro-4-[(2-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]amino)piridin-4-il]oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió N-[4-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (100 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadieron trietilamina (0,0658 ml) y cloroformiato de fenilo (0,0652 ml), mientras se agitaba y se enfriaba en un baño de agua con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (30 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió al residuo N,N-dimetilformamida (2,5 ml), y se le añadieron 4-hidroxipiperidina (95,5 mg) y trietilamina (0,132 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se repartió tras la adición de acetato de etilo (30 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (30 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:5, acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5). Las fracciones brutas que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:5, acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida, y al residuo se añadieron terc-butil metil éter (2 ml) y heptano (4 ml) para suspender un sólido. El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (113,6 mg, 87,3%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,35-1,82 (7H, m), 1,82-2,00 (2H, m), 3,28 (2H, m), 3,76-3,90 (2H, m), 3,94 (1H, m), 6,59 (1H, m), 6,93 (2H, m), 7,04 (2H, m), 7,26 (1H, m), 7,40-7,60 (2H, m), 7,70 (1H, brs), 8,03 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,23 (1H, m), 9,01 (1H, brs), 9,09 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 574 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 83) N-(2-Fluoro-4-[(2-[(4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil]amino)piridin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió N-[4-[(2-Aminopiridin-4-il)oxi]-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (100 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadieron trietilamina (0,0724 ml) y cloroformiato de fenilo (0,0652 ml), mientras se agitaba y se enfriaba en un baño de agua con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (30 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió al residuo N,N-dimetilformamida (2,5 ml), y se añadieron 4-piperidinmetanol (109 mg) y trietilamina (0,132 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (30 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:5, acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5). Las fracciones brutas que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:5, acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida, y al residuo se añadieron terc-butil metil éter (2 ml) y heptano (4 ml) para suspender un sólido. El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (98,1 mg, 73,5%).

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,40-1,77 (8H, m), 1,82 (2H, m), 2,90 (2H, m), 3,52 (2H, m), 4,19 (2H, m), 6,59 (1H, dd,  $J = 2,4, 6,0$  Hz), 6,93 (2H, m), 7,04 (2H, m), 7,26 (1H, m), 7,50 (2H, m), 7,73 (1H, brs), 8,02 (1H, d,  $J = 6,0$  Hz), 8,23 (1H, m), 9,01 (1H, brs), 9,09 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 588  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

5 **(Ejemplo 84) N-{3-Fluoro-4-[(2-[[4-hidroxipiperidin-1-il]carbonil]amino)piridin-4-il]oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

10 Se disolvió N-[4-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-3-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (150 mg) en tetrahidrofurano (4,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadieron gota a gota, a temperatura ambiente, trietilamina (0,148 ml) y cloroforniato de fenilo (0,098 ml) en este orden, seguido de agitación durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó tras la adición de acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (4,0 ml). Se añadió a temperatura ambiente 4-hidroxipiperidina (146 mg), seguido de agitación durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, agua y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se añadió terc-butil metil éter:heptano = 1:2 para precipitar un sólido. El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (138,0 mg, 71%).

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,40-2,00 (8H, m), 3,25 (2H, m), 3,80-4,00 (3H, m), 6,60 (1H, dd,  $J = 2,4, 5,6$  Hz), 7,00-7,50 (7H, m), 7,64 (1H, brs), 7,71 (1H, dd,  $J = 2,4, 12,0$  Hz), 8,01 (1H, brs), 8,53 (1H, m), 9,65 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 552  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 **(Ejemplo 85) N-(3-Fluoro-4-[[2-[[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil]amino]piridin-4-il]oxi]fenil)-N'-4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

30 Se disolvió N-[4-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-3-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (150 mg) en tetrahidrofurano (4,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadieron gota a gota, a temperatura ambiente, trietilamina (0,148 ml) y cloroforniato de fenilo (0,098 ml) en este orden, seguido de agitación durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó tras la adición de acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (4,0 ml). Se añadió a temperatura ambiente 4-piperidinmetanol (163 mg), seguido de agitación durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, agua y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron. Al residuo resultante se añadió terc-butil metil éter:heptano = 1:2 para precipitar un sólido. El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (143,7 mg, 72%).

40 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,40-2,00 (9H, m), 2,89 (2H, m), 3,51 (2H, m), 4,18 (2H, m), 6,62 (1H, dd,  $J = 2,4, 5,6$  Hz), 7,00-7,50 (7H, m), 7,60-7,80 (2H, m), 8,01 (1H, d,  $J = 5,6$  Hz), 8,49 (1H, brs), 9,69 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 566  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

45 **(Ejemplo 86) N-(3-Fluoro-4-[[2-[[3(R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]carbonil]amino]piridin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

50 Se disolvió N-[4-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-3-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (150 mg) en tetrahidrofurano (1,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadieron trietilamina (0,181 ml) y cloroforniato de fenilo (0,163 ml), mientras se agitaba y se enfriaba en un baño de agua con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 15 min. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (30 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió al residuo N,N-dimetilformamida (1,5 ml), y se añadieron hidrocloreuro de (R)-(-)-3-pirrolidinol (175 mg) y trietilamina (0,198 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se repartió tras la adición de acetato de etilo (30 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (30 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de

etilo = 1:5, acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida, y al residuo (130 mg) se añadieron terc-butil metil éter (2 ml) y heptano (2 ml) para suspender un sólido. El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (123,6 mg, 65,0%).

5 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,30-2,00 (7H, m), 3,45-3,80 (4H, m), 4,50 (1H, m), 6,67 (1H, dd, J = 2,4, 6,0 Hz), 6,90-7,15 (4H, m), 7,20 (1H, m), 7,40-7,60 (2H, m), 7,60-7,80 (2H, m), 8,04 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,95 (1H, brs), 9,66 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 538 [M+H]<sup>+</sup>, 560 [M+Na]<sup>+</sup>.

10 **(Ejemplo 87) N-(2-Fluoro-4-[[2-((3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)carbonil]amino]piridin-4-il)oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

15 Se disolvió N-[4-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (150 mg) en tetrahidrofurano (1,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadieron trietilamina (0,181 ml) y cloroformiato de fenilo (0,163 ml), mientras se agitaba y se enfriaba en un baño de agua con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 15 min. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (30 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió al residuo N,N-dimetilformamida (1,5 ml), y después se añadieron hidrocloreuro de (R)-(-)-3-pirrolidinol (175 mg) y trietilamina (0,198 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se repartió tras la adición de acetato de etilo (30 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (30 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:5, acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida, y al residuo (150 mg) se añadieron terc-butil metil éter (2 ml) y heptano (2 ml) para suspender un sólido. El sólido se recogió mediante filtración, y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (141,6 mg, 74,4%).

20 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,40-2,00 (7H, m), 3,50-3,70 (4H, m), 4,55 (1H, m), 6,60 (1H, dd, J = 2,4, 6,0 Hz), 6,92 (2H, m), 7,04 (2H, m), 7,26 (1H, m), 7,50 (2H, m), 7,75 (1H, m), 8,03 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,21 (1H, m), 8,96 (1H, brs), 9,19 (1H, brs).

25 ESI-MS (m/z): 538 [M+H]<sup>+</sup>, 560 [M+Na]<sup>+</sup>.

30 **(Ejemplo 88) N-(3-Fluoro-4-[[2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)carbonil]amino]piridin-4-il)oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

35 Se disolvió N-[4-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-3-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (150 mg) en tetrahidrofurano (1,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadieron trietilamina (0,181 ml) y cloroformiato de fenilo (0,163 ml), mientras se agitaba y se enfriaba en un baño de agua con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 15 min. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (30 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió al residuo N,N-dimetilformamida (1,5 ml), y se añadió (S)-3-pirrolidinol (123 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió tras la adición de acetato de etilo (30 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (30 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:5, acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida, y al residuo (158 mg) se añadieron terc-butil metil éter (2 ml) y heptano (4 ml) para suspender un sólido. El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (146,1 mg, 76,8%).

40 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,30-2,00 (7H, m), 3,40-3,80 (4H, m), 4,50 (1H, m), 6,67 (1H, dd, J = 2,4, 6,0 Hz), 7,03 (2H, m), 7,12 (2H, m), 7,20 (1H, m), 7,40-7,60 (2H, m), 7,60-7,80 (2H, m), 8,04 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,95 (1H, brs), 9,66 (1H, brs).

45 ESI-MS (m/z): 560 [M+Na]<sup>+</sup>.

50 **(Ejemplo 89) N-(2-Fluoro-4-[[2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)carbonil]amino]piridin-4-il)oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió N-[4-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (150 mg) en tetrahidrofurano (1,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron trietilamina (0,181 ml) y cloroformiato de fenilo

(0,163 ml), mientras se agitaba y se enfriaba en un baño de agua con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 15 min. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (30 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió al residuo N,N-dimetilformamida (1,5 ml), y se añadió (S)-3-pirrolidinol (123 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió tras la adición de acetato de etilo (30 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (30 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; heptano:acetato de etilo = 1:5, acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida, y al residuo (169 mg) se añadieron terc-butil metil éter (2 ml) y heptano (2 ml) para suspender un sólido. El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (151,9 mg, 79,8%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,30-2,00 (7H, m), 3,45-3,80 (4H, m), 4,55 (1H, m), 6,60 (1H, dd, J = 2,4, 6,0 Hz), 6,92 (2H, m), 7,04 (2H, m), 7,26 (1H, m), 7,50 (2H, m), 7,75 (1H, m), 8,03 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,21 (1H, m), 8,96 (1H, brs), 9,19 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 560 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 90) N-[4-{2-[(Azetidín-1-ilcarbonil)amino]piridin-4-il}oxi]-2,5-difluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió N-[4-{2-aminopiridin-4-il}oxi]-2,5-difluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (100,0 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadieron gota a gota, a 0°C, trietilamina (0,0630 ml) y cloroformiato de fenilo (0,0624 ml) en este orden, seguido de agitación durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó tras la adición de acetato de etilo (5 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (1,0 ml). Se añadieron a temperatura ambiente trietilamina (0,315 ml) e hidrocloreuro de azetidina (84,6 mg), seguido de agitación durante 16,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron acetato de etilo (3 ml) y heptano (3 ml) para precipitar un sólido. El sólido se recogió mediante filtración. El sólido resultante se lavó con heptano:acetato de etilo = 1:1, se secó bajo aire caliente a 60°C durante 4 h para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (94,0 mg, 79%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,56-1,66 (4H, m), 2,09-2,16 (2H, m), 3,92-3,95 (4H, m), 6,63 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,15-7,20 (2H, m), 7,51 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 6,8, 11,2 Hz), 7,58-7,62 (2H, m), 8,06-8,13 (1H, m), 8,13 (1H, d, J = 5,6 Hz), 9,13 (1H, s), 9,81 (1H, d, J = 4,4 Hz), 11,0 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 526 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 91) N-{2,5-Difluoro-4-[(2-[(3-hidroxiacetidin-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il]oxi}fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió N-[4-{2-aminopiridin-4-il}oxi]-2,5-difluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (100,0 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadieron gota a gota, a 0°C, trietilamina (0,0630 ml) y cloroformiato de fenilo (0,0624 ml) en este orden, seguido de agitación durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó tras la adición de acetato de etilo (5 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (1,0 ml). Se añadieron a temperatura ambiente hidrocloreuro de 3-hidroxiacetidina (99,0 mg) y trietilamina (0,315 ml), seguido de agitación durante 22 h y 5 min. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron acetato de etilo (1 ml) y heptano (1 ml) para precipitar un sólido. El sólido se recogió mediante filtración. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 10:1), y las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (71,1 mg, 58%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,55-1,68 (4H, m), 3,68 (2H, dd, J = 4,4, 8,4 Hz), 4,10-4,14 (2H, m), 4,34-4,40 (1H, m), 5,60 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,15-7,20 (2H, m), 7,50 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,52-7,62 (3H, m), 8,05-8,14 (1H, m), 8,13 (1H, d, J = 5,6 Hz), 9,20 (1H, s), 9,81 (1H, m), 10,99 (1H, m).

ESI-MS (neg.) (m/z): 540 [M-H]<sup>-</sup>.

**(Ejemplo 92) N-(2,5-Difluoro-4-[[2-([4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi)fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió N-{4-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-2,5-difluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (104,0 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadieron gota a gota a 0°C trietilamina (0,0653 ml) y cloroformiato de fenilo (0,0646 ml) en este orden, seguido de agitación durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó tras la adición de acetato de etilo (5 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (1,0 ml). Se añadió a temperatura ambiente 1-Metil-4-(piperidin-4-il)piperazina (172,0 mg), seguido de agitación durante 20 h y 40 min. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron acetato de etilo (5 ml) y heptano (5 ml) para precipitar un sólido. El sólido se recogió mediante filtración. El sólido resultante se lavó con heptano:acetato de etilo = 1:1, y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (89,2 mg, 59%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,12-1,32 (2H, m), 1,55-1,67 (4H, m), 1,67-1,74 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,20-2,65 (7H, m), 2,65-2,80 (4H, m), 4,05-4,15 (2H, m), 6,63 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,18 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,52-7,62 (3H, m), 8,05-8,15 (1H, m), 8,13 (1H, d, J = 5,6 Hz), 9,24 (1H, s), 9,80 (1H, m), 10,99 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 652 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 93) N-[2,5-Difluoro-4-([2-([3-[(dimetilamino)metil]azetidín-1-il]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió N-{4-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-2,5-difluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (93,9 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadieron gota a gota a 0°C trietilamina (0,0592 ml) y cloroformiato de fenilo (0,0586 ml) en este orden, seguido de agitación durante 25 min. La mezcla de reacción se agitó tras la adición de acetato de etilo (5 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (1,0 ml). Se añadieron a temperatura ambiente ditrifluoroacetato de 3-(dimetilaminometil)azetidina (363,0 mg) y trietilamina (0,591 ml), seguido de agitación durante 19 h y 45 min. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml) dos veces y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 10:1), y las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (92,3 mg, 73%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,55-1,68 (4H, m), 2,10 (6H, s), 2,40 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,62-2,73 (1H, m), 3,54-3,62 (2H, m), 3,96-4,05 (2H, m), 6,64 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,15-7,20 (2H, m), 7,50 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,50-7,61 (3H, m), 8,05-8,13 (1H, m), 8,13 (1H, d, J = 5,6 Hz), 9,16 (1H, s), 9,82 (1H, m), 10,99 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 583 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 94) N-(2,5-Difluoro-4-[[2-([metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi)fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió N-{4-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-2,5-difluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (94,0 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadieron gota a gota a 0°C trietilamina (0,0593 ml) y cloroformiato de fenilo (0,0587 ml) en este orden, seguido de agitación durante 25 min. La mezcla de reacción se agitó tras la adición de acetato de etilo (5 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (1,0 ml). Se añadió a temperatura ambiente 1-metil-4-(metilamino)piperidina (0,123 ml), seguido de agitación durante 18 h y 35 min. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml) dos veces y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 10:1), y las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (96,8 mg, 75%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,61-1,83 (8H, m), 2,03-2,10 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,88 (3H, s), 2,90-2,94 (2H, m), 4,10-4,20 (1H, m), 6,55 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,98-7,08 (3H, m), 7,15 (1H, s), 7,46-7,50 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,08 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,29 (1H, dd, J = 7,2, 12,0 Hz), 8,57 (1H, s), 9,59 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 597 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 95) N-{4-[(2-[[3-(Azetidin-1-ilmetil)azetidín-1-ilcarbonil]amino]piridin-4-il)oxi]-2,5-difluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió N-{4-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-2,5-difluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (94,7 mg) en tetrahidrofurano (2,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadieron gota a gota, a temperatura ambiente trietilamina (0,100 ml) y cloroformiato de fenilo (0,070 ml), en este orden, seguido de agitación durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó tras la adición de acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (2,5 ml). Se añadieron a temperatura ambiente trietilamina (0,315 ml) y dihidrocloruro de 3-(azetidín-1-ilmetil)azetidina (180 mg), seguido de agitación toda la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, agua y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se añadió terc-butil metil éter:heptano = 1:2 para precipitar un sólido. El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (50,0 mg, 39%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,55-1,80 (4H, m), 2,10 (2H, m), 2,55-2,70 (3H, m), 3,10-3,30 (4H, m), 3,71 (2H, m), 4,10 (2H, m), 6,57 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,78 (1H, brs), 6,95-7,10 (3H, m), 7,40-7,55 (2H, m), 7,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,29 (1H, m), 8,66 (1H, brs), 9,51 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 595 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 96) N-(2,5-Difluoro-4-[[2-[[3-(hidroximetil)azetidín-1-il]carbonil]amino]piridin-4-il]oxi)fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió N-{4-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-2,5-difluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (108,2 mg) en tetrahidrofurano (2,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadieron gota a gota, a temperatura ambiente trietilamina (0,100 ml) y cloroformiato de fenilo (0,080 ml), en este orden, seguido de agitación durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó tras la adición de acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (2,5 ml). Se añadieron a temperatura ambiente trietilamina (0,256 ml) e hidrocloreuro de 3-(hidroximetil)azetidina (182 mg), seguido de agitación toda la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, agua y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se añadió terc-butil metil éter:heptano = 1:2 para precipitar un sólido. El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (38,1 mg, 28%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,50-1,80 (4H, m), 2,83 (1H, m), 3,80 (2H, d, J = 6,0 Hz), 3,93 (2H, m), 4,18 (2H, m), 6,57 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,95-7,10 (4H, m), 7,40-7,55 (2H, m), 7,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,99 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,33 (1H, m), 8,48 (1H, brs), 9,79 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 578 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 97) N-(2,5-Difluoro-4-[[4-[[3-(hidroxiazetidín-1-il)carbonil]amino]pirimidin-6-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió N-{4-[(4-aminopirimidin-6-il)oxi]-2,5-difluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (100 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron gota a gota a temperatura ambiente trietilamina (0,080 ml) y cloroformiato de fenilo (0,070 ml), seguido de agitación durante 10 min. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (2,5 ml). A la disolución se añadieron a temperatura ambiente hidrocloreuro de 3-hidroxiazetidina (150 mg) y trietilamina (0,250 ml), seguido de agitación durante 63 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5), y las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se añadió éter dietílico:heptano = 1:2 para precipitar un sólido. El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (57,3 mg, 47%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,60-1,80 (4H, m), 2,27 (1H, m), 4,00 (2H, m), 4,37 (2H, m), 4,75 (1H, m), 6,90-7,10 (4H, m), 7,40-7,55 (2H, m), 7,66 (1H, s), 8,28 (1H, dd, J = 7,2, 12,0 Hz), 8,34 (1H, s), 8,66 (1H, brs), 9,50 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 565 [M+Na]<sup>+</sup>

5 **(Ejemplo 98) N-[4-({4-[(3-[(Dimetilamino)metil]azetidín-1-il]carbonil)amino]pirimidín-6-il}oxi)-2,5-difluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió N-{4-[(4-aminopirimidin-6-il)oxi]-2,5-difluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (99,0 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron gota a gota a 0°C trietilamina (0,0622 ml) y cloroformiato de fenilo (0,0615 ml), seguido de agitación durante 40 min., después se agitó durante 20 min. a temperatura ambiente. Se añadieron de nuevo a temperatura ambiente trietilamina (0,0622 ml) y cloroformiato de fenilo (0,0615 ml), seguido de agitación durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó tras la adición de acetato de etilo (5 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (2,0 ml). Se añadió a ditrifluoroacetato de 3-(dimetilaminometil)azetidina (227 mg) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, después se le añadió trietilamina (0,623 ml), seguido de agitación durante 13 h y 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó dos veces en agua (10 ml) y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió acetato de etilo:heptano = 1:4 para precipitar el sólido. El sólido se recogió mediante filtración. Se disolvió en etanol (4 ml), y se añadió a temperatura ambiente una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (0,233 ml), seguido de agitación durante 1,5 h. Después de que la reacción se paralizó mediante adición de ácido clorhídrico 1N (0,223 ml) a temperatura ambiente, se añadieron a la mezcla de reacción acetato de etilo (30 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 10:1), y las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (60,8 mg, 47%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,66-1,71 (4H, m), 2,24 (6H, s), 2,55 (2H, d, J = 7,6 Hz), 2,80-2,90 (1H, m), 3,77 (2H, dd, J = 5,6, 8,4 Hz), 4,19 (2H, t, J = 8,4 Hz), 6,93 (1H, brs), 7,01-7,10 (3H, m), 7,45-7,50 (2H, m), 7,66 (1H, s), 8,27 (1H, dd, J = 7,2, 11,6 Hz), 8,33-8,35 (1H, m), 8,68 (1H, brs), 9,45-9,49 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 584 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 99) N-(2,5-Difluoro-4-{{4-[(3-(hidroximetil)azetidín-1-il]carbonil)amino]pirimidín-6-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió N-{4-[(4-aminopirimidin-6-il)oxi]-2,5-difluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (100 mg) en tetrahidrofurano (7,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron gota a gota a temperatura ambiente trietilamina (0,180 ml) y cloroformiato de fenilo (0,150 ml), seguido de agitación durante 50 min. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (2,5 ml). A la disolución se añadieron trietilamina (0,400 ml) e hidrocloreuro de 3-(hidroximetil)azetidina (280 mg) a temperatura ambiente, seguido de agitación toda la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5), y las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se añadió terc-butil metil éter:heptano = 1:2 para precipitar un sólido. El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (15,6 mg, 12%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,60-1,80 (4H, m), 2,83 (1H, m), 3,82 (2H, d, J = 6,0 Hz), 3,93 (2H, m), 4,16 (2H, m), 6,90-7,15 (4H, m), 7,40-7,55 (2H, m), 7,66 (1H, s), 8,22 (1H, dd, J = 7,2, 12,0 Hz), 8,33 (1H, s), 8,73 (1H, brs), 9,60 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 579 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 100) N-(2,5-Difluoro-4-{{4-[[metil(1-metilpiperidín-4-il)amino]carbonil]amino]pirimidín-6-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió N-{4-[(4-aminopirimidin-6-il)oxi]-2,5-difluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (100 mg) en tetrahidrofurano (7,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron gota a gota a temperatura ambiente



trietilamina (0,180 ml) y cloroformiato de fenilo (0,150 ml), seguido de agitación durante 50 min. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (2,5 ml). A la disolución se añadió 1-metil-(4-metilamino)piperidina (0,330 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación toda la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5), y las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se añadió terc-butil metil éter:heptano = 1:2 para precipitar un sólido. El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (19,5 mg, 14%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,60-1,80 (8H, m), 2,20-2,60 (2H, m), 2,96 (3H, s), 3,00-3,30 (2H, m), 3,22 (3H, s), 4,33 (1H, m), 6,90-7,15 (4H, m), 7,40-7,55 (2H, m), 7,66 (1H, s), 8,27 (1H, dd, J = 7,2, 12,0 Hz), 8,35 (1H, s), 8,62 (1H, brs), 9,53 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 620 [M+Na]<sup>+</sup>

**(Ejemplo 101) N-(2,5-Difluoro-4-[[4-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]amino]pirimidin-6-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió N-{4-[(4-aminopirimidin-6-il)oxi]-2,5-difluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (100 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron gota a gota a temperatura ambiente N,N-diisopropiletilamina (0,100 ml) y cloroformiato de fenilo (0,070 ml), seguido de agitación durante 15 min. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (2,5 ml). A la disolución se añadió 1-metil-4-(piperidin-4-il)piperazina (250 mg) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 25 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5), y las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se añadió éter dietílico:heptano = 1:2 para precipitar un sólido. El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (93,4 mg, 63%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,45-1,60 (2H, m), 1,66-1,76 (4H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,42-2,72 (9H, m), 2,95 (2H, m), 4,12 (2H, m), 7,00-7,10 (3H, m), 7,38 (1H, brs), 7,44-7,55 (2H, m), 7,62 (1H, s), 8,27 (1H, dd, J = 6,8, 12,0 Hz), 8,33 (1H, s), 8,67 (1H, brs), 9,47 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 653 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 102) N-(4-[[4-[[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]amino]pirimidin-6-il]oxi]-2,5-difluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió N-{4-[(4-aminopirimidin-6-il)oxi]-2,5-difluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (100 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron gota a gota a temperatura ambiente N,N-diisopropiletilamina (0,100 ml) y cloroformiato de fenilo (0,070 ml), seguido de agitación durante 15 min. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (2,5 ml). A la disolución se añadieron dihidrocloruro de 4-dimetilaminopiperidina (250 mg) y trietilamina (0,400 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 25 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 95:5), y las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se añadió éter dietílico:heptano = 1:2 para precipitar un sólido. El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (100,3 mg, 74%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,46-1,56 (2H, m), 1,66-1,76 (4H, m), 1,86-1,96 (2H, m), 2,31 (6H, s), 2,38 (1H, m), 2,97 (2H, m), 4,06-4,16 (2H, m), 7,00-7,10 (3H, m), 7,39 (1H, brs), 7,44-7,54 (2H, m), 7,63 (1H, s), 8,27 (1H, dd, J = 7,2, 12,0 Hz), 8,34 (1H, s), 8,68 (1H, brs), 9,47 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 598 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 103) N-{4-[[2-[[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]amino]piridin-4-il]oxi}-2,5-difluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió N-{4-[[2-aminopiridin-4-il]oxi]-2,5-difluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (100,0 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron gota a gota a 0°C trietilamina (0,0631 ml) y cloroformiato de fenilo (0,0624 ml), seguido de agitación durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó tras la adición de acetato de etilo (5 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (3,0 ml). Se añadieron a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno dihidrocloruro de 4-dimetilaminopiperidina (227 mg) y trietilamina (0,631 ml), seguido de agitación durante 18 h y 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (10 ml, dos veces) y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 10: 1), y las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (107,5 mg, 78%). Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,20-1,30 (4H, m), 1,55-1,74 (6H, m), 2,15 (6H, s), 2,71-2,80 (1H, s), 4,06-4,12 (2H, m), 6,63 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,15-7,2 (2H, m), 7,39-7,41 (1H, m), 7,51-7,63 (3H, m), 8,05-8,1 (1H, m), 8,13 (1H, d, J = 5,6 Hz), 9,23-9,26 (1H, m), 9,78-9,85 (1H, m), 10,98-11,01 (1H, m). ESI-MS (m/z): 597 [M+H]<sup>+</sup>

**(Ejemplo 104) N-{2,5-Difluoro-4-[[2-[[4-metilpiperazin-1-il]carbonil]amino]piridin-4-il]oxi}fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió N-{4-[[2-aminopiridin-4-il]oxi]-2,5-difluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (100,0 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron gota a gota a 0°C trietilamina (0,0631 ml) y cloroformiato de fenilo (0,0624 ml), seguido de agitación durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó tras la adición de acetato de etilo (5 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (2,0 ml). Se añadió a temperatura ambiente 1-metilpiperazina (0,100 ml) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación durante 18 h y 15 min. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (10 ml, dos veces) y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 10:1), y las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (113,1 mg, 87%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,56-1,67 (4H, m), 2,17 (3H, m), 2,24-2,28 (4H, m), 3,38-3,43 (4H, m), 6,62-6,65 (1H, m), 7,15-7,20 (2H, m), 7,39-7,40 (1H, m), 7,52-7,63 (3H, m), 8,06-8,16 (1H, m), 8,14 (1H, d, J = 6,4 Hz), 9,27-9,28 (1H, m), 9,79-9,81 (1H, m), 10,98-11,00 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 591 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 105) N-{2,5-Difluoro-4-[[2-[[4-hidroxipiperidin-1-il]carbonil]amino]piridin-4-il]oxi}fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió N-{4-[[2-aminopiridin-4-il]oxi]-2,5-difluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (129,0 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron gota a gota a 0°C trietilamina (0,0812 ml) y cloroformiato de fenilo (0,0803 ml), seguido de agitación durante 25 min. La mezcla de reacción se agitó tras la adición de acetato de etilo (5 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (2,0 ml). Una disolución de 4-hidroxipiperidina (118 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación durante 17 h y 15 min. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con dos veces en agua (10 ml) y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 10:1), y las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (158,4 mg, 92%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,22-1,33 (2H, m), 1,55-1,73 (6H, m), 3,00-3,07 (2H, m), 3,59-3,67 (1H, m), 3,74-3,82 (2H, m), 4,67 (1H, d, J = 4,4 Hz), 6,62 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,15-7,21 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 7,2, 10,4 Hz), 7,57-7,63 (2H, m), 8,05-8,15 (1H, m), 8,13 (1H, d, J = 5,6 Hz), 9,23 (1H, brs), 9,80-9,83 (1H, m), 10,97-11,01 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 592 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 106) N-{2,3-Difluoro-4-[(2-[(3-hidroxiacetidin-1-il)carbonil]amino]piridin-4-il)oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió N-{4-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-2,3-difluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (84,0 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron gota a gota a 0°C trietilamina (0,0530 ml) y cloroformiato de fenilo (0,0524 ml), seguido de agitación durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó tras la adición de acetato de etilo (5 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (2,0 ml). Se añadieron a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno hidrocloreuro de 3-hidroxiacetidina (83,3 mg) y trietilamina (0,265 ml), seguido de agitación durante 12 h y 25 min. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó dos veces en agua (10 ml) y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 10:1), y las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (80,3 mg, 78%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,53-1,62 (4H, m), 3,66-3,72 (2H, m), 4,10-4,15 (2H, m), 4,34-4,40 (1H, m), 5,60 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,66 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 7,15-7,25 (3H, m), 7,52 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,60-7,65 (2H, m), 7,70-7,78 (1H, m), 8,14 (1H, d, J = 5,6 Hz), 9,22 (1H, brs), 9,95-9,99 (1H, m), 10,68-10,71 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 564 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 107) N-[4-({2-[(13-(Dimetilamino)metil]azetidín-1-il)carbonil]amino}piridin-4-il)oxi]-2,3-difluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió N-{4-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-2,3-difluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (79,2 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron gota a gota a 0°C trietilamina (0,0500 ml) y cloroformiato de fenilo (0,0494 ml), seguido de agitación durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó tras la adición de acetato de etilo (5 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras eliminar el secante por filtración, el filtrado se movió a un matraz con ditrifluoroacetato de 3-(dimetilaminometil)azetidina (434 mg). El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (5,0 ml). Se añadió a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno trietilamina (0,750 ml), seguido de agitación durante 13 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con dos veces en agua (10 ml) y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 10:1), y las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (83,0 mg, 80%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,53-1,62 (4H, m), 2,10 (6H, s), 2,39 (2H, d, J = 7,6 Hz), 2,65-2,68 (1H, m), 3,53-3,60 (2H, m), 3,95-4,04 (2H, m), 6,95-6,98 (1H, m), 7,14-7,25 (4H, m), 7,52 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,60-7,66 (2H, m), 7,70-7,78 (1H, m), 8,14 (1H, d, J = 5,6 Hz), 9,17 (1H, brs), 9,95-9,98 (1H, m), 10,66-10,71 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 583 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 108) N-{4-[(2-[(4-Azetidin-1-il)piperidin-1-il)carbonil]amino]piridin-4-il)oxi]oxi}-2,5-difluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió N-{4-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-2,5-difluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (100,0 mg) en tetrahidrofurano (2,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron gota a gota a 0°C trietilamina (0,0631 ml) y cloroformiato de fenilo (0,0624 ml), seguido de agitación durante 1 h. Después se añadieron gota a gota a 0°C trietilamina (0,0631 ml) y cloroformiato de fenilo (0,0624 ml), seguido de agitación durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó tras la adición de acetato de etilo (5 ml) e hidrogenocarbonato de sodio saturado (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (2,0 ml). Se añadieron a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno dihidrocloreuro de 4-(azetidín-1-il)piperidina (227,0 mg) y trietilamina (0,631 ml), seguido de agitación durante 16 h y 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (10 ml) e hidrogenocarbonato de sodio saturado (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con dos veces en agua (10 ml) y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 10:1), y las fracciones que contienen el compuesto diana se

concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se añadió heptano:acetato de etilo = 10:1 para suspender un sólido. El sólido se recogió mediante filtración. Este sólido se purificó mediante TLC preparativa (placa Fuji Silysia NH TLC, eluyente; acetato de etilo), y después cromatografía en columna corta (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo). Las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se añadió heptano:acetato de etilo = 10:1 para suspender un sólido. El sólido se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (24,0 mg, 17%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,20-1,33 (4H, m), 1,67-1,75 (4H, m), 2,01-2,09 (2H, m), 2,13-2,23 (1H, m), 2,99-3,08 (2H, m), 3,15-3,20 (4H, m), 3,85-3,92 (2H, m), 6,55 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,98-7,07 (3H, m), 7,46-7,50 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,06 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,28 (1H, dd, J = 7,2, 11,6 Hz), 8,66 (1H, brs), 9,49 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 609 [M+H]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 109) N-(2,5-Difluoro-4-[[2-((3-(2-dimetilaminoacetoxi)azetidín-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió N-{2,5-difluoro-4-[[2-((3-hidroxiacetidin-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (38,9 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadieron a temperatura ambiente hidrócloruro de N,N-dimetilglicina (20 mg), trietilamina (0,050 ml) y reactivo de BOP (63,5 mg), seguido de agitación toda la noche. Se añadieron de nuevo a temperatura ambiente hidrócloruro de N,N-dimetilglicina (20 mg), trietilamina (0,050 ml) y reactivo de BOP (63,5 mg), y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (dos veces) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo), y las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se añadió terc-butil metil éter (1 ml)-heptano (2 ml) para precipitar un sólido. El sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo aireación para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (21,1 mg, 47%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,60-1,80 (4H, m), 2,38 (6H, s), 3,24 (2H, s), 4,05 (2H, m), 4,39 (2H, m), 5,28 (1H, m), 6,59 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,90-7,15 (4H, m), 7,40-7,55 (2H, m), 7,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,29 (1H, dd, J = 7,2, 12,0 Hz), 8,56 (1H, brs), 9,65 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 649 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(Ejemplo 110) N-(2,5-Difluoro-4-[[2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió N-{4-[[2-aminopiridin-4-il]oxi]-2,5-difluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (100,0 mg) en tetrahidrofurano (2,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron gota a gota a 0°C trietilamina (0,0630 ml) y cloroformiato de fenilo (0,0624 ml), seguido de agitación durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó tras la adición de acetato de etilo (5 ml) e hidrogenocarbonato de sodio saturado (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (2,0 ml). Se añadió a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno (S)-3-hidroxi-pirrolidina, seguido de agitación 22 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (10 ml) e hidrogenocarbonato de sodio saturado (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con dos veces en agua (10 ml) y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 10:1), y las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se añadió heptano:acetato de etilo = 10:1 para suspender un sólido. El sólido se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (63,7 mg, 51%).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,60-1,80 (5H, m), 2,00-2,14 (2H, m), 3,47-3,67 (4H, m), 4,51-4,60 (1H, m), 6,58 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,98-7,12 (3H, m), 7,45-7,52 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,07 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,25-8,30 (1H, m), 8,68 (1H, brs), 9,50-9,57 (1H, m).

ESI-MS (neg.)(m/z): 554 [M-H]<sup>-</sup>.

**(Ejemplo 111) N-(2,5-Difluoro-4-[[2-((3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida**

Se disolvió N-{4-[[2-aminopiridin-4-il]oxi]-2,5-difluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (100,0 mg) en tetrahidrofurano (2,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron gota a gota a 0°C trietilamina (0,0630 ml) y cloroformiato de fenilo (0,0624 ml), seguido de agitación durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó tras la

5 adición de acetato de etilo (5 ml) e hidrogenocarbonato de sodio saturado (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (2,0 ml). Se añadieron a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno hidrocloreto de (R)-(-)-3-pirrolidinol (112,0 mg) y trietilamina (0,315 ml), seguido de agitación 22 h y 15 min. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (10 ml) e hidrogenocarbonato de sodio saturado (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó dos veces en agua (10 ml) y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Fuji Silysia NH, eluyente; acetato de etilo, después acetato de etilo:metanol = 10:1), y las fracciones que contienen el compuesto diana se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se añadió heptano:acetato de etilo = 10:1 para suspender un sólido. El sólido se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (76,4 mg, 61%).

10 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,65-1,70 (5H, m), 2,00-2,17 (2H, m), 3,46-3,68 (4H, m), 4,52-4,59 (1H, m), 6,57 (1H, dd, J = 2,4, 5,6 Hz), 6,97-7,11 (3H, m), 7,46-7,50 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,07 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,27 (1H, dd, J = 7,2, 11,6 Hz), 8,68 (1H, brs), 9,54 (1H, brs).

15 ESI-MS (neg.)(m/z): 554[M-H]<sup>-</sup>.

### Ejemplos de ensayos farmacológicos

Se evaluó la actividad biológica y el efecto farmacéutico (actividad inhibidora para el receptor del factor de crecimiento de hepatocitos, actividad antitumoral, actividad inhibidora para angiogénesis, y actividad inhibidora para metástasis del cáncer) del compuesto según la presente invención mediante métodos descritos más abajo.

20 Las abreviaturas y términos usados en los siguientes Ejemplos de Ensayos Farmacológicos se dan a continuación:

(Lista de abreviaturas)

HGFR (Receptor del factor de crecimiento de hepatocitos)

ADN (Ácido desoxirribonucleico)

Placenta humana

25 PCR (Reacción en cadena de la polimerasa)

VEGFR2 (Receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular)

FGFR1 (Receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos)

PDGFRβ (Receptor β del factor de crecimiento derivado de plaquetas)

EGFR (Receptor del factor de crecimiento epidérmico)

30 FBS (Suero fetal bovino)

PBS (Disolución salina tamponada con fosfato)

Tris (Tris(hidroximetil)aminometano, Tris(tampón))

PMSF (Fluoruro de fenilmetilsulfonilo)

NP-40 (Nonidet P-40)

35 EGTA (Ácido (O,O-Bis(2-aminoetilenglicol)-N,N,N',N'-tetraacético)

SDS (Dodecilsulfato de sodio)

BSA (Seroalbúmina bovina)

Hepes (N-[2-hidroxi-etil]piperazin-N'-[ácido 2-etanosulfónico], Hepes(tampón))

ATP (5'-Trifosfato de adenosina)

40 EDTA (Ácido etilendiaminotetraacético)

HTRF (Fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo)

HRP (Peroxidasa de rábano picante)

ELISA (Ensayo inmunsorbente enlazado a enzima)

HGF (Factor de crecimiento de hepatocitos)

HBSS (Disolución salina balanceada de Hank)

MTT (Bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio; Azul de tiazolilo)

EGM-2 (Medio 2 de crecimiento de células endoteliales)

## 5 Ejemplo 1 de ensayos farmacológicos: Actividad inhibidora frente a actividad de tirosina cinasa receptora

### 1. Clonación de tirosina cinasas receptoras, y preparación de disoluciones de baculovirus recombinante

El dominio citoplásmico de HGFR (número de acceso de Genbank J02958) es un fragmento de ADN de 1,3 kb que comienza con Lys974 y que incluye un codón de parada, y está descrito por Park et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 84(18), 6379-6383, 1987). El fragmento de ADN se aisló de la librería de ADNc placentario humano (adquirida de Clontech) mediante PCR (Kit TaKaRa Ex Taq™, adquirido de TaKaRa) usando dos tipos de cebadores (SEC ID NO: 1, 5'-CCGGCCGGATCCAAAAAGAGAAAGCAAATTTAAA-3' y SEC ID NO: 2, 5'-TTAATTCTGCAGCTATGATGTCTCCAGAAGGA-3', adquiridos de Invitrogen). El fragmento de AND se clonó en un vector de trasplante de baculovirus (pFastBac™-HT (adquirido de GIBCO BRL)) para producir un constructo recombinante. El constructo se transfectó en células de insecto (*Spodoptera frugiperda* 9 (Sf9)) para producir una disolución de baculovirus transfectado con HGFR (la preparación de un baculovirus recombinante se puede encontrar en un texto estándar (Bac-to-Bac Baculovirus Expression System (GIBCO BRL)). La clonación de las otras tirosina cinasas receptoras y la preparación de las disoluciones de baculovirus recombinante se prepararon usando un fragmento citoplásmico que comienza a partir de Lys791 (VEGFR2, número de acceso de Genbank L04947), y un fragmento citoplásmico que comienza a partir de Lys398 (FGFR1, número de acceso de Genbank X52833) y un fragmento citoplásmico que comienza a partir de Lys558 (PDGFRβ, número de acceso de Genbank M21616) en lugar de HGFR en el método anterior. EGFR se adquirió de Sigma (número de producción E-2645).

### 2. Expresión y purificación de tirosina cinasas receptoras

A la suspensión de células Sf9 (3 X 10<sup>8</sup> células) en medio SF-900II (adquirido de Invitrogen) que contiene 2% de FBS se añadió una disolución de baculovirus transfectado con HGFR anterior (4 ml), seguido de un cultivo con agitación a 27°C durante 48 h. Las células infectadas con el baculovirus transfectado con HGFR se centrifugaron a 1.000 rpm, 4°C durante 5 min. para eliminar el sobrenadante. Las células infectadas precipitadas se suspendieron en 80 ml de PBS enfriado con hielo, y se centrifugaron a 1.000 rpm, 4°C durante 5 min. para eliminar el sobrenadante. Las células infectadas precipitadas se suspendieron en 40 ml de tampón de lisis enfriado con hielo (50 mM de Tris-HCl (pH 8,5), 5 mM de 2-mercaptoetanol, 100 mM de KCl, 1 mM de PMSF y 1% (v/v) de NP-40). La suspensión se centrifugó a 12.000 rpm, 4°C durante 30 min. para proporcionar un sobrenadante.

El sobrenadante se cargó en una columna de agarosa Ni-NTA (3 ml, adquirida de Qiagen) equilibrada con 30 ml de Tampón A (20 mM de Tris-HCl (pH 8,5), 5 mM de 2-mercaptoetanol, 500 mM de KCl, 20 mM de imidazol y 10% (v/v) de glicerol). La columna se lavó con 30 ml de Tampón A, 6 ml de Tampón B (20 mM de Tris-HCl (pH 8,5), 5 mM de 2-mercaptoetanol, 1 M de KCl, y 10% (v/v) de glicerol) y 6 ml de Tampón A, en este orden. Después, la columna se eluyó con 6 ml de Tampón C (20 mM de Tris-HCl (pH 8,5), 5 mM de 2-mercaptoetanol, 100 mM de KCl, 100 mM de imidazol, y 10% (v/v) de glicerol) para proporcionar una fracción. La fracción se atrapó en una membrana de diálisis (adquirida de Spectrum Laboratories), se dializó a 4°C toda la noche con 1 l de tampón de diálisis (20 mM de Tris-HCl (pH 7,5), 10% (v/v) de glicerol, 1 mM de ditiotreitol, 0,1 mM de Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> y 0,1 mM de EGTA), y se almacenó a -80°C hasta que se usó. Una alícuota de la fracción dializada se sometió a electroforesis en SDS, y después se determinó una proteína recombinante (His6-HGFR, el dominio citoplásmico de HGFR fusionado con seis histidinas en el término N) detectada a un peso molecular de alrededor de 60 kDa cuando se tiñó con Azul Brillante de Coomassie, con respecto al contenido proteico usando como patrón BSA (adquirido de Sigma). El dominio citoplásmico de VEGFR2, el dominio citoplásmico de FGFR1, y el dominio citoplásmico de PDGFRβ se fusionaron con seis histidinas en el término N mediante el método similar para producir proteínas recombinantes respectivas (His6-VEGFR2, His6-FGFR1, e His6-PDGFRβ).

### 3. Ensayo para determinar la actividad inhibidora frente a la actividad de tirosina cinasa de HGFR

A cada pocillo de una placa redonda de 96 pocillos (adquirida de NUNC, n° de producción 163320) se añadieron 10 µl de una disolución para reacción de cinasa (200 mM de Hepes (pH 7,4), 80 mM de MgCl<sub>2</sub>, 16 mM de MnCl<sub>2</sub> y 2 mM de Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>), 250 ng de poly(Glu4: Tyr1) biotinilado (biotin-poly(GT), adquirido de Japan Schering) (6 µl, diluido 15 veces con agua destilada), 30 ng de His6-HGFR (10 µl, diluido 60 veces con 0,4% de BSA) y una sustancia de ensayo disuelta en dimetilsulfóxido (4 µl, diluida 100 veces con 0,1% de BSA) para completar hasta 30 µl. Al pocillo se añadieron 10 µl de 4 µM de ATP (adquirido de Sigma) diluido con agua destilada para incubar a 30°C durante 10 min., seguido de la adición de 10 µl de 500 mM de EDTA (pH 8,0) (adquirido de Wako Pure Chemicals) para proporcionar una disolución de reacción de cinasa.

## ES 2 424 651 T3

5 El biotin-poly(GT) fosforilado con tirosina se detectó usando el método de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF) (Analytical Biochemistry, 269, 94-104, 1999). Esto es, a cada pocillo de una placa negra de mitad de área de 96 pocillos (adquirida de COSTAR, n° de producción 3694) se añadieron 20  $\mu$ l de la disolución de reacción de cinasa y 30  $\mu$ l de una disolución de dilución (50 mM de Hepes (pH 7,4), 20 mM de  $MgCl_2$ , 4 mM de  $MnCl_2$ , 0,5 mM de  $Na_3VO_4$ , 0,1% de BSA y 100 mM de EDTA). Al pocillo se añadieron 7,5 ng de un anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con criptato de europio (Eu(K)-PY20, adquirido de Japan Schering) (25  $\mu$ l, diluido 250 veces con 20 mM de Hepes (pH 7,0), 0,5 M de KF y 0,1% de BSA) y 250 ng de estreptavidina marcada con XL665 (XL665-SA, adquirida de Japan Schering) (25  $\mu$ l, diluida 62,5 veces con 20 mM de Hepes (pH 7,0), 0,5 M de KF y 0,1% de BSA) y usando un analizador de microplacas de HTRF Discovery (Packard), el pocillo se irradió instantáneamente a una longitud de onda de excitación de 337 nm para determinar las intensidades de fluorescencia a 665 nm y 620 nm. La tasa de fosforilación de tirosina de un biotin-poly(GT) se calculó usando un valor delta F% descrito en el texto de un método de experimento estándar de HTRF por Japan Schering. Definiendo el valor delta F% de un pocillo al que se le ha añadido His6-HGFR y ninguna sustancia de ensayo como 100%, y definiendo el valor de delta F% de un pocillo al que no se le ha añadido His6-HGFR y no se le ha añadido sustancia de ensayo como 0%, se calculó la relación (%) del valor de delta F% de cada pocillo al que se le ha añadido la sustancia de ensayo. La relación (%) se usó para calcular la concentración ( $IC_{50}$ ) de la sustancia de ensayo necesaria para inhibir en un 50% la actividad de HGFR cinasa. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

Ejemplo	$IC_{50}$ ( $\mu$ M)	Ejemplo	$IC_{50}$ ( $\mu$ M)	Ejemplo	$IC_{50}$ ( $\mu$ M)
1	0,066	41	0,044	83	0,017
2	0,055	42	0,057	84	0,009
3	0,039	43	0,18	85	0,015
4	0,045	44	0,091	86	0,012
5	0,06	45	0,24	87	0,009
6	0,64	46	0,064	88	0,016
7	0,051	47	0,083	89	0,013
8	0,048	48	0,063	90	0,012
9	0,053	49	0,18	91	0,004
10	0,054	51	0,25	92	0,047
11	0,046	52	0,16	93	0,042
12	0,037	53	0,27	94	0,049
13	0,055	54	0,064	95	0,05
14	0,06	55	0,12	96	0,017
15	0,053	56	0,11	97	0,021
16	0,064	57	0,18	98	0,067
17	0,048	58	0,085	99	0,033
18	0,053	59	0,075	100	0,085
19	0,061	60	0,082	101	0,072

## ES 2 424 651 T3

Ejemplo	IC50 ( $\mu$ M)	Ejemplo	IC50 ( $\mu$ M)	Ejemplo	IC50 ( $\mu$ M)
20	0,059	61	0,015	102	0,072
21	0,062	62	0,02	103	0,057
22	0,05	63	0,014	104	0,071
23	0,045	64	0,058	105	0,015
24	0,048	65	0,015	106	0,016
25	0,085	66	0,02	107	0,061
26	0,058	67	0,017		
27	0,059	68	0,023		
28	0,072	69	0,031		
29	0,063	70	0,019		
30	0,044	71	0,121		
31	0,062	72	0,01		
32	0,05	73	0,105		
33	0,026	75	0,01		
34	0,073	76	0,045		
35	0,029	77	0,058		
36	0,046	78	0,014		
37	0,053	79	0,014		
38	0,052	80	0,018		
39	0,1	81	0,019		
40	0,055	82	0,016		

4. Ensayo para determinar la actividad inhibidora frente a actividades de tirosina cinasas receptoras distintas de HGFR

5 La actividad inhibidora frente a actividades de tirosina cinasas de VEGFR2, FGFR1, y EGFR se determinó de manera similar como en el ensayo para la actividad inhibidora frente a la actividad de tirosina cinasa de HGFR descrito anteriormente, usando 15 ng de His6-VEGFR2, 15 ng de His6-FGFR1 o 23 ng de EGFR, respectivamente, en lugar de HGFR.

10 La actividad inhibidora frente a la actividad de tirosina cinasa de PDGFR $\beta$  se evaluó obteniendo una disolución de reacción de cinasa mediante el método anterior usando 50 ng de His6-PDGFR $\beta$ , seguido de la detección del biotin-poly(GT) fosforilado en la tirosina mediante un método descrito más abajo.

A cada pocillo de una placa de 96 pocillos revestida con estreptavidina (adquirida de PIERCE, nº de producción 15129) se añadieron 34  $\mu$ l de la disolución de reacción de cinasa y 16  $\mu$ l de una disolución de dilución, seguido de la



5 incubación a temperatura ambiente durante 30 min. Después, el pocillo se lavó tres veces con 150  $\mu$ l de una disolución de lavado (20 mM de Tris-HCl (pH 7,6), 137 mM de NaCl, 0,05% de Tween-20 y 0,1% de BSA), y al pocillo se añadieron 70  $\mu$ l de conjugado de anti-fosfotirosina (PY20)-HRP (adquirido de Transduction Laboratories, n° de producción P-11625) (diluido 2.000 veces con 20 mM de Tris-HCl (pH 7,6), 137 mM de NaCl, 0,05% de Tween-20 y 1% de BSA), seguido de la incubación a temperatura ambiente durante 1 h. Después, cada pocillo se lavó tres veces con 150  $\mu$ l de la disolución de lavado, y se suministró con 100  $\mu$ l de sustrato de peroxidasa de membrana TMB (adquirido de Funakoshi, n° de producción 50-5077-03). Después de incubar a temperatura ambiente durante 10 min., se añadieron 100  $\mu$ l de ácido fosfórico 1 M a cada pocillo, y usando un lector de placas MTP-500 (Corona Electric) se determinó instantáneamente la absorbancia del pocillo a 450 nm. Definiendo la absorbancia de un pocillo suministrado con His6-PDGFR $\beta$  y sin sustancia de ensayo como 100%, y la absorbancia de un pocillo suministrado sin His6-PDGFR $\beta$  y sin sustancia de ensayo como 0%, se calculó la relación (%) de absorbancia de cada pocillo suministrado con la sustancia de ensayo. La relación (%) de la absorbancia se calculó para calcular la concentración (IC<sub>50</sub>) de la sustancia de ensayo necesaria para inhibir en un 50% la actividad de cinasa de PDGFR $\beta$ .

15 **Ejemplo 2 de Ensayos Farmacológicos: Actividad inhibidora frente a la proliferación de células de cáncer gástrico humanas (MKN-45)**

20 Células de cáncer gástrico humanas (MKN-45) se suspendieron en un medio RPMI1640 que contiene 1% de FBS (adquirido de Sigma). La suspensión celular ( $1 \times 10^4$  células/ml) se añadió en una placa de 96 pocillos para el cultivo celular (adquirida de NUNC, n° de producción 167008) a 0,1 ml/pocillo, y después se cultivó en una incubadora de CO<sub>2</sub> al 5% (37°C) toda la noche. Después del cultivo, cada pocillo se suministró con 0,1 ml de sustancia de ensayo diluida con un medio RPMI1640 que contiene 1% de FBS, seguido del cultivo en una incubadora de CO<sub>2</sub> al 5% (37°C) durante 3 días. Después del cultivo, cada célula se suministró con 10  $\mu$ l de Cell Counting Kit-8 (adquirido de DOJINDO, n° de producción 343-07623), seguido de la incubación en una incubadora de CO<sub>2</sub> al 5% (37°C) durante alrededor de 1,5 horas. Tras la incubación, usando el lector de placas MTP-500 (Corona Electric), se determinó la absorbancia de cada pocillo a una longitud de onda de medición de 450 nm y una longitud de onda de referencia de 660 nm. Se calculó la relación (%) de absorbancia de cada pocillo suministrado con sustancia de ensayo a la absorbancia del pocillo suministrado sin sustancia de ensayo, y se usó la relación para calcular la concentración (IC<sub>50</sub>) de la sustancia de ensayo necesaria para inhibir en un 50% la proliferación celular. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

Ejemplo	IC50 ( $\mu$ M)	Ejemplo	IC50 ( $\mu$ M)	Ejemplo	IC50 ( $\mu$ M)
1	0,013	41	0,042	86	0,015
2	0,018	42	0,06	87	0,014
3	0,015	43	0,28	88	0,018
4	0,021	44	0,054	89	0,018
5	0,019	45	0,5	90	0,005
7	0,018	46	0,014	91	0,005
8	0,02	47	0,027	92	0,0049
9	0,026	48	0,017	93	0,0052
10	0,042	54	0,02	94	0,0049
11	0,034	55	0,043	95	0,0054
12	0,031	56	0,053	96	0,0038
13	0,076	57	0,15	97	0,038
14	0,017	58	0,025	98	0,023

## ES 2 424 651 T3

Ejemplo	IC50 ( $\mu\text{M}$ )	Ejemplo	IC50 ( $\mu\text{M}$ )	Ejemplo	IC50 ( $\mu\text{M}$ )
15	0,017	59	0,044	99	0,018
16	0,017	60	0,015	100	0,016
17	0,014	61	0,015	101	0,016
18	0,033	62	0,025	102	0,04
19	0,012	63	0,054	103	0,0058
20	0,015	64	0,057	104	0,0068
21	0,027	65	0,023	105	0,0041
22	0,013	66	0,031	106	0,046
23	0,036	67	0,052	107	0,021
24	0,017	68	0,134		
25	0,019	69	0,077		
26	0,019	70	0,054		
27	0,048	71	0,061		
28	0,054	72	0,022		
29	0,05	73	0,05		
30	0,039	75	0,019		
31	0,031	76	0,019		
32	0,027	77	0,019		
33	0,055	78	0,012		
34	0,19	79	0,015		
35	0,23	80	0,018		
36	0,022	81	0,017		
37	0,014	82	0,021		
38	0,052	83	0,016		
39	0,038	84	0,019		
40	0,017	85	0,015		

**Ejemplo 3 de Ensayos Farmacológicos: Actividad inhibitoria frente a la autofosforilación de HGFR usando ELISA**

## 1. Preparación del extracto celular

Se suspendieron células de cáncer gástrico humanas (MKN-45) en un medio RPMI1640 que contiene 1% de FBS (adquirido de Sigma). La suspensión celular ( $1 \times 10^5$  células/ml) se colocó en una placa de 96 pocillos para el cultivo celular (adquirida de NUNC, n° de producción 167008) a 0,1 ml/pocillo, y después se cultivó en una incubadora de CO<sub>2</sub> al 5% (37°C) toda la noche. Después del cultivo, de cada pocillo se retiró el sobrenadante, seguido de la adición de 0,05 ml de un medio RPMI1640 que contiene 1% de FBS. Después, el pocillo se suministró con 0,05 ml de la sustancia de ensayo disuelta en dimetilsulfóxido (diluida con un medio RPMI1640 que contiene 1% de FBS), seguido del cultivo en una incubadora de CO<sub>2</sub> al 5% (37°C) durante 1 h. De cada pocillo se eliminó el sobrenadante, y cada pocillo se lavó con 150  $\mu$ l de PBS, seguido de la adición de 100  $\mu$ l de un tampón de lisis (50 mM de Hepes (pH 7,4), 150 mM de NaCl, 10% (v/v) de glicerol, 1% de Triton X-100, 1,5 mM de MgCl<sub>2</sub>, 1 mM de EDTA (pH 8,0), 100 mM de NaF, 1 mM de PMSF, 10  $\mu$ g/ml de aprotinina, 50  $\mu$ g/ml de leupeptina, 1  $\mu$ g/ml de pepstatina A y 1 mM de Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>). La placa se agitó a 4°C durante 1 h para preparar el extracto celular.

## 2. Preparación de una placa inmovilizada con anticuerpo anti-fosfotirosina

A una placa de 96 pocillos para ELISA (adquirida de COSTAR, n° de producción 3369) se añadieron 50  $\mu$ l de tampón de bicarbonato 60 mM (pH 9,6) que contiene 50  $\mu$ g/ml de un anticuerpo anti-fosfotirosina (PY20, adquirido de Transduction Laboratory, n° de producción P-11120). La placa se incubó a 4°C toda la noche.

## 3. Ensayo para determinar la actividad inhibidora frente a la autofosforilación de HGFR

Cada pocillo de la placa preparada en 2. se lavó tres veces con 200  $\mu$ l de PBS, y se suministró con 150  $\mu$ l de 3% de BSA/PBS, seguido de la incubación a temperatura ambiente durante 2 h. Cada pocillo se lavó tres veces con 200  $\mu$ l de PBS, y se suministró con 50  $\mu$ l del extracto celular anterior, seguido de la incubación a 4°C toda la noche. Después de la incubación, cada pocillo se lavó tres veces con 250  $\mu$ l de disolución de lavado (0,1% de BSA, 20 mM de Tris-HCl (pH 7,6), 137 mM de NaCl, y 0,05% de Tween-20), y se suministró con 70  $\mu$ l de anticuerpo anti-HGFR (h-Met(C-12), adquirido de Santa Cruz, n° de producción sc-10) diluido 2.000 veces con una disolución de reacción (1% de BSA, 20 mM de Tris-HCl (pH 7,6), 137 mM de NaCl y 0,05% de Tween-20), seguido de la incubación a temperatura ambiente durante 1 h. El pocillo se lavó tres veces con 250  $\mu$ l de la disolución de lavado, y se suministró con 70  $\mu$ l de anticuerpo anti-IgG de conejo marcado con peroxidasa (adquirido de Cell Signaling, n° de producción 7074) diluido 2.000 veces con disolución de reacción, seguido de la incubación a temperatura ambiente durante 1 h. Cada pocillo se lavó tres veces con 250  $\mu$ l de la disolución de lavado, y se suministró con 70  $\mu$ l de sustrato de peroxidasa de membrana TMB (adquirido de Funakoshi, n° de producción 50-5077-03), seguido de la incubación a temperatura ambiente durante 10 min. Cada pocillo se suministró con 70  $\mu$ l de ácido fosfórico 1 M, y, usando el lector de placas MTP-500 (Corona Electric), se determinó instantáneamente la absorbancia del pocillo a una longitud de onda de medición de 450 nm. Definiendo la absorbancia de un pocillo suministrado con el extracto celular que no tiene sustancia de ensayo como actividad de autofosforilación de HGFR del 100%, y la absorbancia de un pocillo suministrado con 50  $\mu$ l del tampón de lisis como actividad de fosforilación de HGFR del 0%, se calculó para cada pocillo la actividad de autofosforilación de HGFR (%). La concentración de la sustancia de ensayo se cambió a varios niveles para calcular las actividades de autofosforilación de HGFR (%) en los casos respectivos, y para calcular la concentración (IC<sub>50</sub>) de la sustancia de ensayo necesaria para inhibir en un 50% la actividad de autofosforilación de HGFR. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

[Tabla 3]

Ejemplo	IC50 ( $\mu$ M)	Ejemplo	IC50 ( $\mu$ M)	Ejemplo	IC50 ( $\mu$ M)
1	0,018	41	0,016	82	0,022
2	0,021	42	0,042	83	0,018
3	0,019	43	0,33	84	0,017
4	0,014	44	0,08	85	0,014
5	0,022	45	0,44	86	0,011
7	0,035	46	0,019	87	0,012
8	0,014	47	0,03	88	0,02

ES 2 424 651 T3

Ejemplo	IC50 (μM)	Ejemplo	IC50 (μM)	Ejemplo	IC50 (μM)
9	0,011	48	0,012	89	0,017
10	0,021	49	0,26	90	0,011
11	0,013	51	0,38	91	0,0084
12	0,04	52	0,17	92	0,013
13	0,037	53	0,37	93	0,007
14	0,019	54	0,024	94	0,011
15	0,016	55	0,016	95	0,013
16	0,018	56	0,041	96	0,0042
17	0,015	57	0,082	97	0,014
18	0,039	58	0,017	98	0,017
19	0,023	59	0,016	99	0,014
20	0,022	60	0,008	100	0,0094
21	0,011	61	0,008	101	0,015
22	0,021	62	0,011	102	0,041
23	0,017	63	0,021	103	0,012
24	0,027	64	0,02	104	0,015
25	0,0046	65	0,01	105	0,0086
26	0,0084	66	0,013	106	0,039
27	0,032	67	0,01	107	0,036
28	0,043	68	0,071		
29	0,03	69	0,037		
30	0,012	70	0,027		
31	0,03	71	0,011		
32	0,015	72	0,01		
33	0,025	73	0,008		
34	0,081	75	0,013		
35	0,12	76	0,03		

Ejemplo	IC50 (µM)	Ejemplo	IC50 (µM)	Ejemplo	IC50 (µM)
36	0,015	77	0,013		
37	0,0066	78	0,015		
38	0,018	79	0,016		
39	0,016	80	0,014		
40	0,008	81	0,007		

**Ejemplo 4 de Ensayos Farmacológicos: Actividad inhibidora frente a la migración de células de cáncer pancreático humanas (SUIT-2)**

5 Se suspendieron células de cáncer pancreático humanas (SUIT-2) en un medio RPMI1640 que contiene 1% de FBS (adquirido de Sigma) para preparar una suspensión celular ( $8 \times 10^5$  células/ml). Al compartimiento inferior de Transwell (adquirido de COSTAR, nº de producción 3422) se añadieron 600 µl de un medio RPMI1640 que contiene 1% de FBS. Al compartimiento superior se añadieron 50 µl de la suspensión celular anterior y 25 µl de la sustancia de ensayo disuelta en dimetilsulfóxido (diluida con el medio RPMI1640 que contiene 1% de FBS), seguido del cultivo en una incubadora de CO<sub>2</sub> al 5% (37°C) durante 1 h. Después del cultivo, al compartimiento superior de cada 10 Transwell se añadieron 25 µl de factor de crecimiento de hepatocitos recombinante humano (HGF, adquirido de Wako Pure Chemical Industry, nº de producción 22949) diluido hasta 280 ng/ml con un medio RPMI1640 que contiene 1% de FBS, seguido del cultivo en una incubadora de CO<sub>2</sub> al 5% (37°C) durante 24 h. Las células que se adhieren al compartimiento inferior de cada pocillo se contaron en cinco campos mediante un microscopio de 15 contraste de fases (200X) para calcular un número medio de células que se adhieren. Definiendo el número medio de células que se adhieren de un pocillo suministrado con HGF y sin sustancia de ensayo como actividad de migración celular del 100%, y el número medio de células que se adhieren de un pocillo suministrado sin HGF y sin sustancia de ensayo como actividad de migración celular del 0%, se calculó para cada pocillo el porcentaje (%) de la actividad de migración celular. La concentración de la sustancia de ensayo se varió en varios niveles para calcular el 20 porcentaje (%) de actividad de migración celular para los casos respectivos, y para calcular la concentración de la sustancia de ensayo necesaria para inhibir en un 50% la actividad de la migración celular (IC<sub>50</sub>).

**Ejemplo 5 de Ensayos Farmacológicos: Actividad inhibidora frente al crecimiento tumoral de células de cáncer gástrico humanas (MKN-45)**

25 Se suspendieron células de cáncer gástrico humanas (MKN-45) en HBSS (adquirida de GIBCO BRL). La suspensión celular ( $5 \times 10^7$  células/ml) se transplantó bajo la piel del flanco derecho de ratones BALB/c (nu/nu) hembras de siete semanas a un volumen de 0,1 ml. Cuando el volumen tumoral del sitio transplantado con células MKN-45 creció hasta 100-200 mm<sup>3</sup>, los ratones se agruparon de manera que los grupos se pudiesen igualar en un volumen tumoral medio. La sustancia de ensayo suspendida en 0,5% de metilcelulosa, una disolución mixta de ácido clorhídrico y 30 glucosa (ácido clorhídrico 0,1N:glucosa al 5% = 1:9) o una disolución mixta de dimetilsulfóxido-Tween-glucosa (dimetilsulfóxido:Tween 80:glucosa al 5% (que contiene ácido clorhídrico equimolar a la sustancia de ensayo) = 7:13:80), se administraron oralmente a los ratones dos veces al día. Los volúmenes tumorales se determinaron en el quinto día tras el inicio de la administración de las sustancias de ensayo. El eje mayor y el eje menor del tumor se midieron mediante un calibre para calcular  $1/2 \times (\text{eje mayor} \times \text{eje menor} \times \text{eje menor})$  para el volumen tumoral. El experimento se llevó a cabo usando 10 ratones en el grupo de control (grupo al que se le administró disolvente) y 5 35 ratones en el grupo al que se le administró la sustancia de ensayo. La relación en el volumen tumoral del grupo para administrar la sustancia de ensayo con respecto al del grupo de control se definió como la tasa de proliferación tumoral (%). Los resultados se muestran en la Tabla 4.

[Tabla 4]

Ejemplo	Dosis (mg/kg/tiempo)	Tasa de proliferación de tumor (%)
2	30	73,3
2	100	27,5
8	30	53

Ejemplo	Dosis (mg/kg/tiempo)	Tasa de proliferación de tumor (%)
8	100	23,3
12	30	73,9
12	100	27,6

**Ejemplo 6 de Ensayos Farmacológicos: Actividad inhibidora frente a la formación de tubo de sándwich mediante células endoteliales vasculares estimuladas con factor de crecimiento de hepatocitos**

5 Se aislaron células endoteliales de vena umbilical humanas (HUVECs) según el método dado a conocer (Shin Seikagaku Jikken Koza, "Cell culturing techniques", p 197-202), y después se cultivaron en una incubadora de CO<sub>2</sub> al 5% (37°C) usando medio EGM-2 (adquirido de Clonetics) hasta que las células alcanzaron confluencia.

10 A cada pocillo de una placa de 24 pocillos se añadieron 0,4 ml de una mezcla enfriada con hielo de colágeno:5 x RPMI1640:tampón de reconstitución (todos adquiridos de Nitta Gelatin, Inc.) a 7:2:1, seguido de la incubación en una incubadora de CO<sub>2</sub> al 5% (37°C) durante 40 min. para permitir que la disolución gelifique. Después, cada pocillo se suministró con 1 ml de la suspensión celular de HUVEC (se usaron 1-1,2 x 10<sup>5</sup> células, aunque el número de células varió ligeramente dependiendo del lote de las HUVEC a usar) diluidas con un medio libre de suero para cultivo de células endoteliales (SFM, adquirido de GIBCO RBL) suplementado con 10 ng/ml de EGF, seguido del cultivo en una incubadora de CO<sub>2</sub> al 5% (37°C) toda la noche. El sobrenadante se eliminó de cada pocillo, y después se depositaron en cada pocillo en forma de capa 0,4 ml de una mezcla enfriada con hielo de colágeno:5 x RPMI1640:tampón de reconstitución (todos adquiridos de Nitta Gelatin, Inc.) a 7:2:1, seguido de la incubación en una incubadora de CO<sub>2</sub> al 5% (37°C) durante 4 horas para permitir que la disolución gelificase. Al compartimiento superior se añadieron 1,5 ml de una disolución de SFM que contiene 30 ng/ml de HGF (adquirido de R&D), un factor angiogénico, y una sustancia de ensayo diluida, seguido del cultivo en una incubadora de CO<sub>2</sub> al 5% (37°C). En el cuarto día después de la adición de la sustancia de ensayo, el sobrenadante se eliminó de cada pocillo, y se añadieron a cada pocillo 0,4 ml de una disolución 3,3 mg/ml de MTT (adquirido de Sigma) en PBS, seguido del cultivo en una incubadora de CO<sub>2</sub> al 5% (37°C) durante alrededor de 2 horas. El tubo formado en el gel de colágeno de cada pocillo se tiñó con MTT, y entonces la imagen del tubo se cargó en un ordenador (Macintosh) para determinar la longitud total del tubo mediante un software de análisis de imágenes "Angiogenesis quantification software" (adquirido de Kurabo). La relación de la longitud total de un tubo formado en un pocillo suministrado con la sustancia de ensayo con respecto a un tubo formado en un pocillo suministrado sin sustancia de ensayo se expresó como porcentaje. El valor de la relación se usó para proporcionar la concentración (IC<sub>50</sub>) de la sustancia de ensayo necesaria para inhibir en un 50% la formación de tubo.

**Ejemplo 7 de Ensayos Farmacológicos: Actividad inhibidora frente al crecimiento de células endoteliales vasculares estimuladas con factor de crecimiento de hepatocitos**

30 Se aislaron células endoteliales de vena umbilical humana (HUVECs) según el método dado a conocer (Shin Seikagaku Jikken Koza, "Cell culturing techniques", p 197-202), y después se cultivaron en una incubadora de CO<sub>2</sub> al 5% (37°C) usando medio EGM-2 (adquirido de Clonetics) hasta que las células alcanzaron la confluencia.

35 Las HUVECs se suspendieron en un medio libre de suero para cultivo de células endoteliales (SFM, adquirido de GIBCO RBL) que contiene 2% de FBS. La suspensión celular (2 x 10<sup>4</sup> células/ml) se colocó en una placa de 96 pocillos para cultivo celular (adquirida en NUNC, n° de producción 167008) a 0,1 ml/pocillo, y después se cultivó en una incubadora de CO<sub>2</sub> al 5% (37°C) durante una noche. Después del cultivo, cada pocillo se suministró con 50 µl de la sustancia de ensayo diluida con un medio libre de suero que contenía FBS al 2% para cultivo de células endoteliales y 50 µl de HGF (adquirido de R&D) diluido a una concentración de 120 ng/ml con un medio libre de suero que contenía FBS al 2% para cultivo de células endoteliales, seguido de cultivo en una incubadora de CO<sub>2</sub> al 5% (37°C). Al tercer día después de la adición de la sustancia de ensayo, cada pocillo se suministró con 10 µl de Kit de Recuento Celular-8 (adquirido en DOJINDO, n° de producción 343-07623), seguido de la incubación en una incubadora de CO<sub>2</sub> al 5% (37°C) durante alrededor de 2 h. Después de la incubación, usando el Lector de Placas MTP-500 (Corona Electric), se determinó la absorbancia de cada pocillo a una longitud de onda de medición de 450 nm y una longitud de onda de referencia de 660 nm. Definiendo la absorbancia de un pocillo suministrado con HGF y sin sustancia de ensayo como actividad de proliferación celular del 100%, y la absorbancia del pocillo suministrado sin sustancia de ensayo y sin HGF como actividad de proliferación celular del 0%, se calculó para cada pocillo la relación (%) de actividad de proliferación celular. La concentración de la sustancia de ensayo se cambió a varios niveles para calcular la relación (%) de actividad de proliferación celular en los casos respectivos, y para calcular la concentración (IC<sub>50</sub>) de la sustancia de ensayo necesaria para inhibir en un 50% la actividad de proliferación celular. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

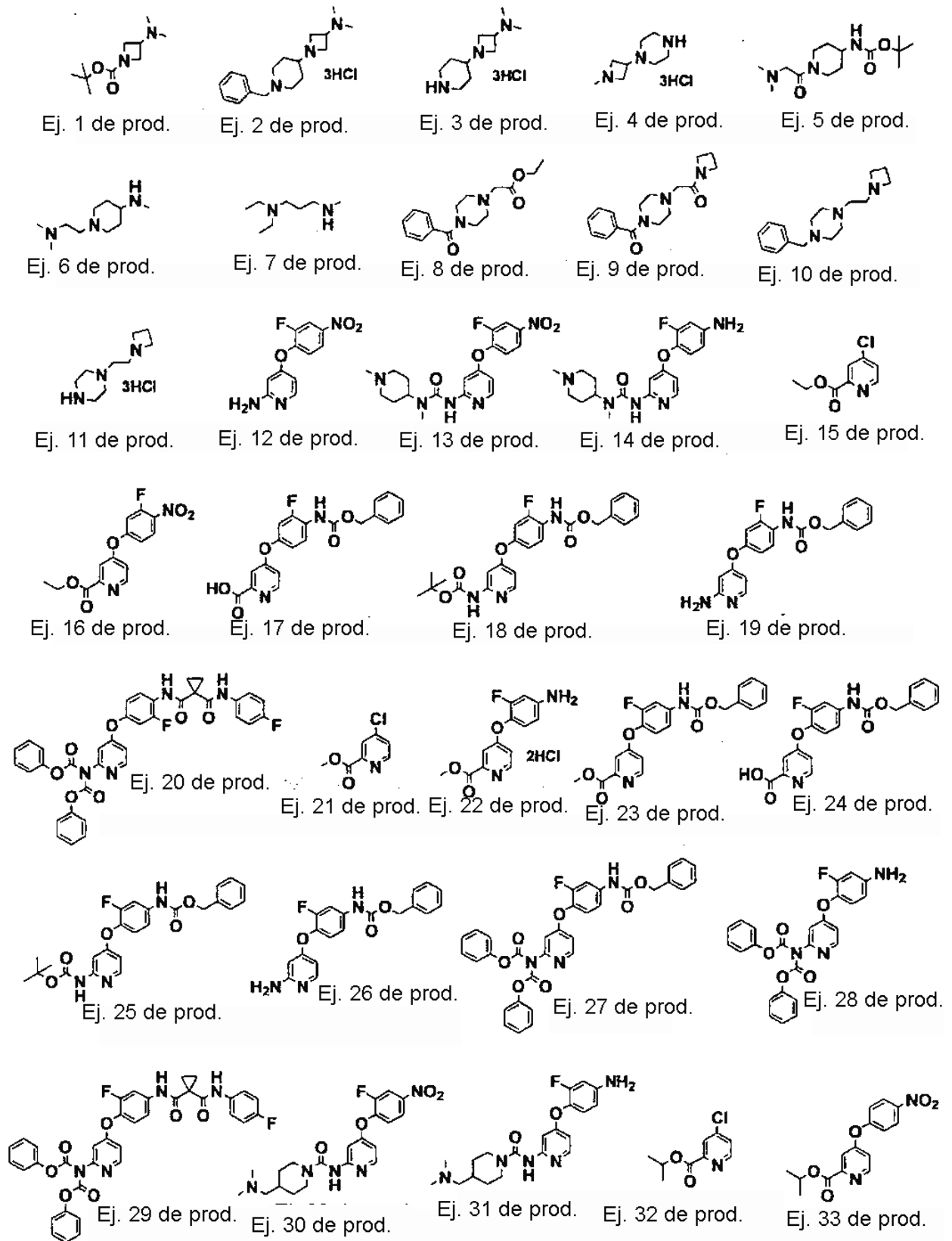
## ES 2 424 651 T3

[Tabla 5]

Ejemplo	IC50 ( $\mu\text{M}$ )
1	0,0046
2	0,018
3	0,013
7	0,018
9	0,025
11	0,033
12	0,023
14	0,023
15	0,015
17	0,017
21	0,024

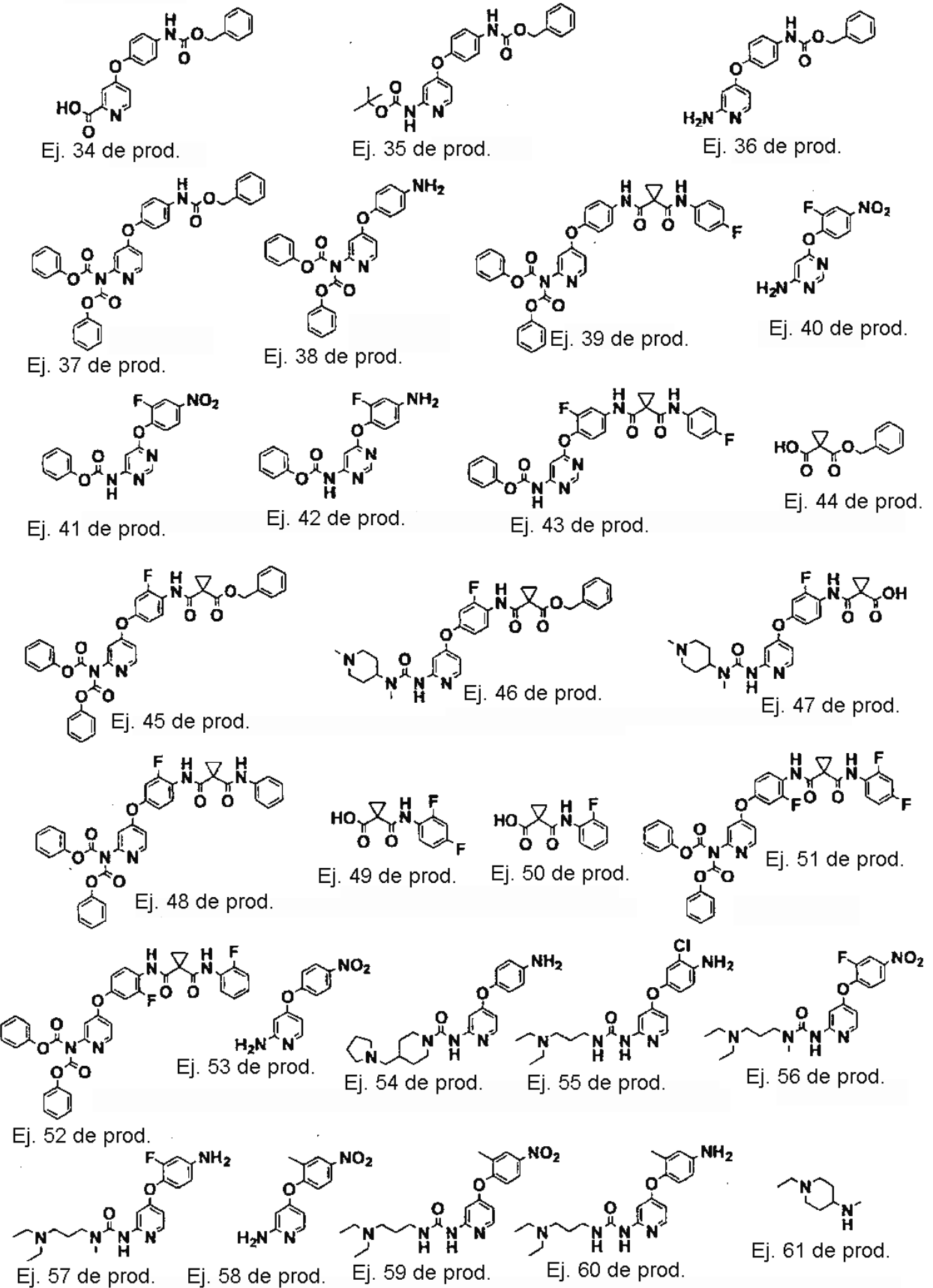
Las fórmulas químicas de los compuestos proporcionados en los Ejemplos de Producción y en los Ejemplos descritos anteriormente, y en los Ejemplos Ilustrativos, se muestran en la Tabla 6 a la Tabla 18, más abajo.

[Tabla 6]

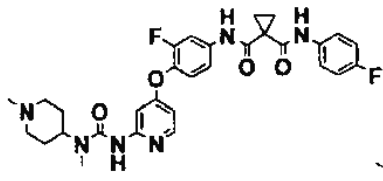




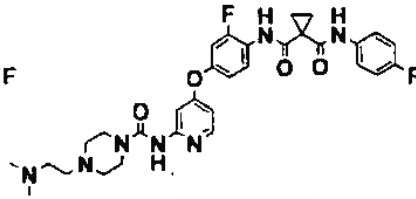
[Tabla 7]



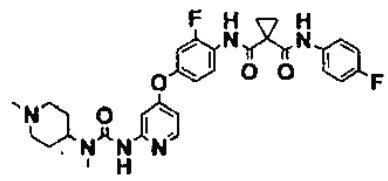
[Tabla 8]



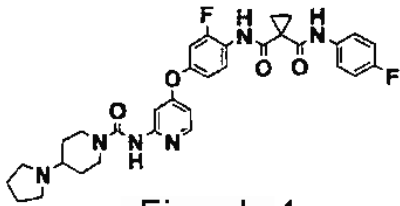
Ejemplo 1



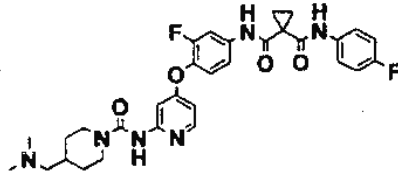
Ejemplo 2



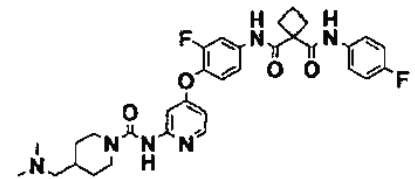
Ejemplo 3



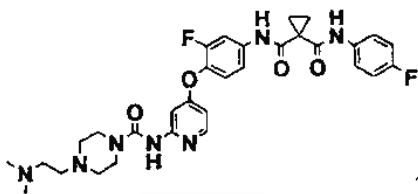
Ejemplo 4



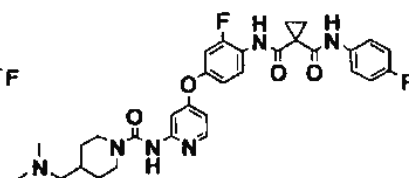
Ejemplo 5



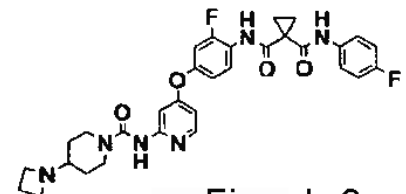
Ejemplo 6



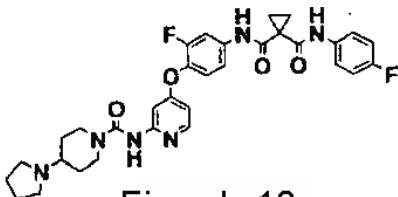
Ejemplo 7



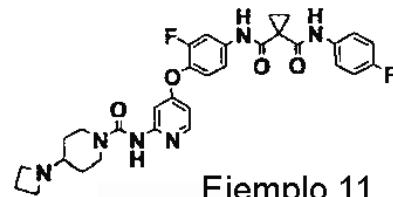
Ejemplo 8



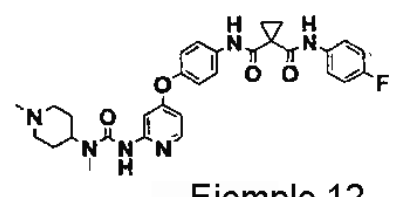
Ejemplo 9



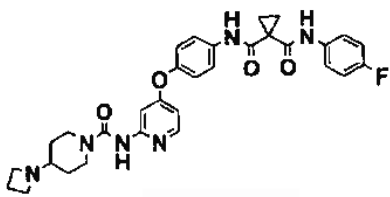
Ejemplo 10



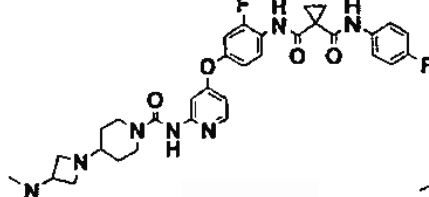
Ejemplo 11



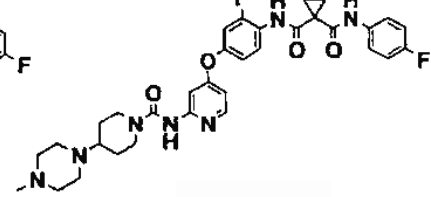
Ejemplo 12



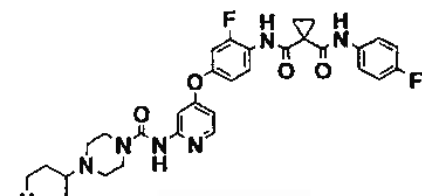
Ejemplo 13



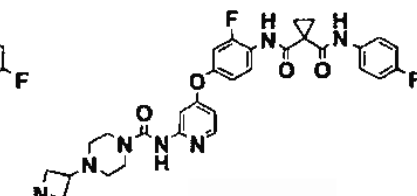
Ejemplo 14



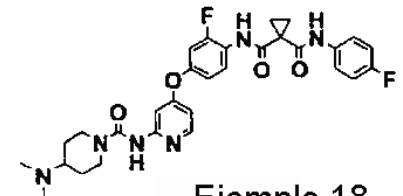
Ejemplo 15



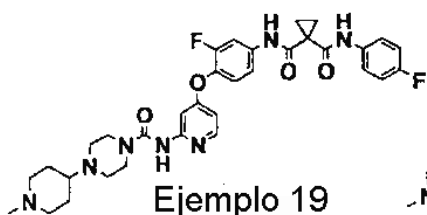
Ejemplo 16



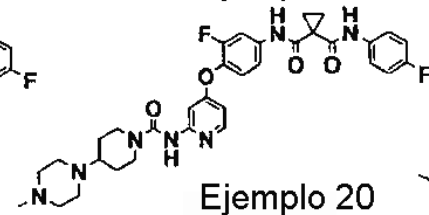
Ejemplo 17



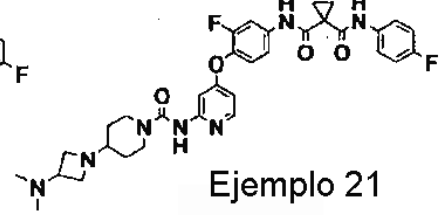
Ejemplo 18



Ejemplo 19

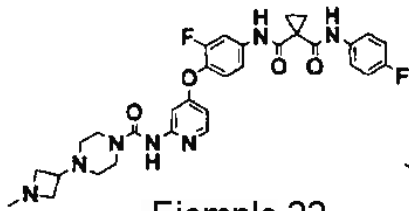


Ejemplo 20

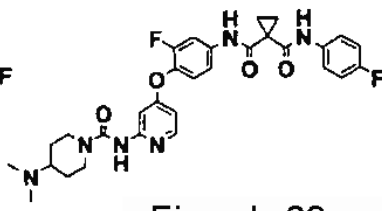


Ejemplo 21

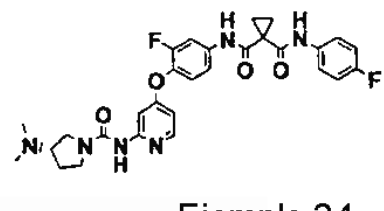
[Tabla 9]



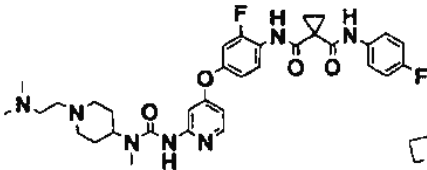
Ejemplo 22



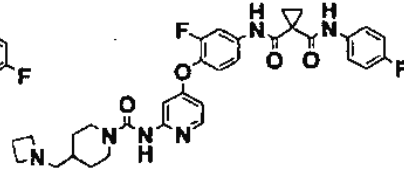
Ejemplo 23



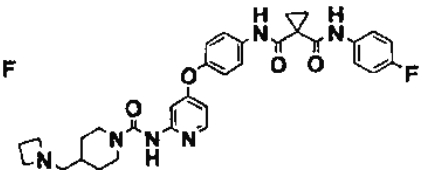
Ejemplo 24



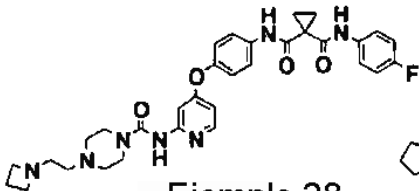
Ejemplo 25



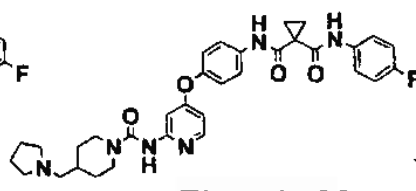
Ejemplo 26



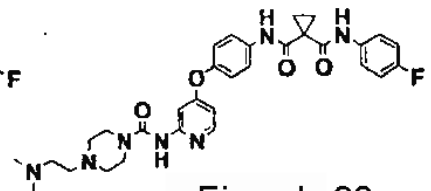
Ejemplo 27



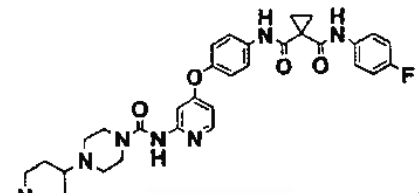
Ejemplo 28



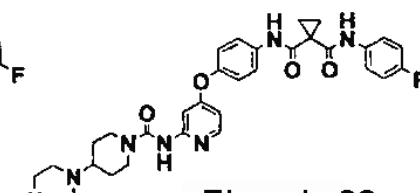
Ejemplo 29



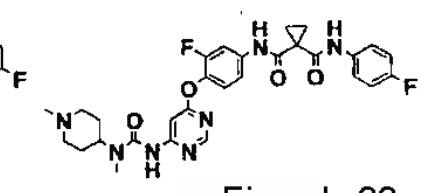
Ejemplo 30



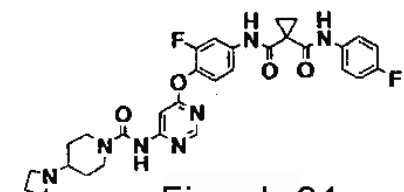
Ejemplo 31



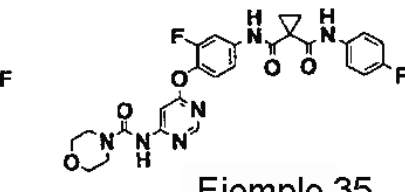
Ejemplo 32



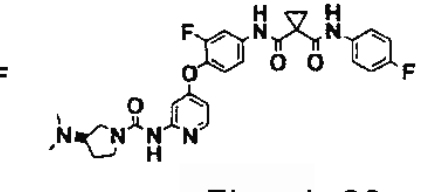
Ejemplo 33



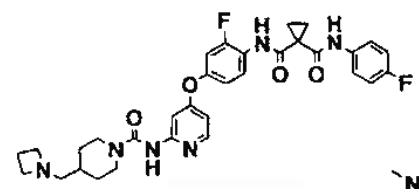
Ejemplo 34



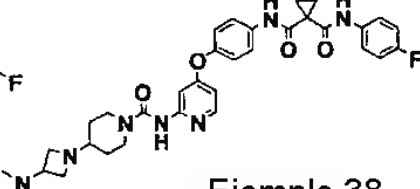
Ejemplo 35



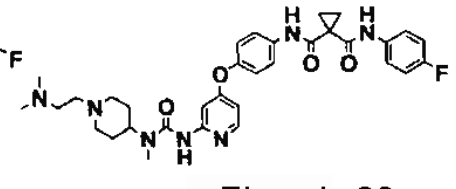
Ejemplo 36



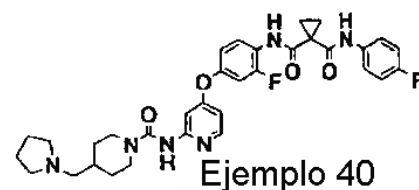
Ejemplo 37



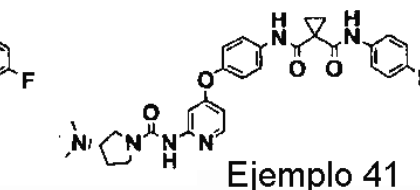
Ejemplo 38



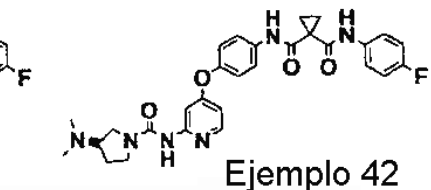
Ejemplo 39



Ejemplo 40

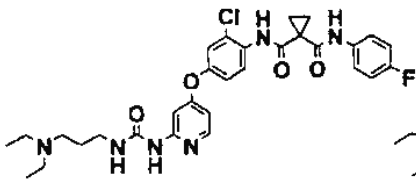


Ejemplo 41

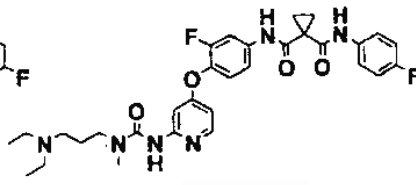


Ejemplo 42

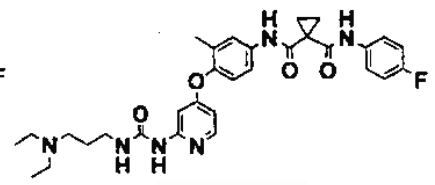
[Tabla 10]



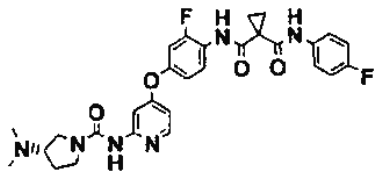
Ejemplo 43



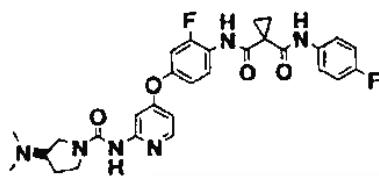
Ejemplo 44



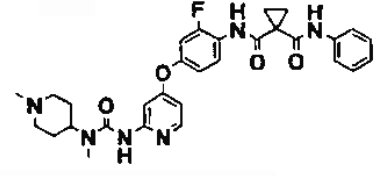
Ejemplo 45



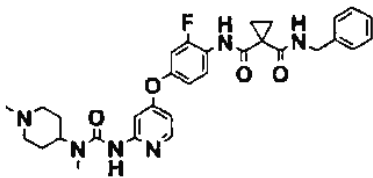
Ejemplo 46



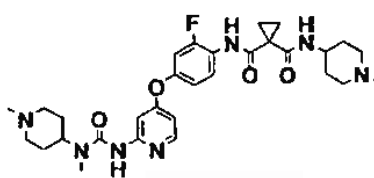
Ejemplo 47



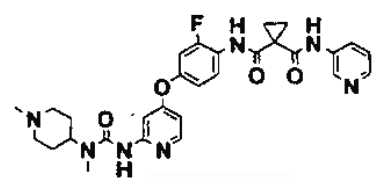
Ejemplo 48



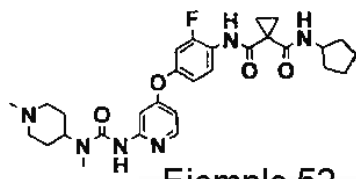
Ejemplo 49



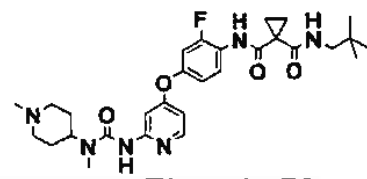
Ejemplo 50



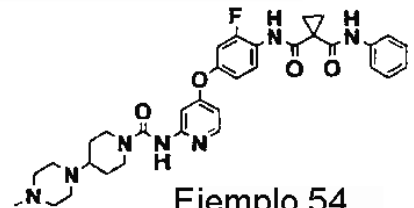
Ejemplo 51



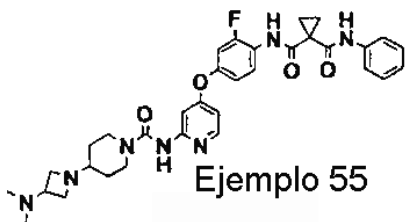
Ejemplo 52



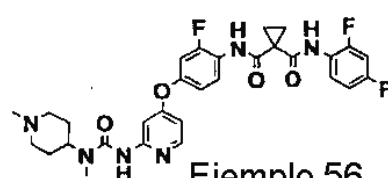
Ejemplo 53



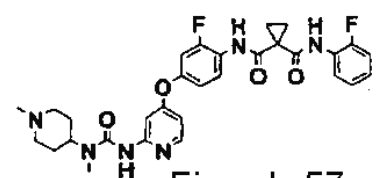
Ejemplo 54



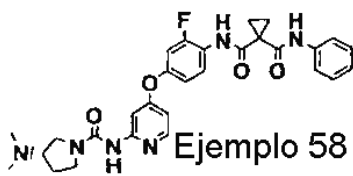
Ejemplo 55



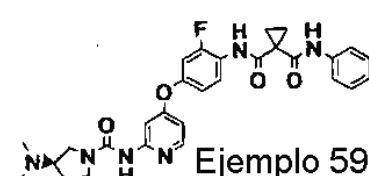
Ejemplo 56



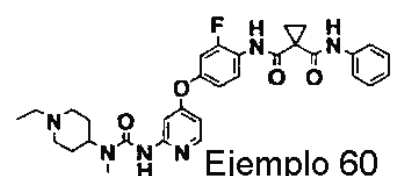
Ejemplo 57



Ejemplo 58

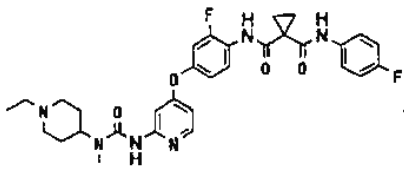


Ejemplo 59

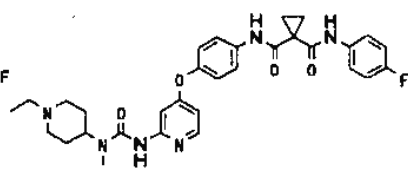


Ejemplo 60

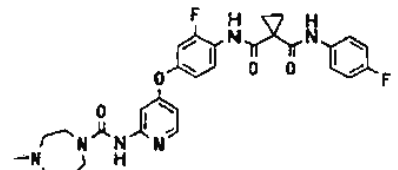
[Tabla 11]



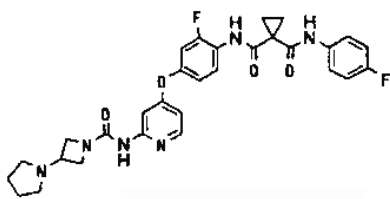
Ejemplo ilustrativo 1



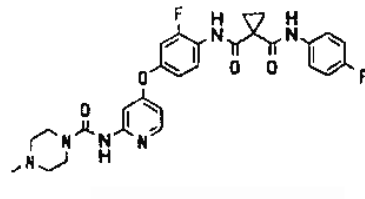
Ejemplo ilustrativo 2



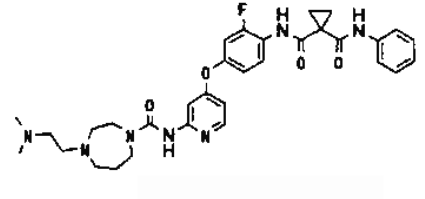
Ejemplo ilustrativo 3



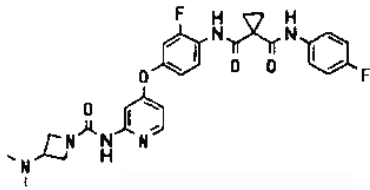
Ejemplo ilustrativo 4



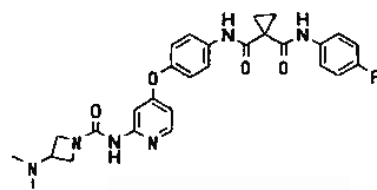
Ejemplo ilustrativo 5



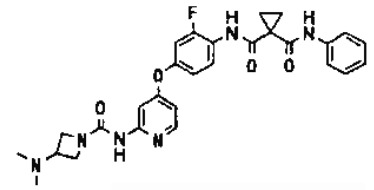
Ejemplo ilustrativo 6



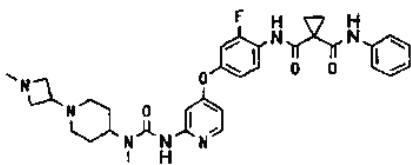
Ejemplo ilustrativo 7



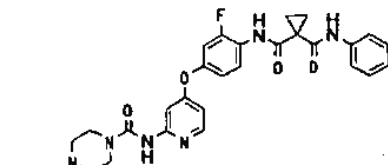
Ejemplo ilustrativo 8



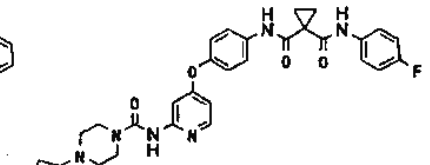
Ejemplo ilustrativo 9



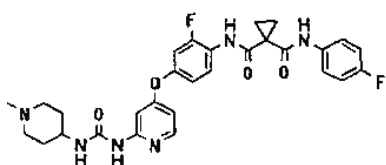
Ejemplo ilustrativo 10



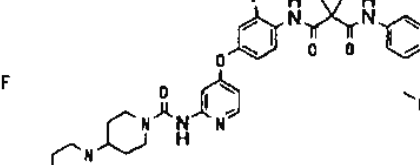
Ejemplo ilustrativo 11



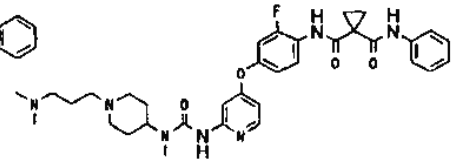
Ejemplo ilustrativo 12



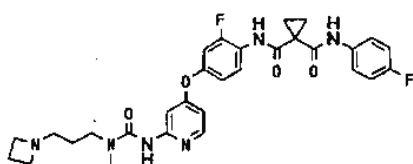
Ejemplo ilustrativo 13



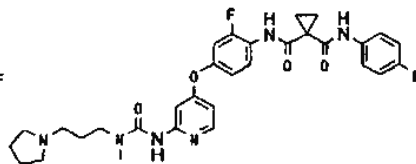
Ejemplo ilustrativo 14



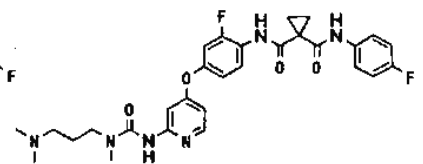
Ejemplo ilustrativo 15



Ejemplo ilustrativo 16

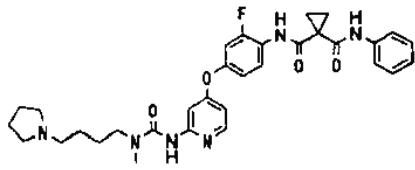


Ejemplo ilustrativo 17

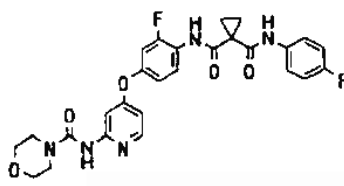


Ejemplo ilustrativo 18

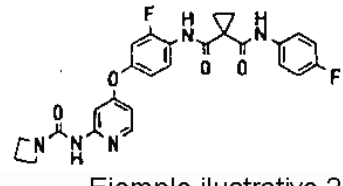
[Tabla 12]



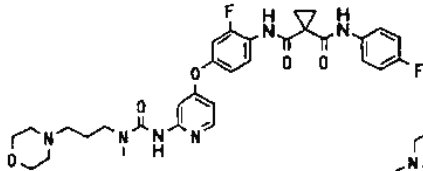
Ejemplo ilustrativo 19



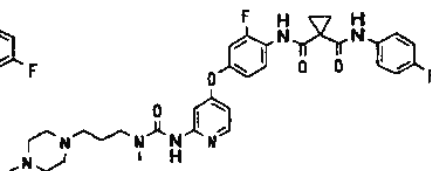
Ejemplo ilustrativo 20



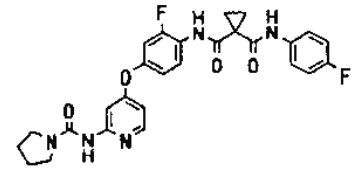
Ejemplo ilustrativo 21



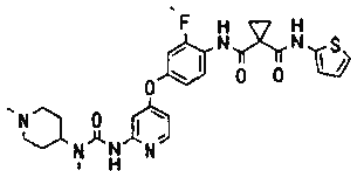
Ejemplo ilustrativo 22



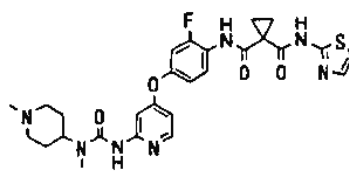
Ejemplo ilustrativo 23



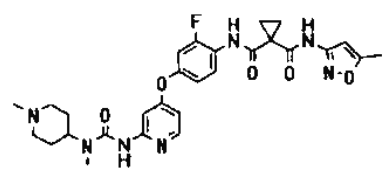
Ejemplo ilustrativo 24



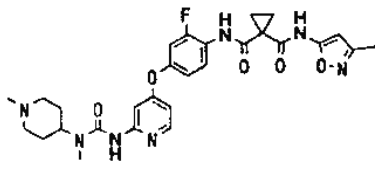
Ejemplo ilustrativo 25



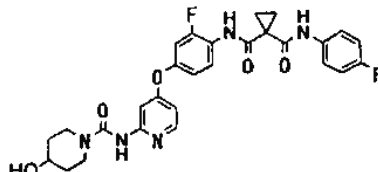
Ejemplo ilustrativo 26



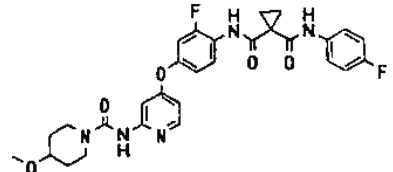
Ejemplo ilustrativo 27



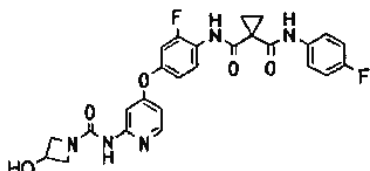
Ejemplo ilustrativo 28



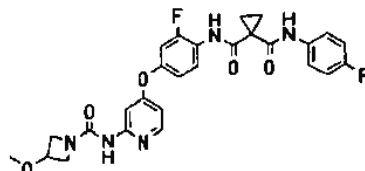
Ejemplo ilustrativo 29



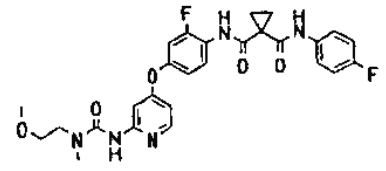
Ejemplo ilustrativo 30



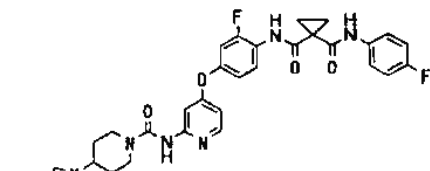
Ejemplo ilustrativo 31



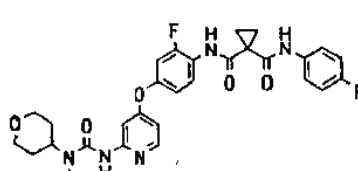
Ejemplo ilustrativo 32



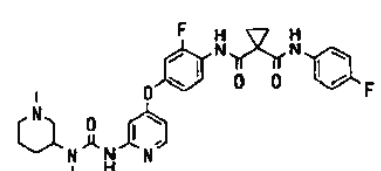
Ejemplo ilustrativo 33



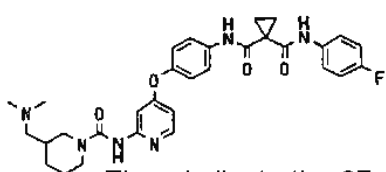
Ejemplo ilustrativo 34



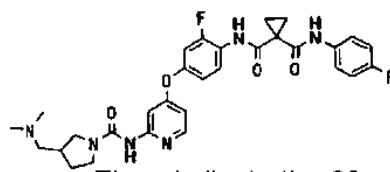
Ejemplo ilustrativo 35



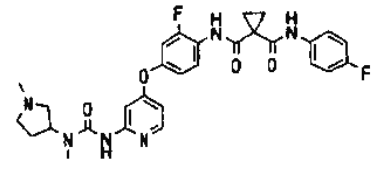
Ejemplo ilustrativo 36



Ejemplo ilustrativo 37

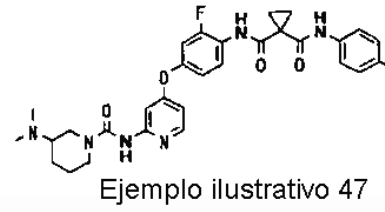
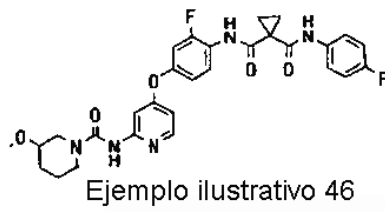
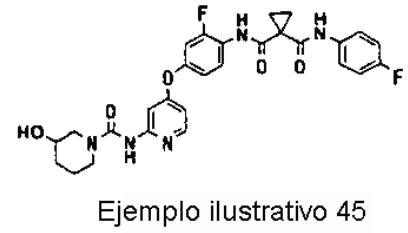
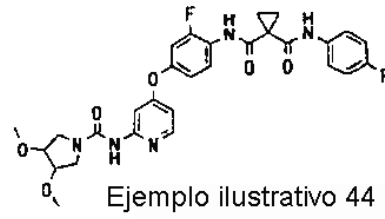
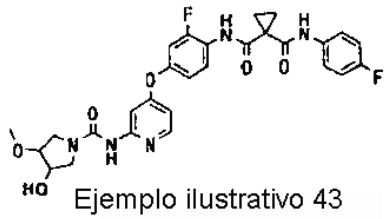
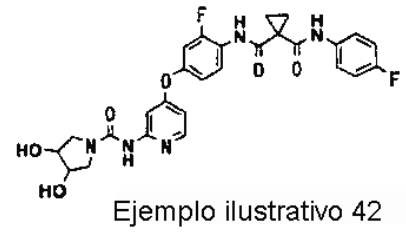
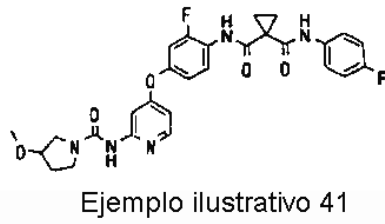
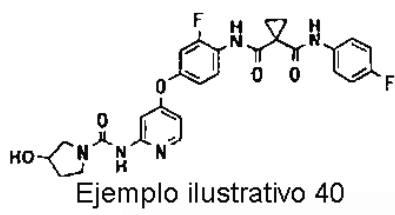


Ejemplo ilustrativo 38

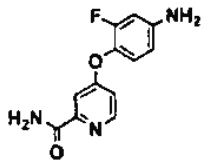


Ejemplo ilustrativo 39

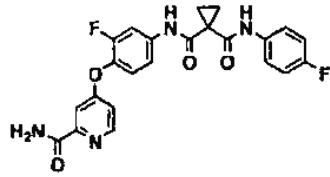
[Tabla 13]



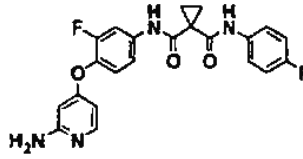
[Tabla 14]



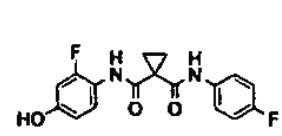
Ej. 62 de prod.



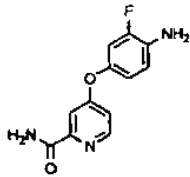
Ej. 63 de prod.



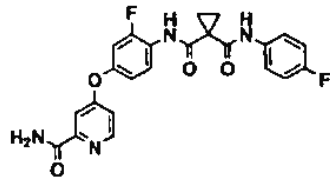
Ej. 64 de prod.



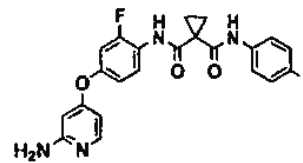
Ej. 65 de prod.



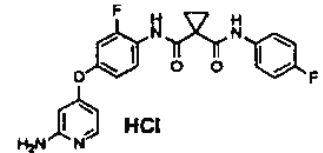
Ej. 66 de prod.



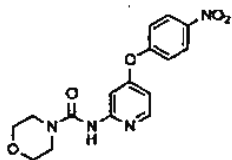
Ej. 67 de prod.



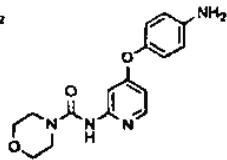
Ej. 68 de prod.



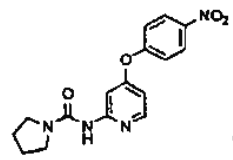
Ej. 69 de prod.



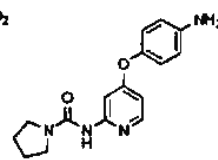
Ej. 70 de prod.



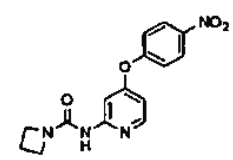
Ej. 71 de prod.



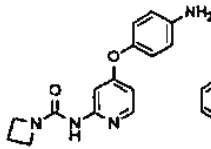
Ej. 72 de prod.



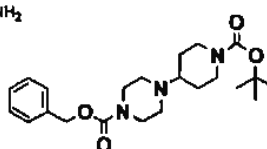
Ej. 73 de prod.



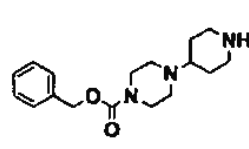
Ej. 74 de prod.



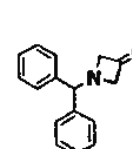
Ej. 75 de prod.



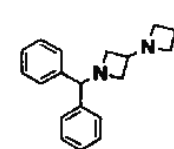
Ej. 76 de prod.



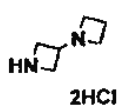
Ej. 77 de prod.



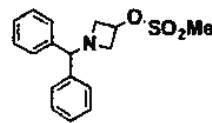
Ej. 78 de prod.



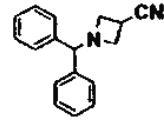
Ej. 79 de prod.



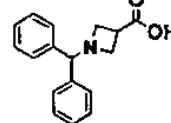
Ej. 80 de prod.



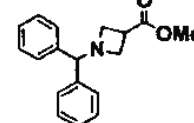
Ej. 81 de prod.



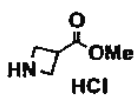
Ej. 82 de prod.



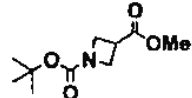
Ej. 83 de prod.



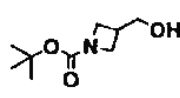
Ej. 84 de prod.



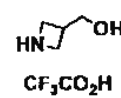
Ej. 85 de prod.



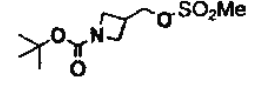
Ej. 86 de prod.



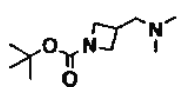
Ej. 87 de prod.



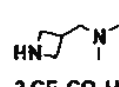
Ej. 88 de prod.



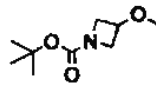
Ej. 89 de prod.



Ej. 90 de prod.



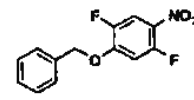
Ej. 91 de prod.



Ej. 92 de prod.



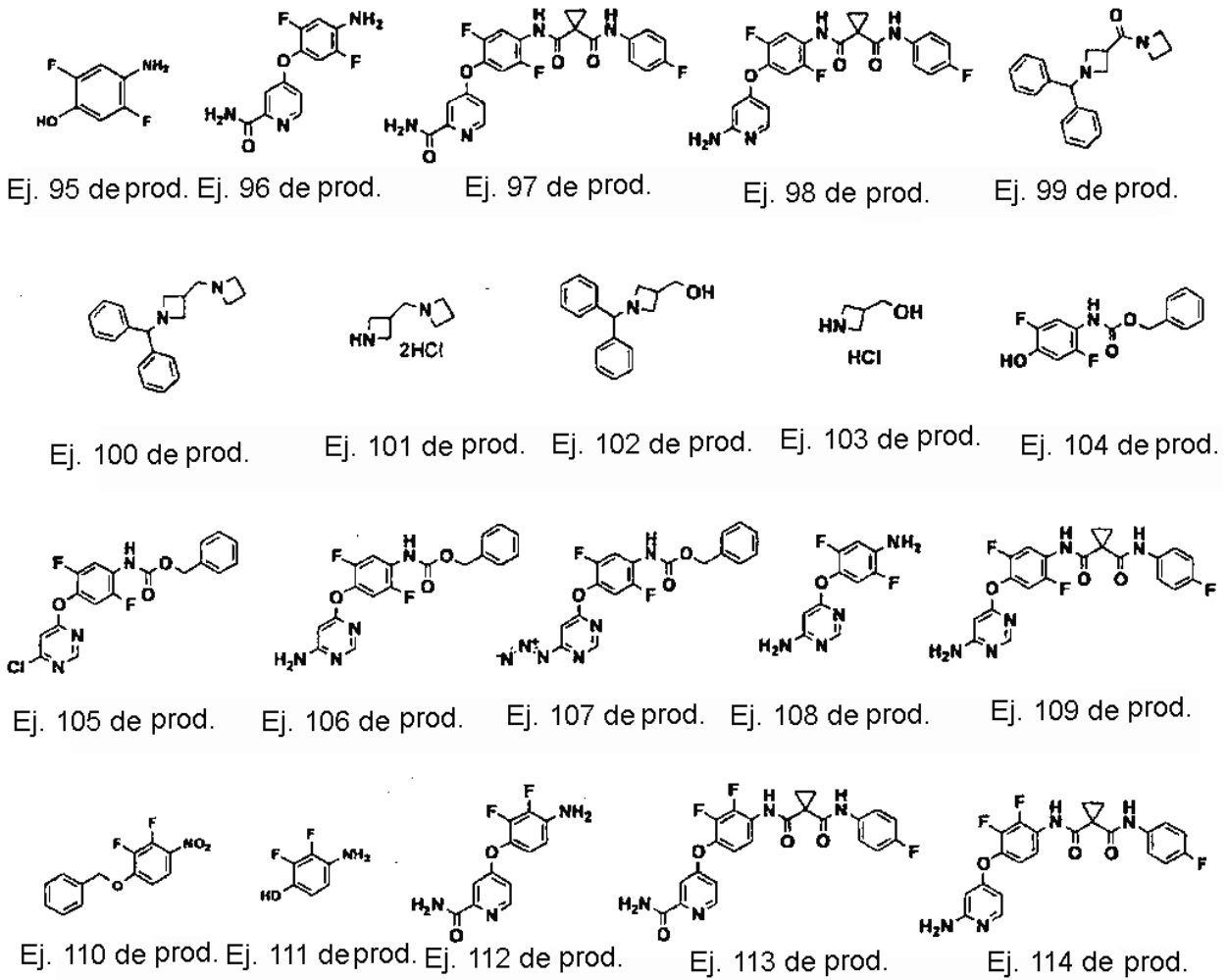
Ej. 93 de prod.



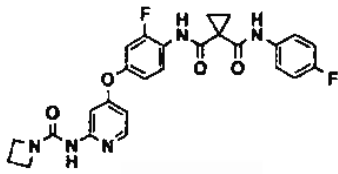
Ej. 94 de prod.



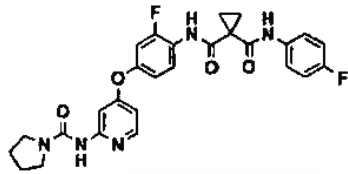
[Tabla 15]



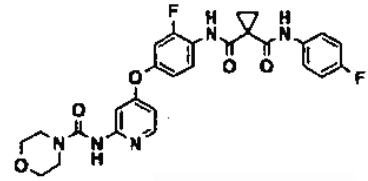
[Tabla 16]



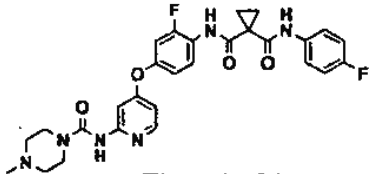
Ejemplo 61



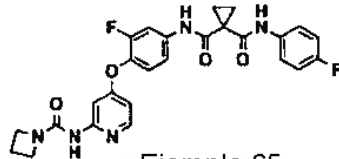
Ejemplo 62



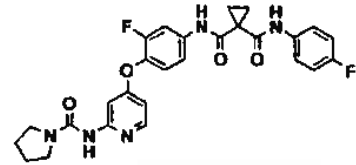
Ejemplo 63



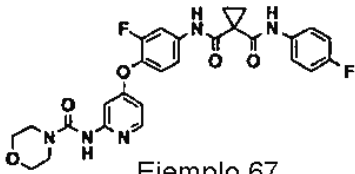
Ejemplo 64



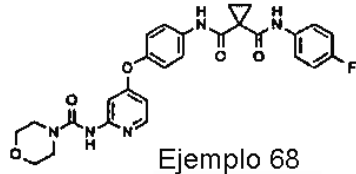
Ejemplo 65



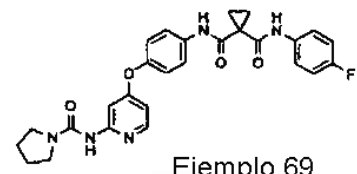
Ejemplo 66



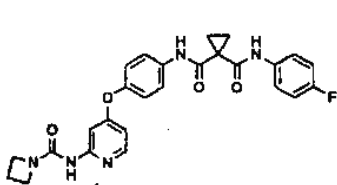
Ejemplo 67



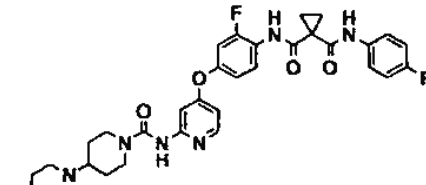
Ejemplo 68



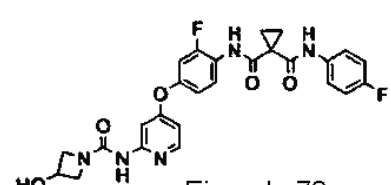
Ejemplo 69



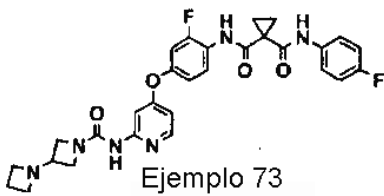
Ejemplo 70



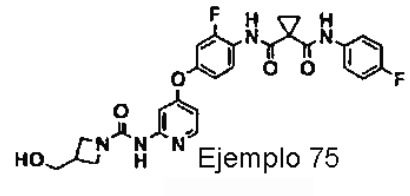
Ejemplo 71



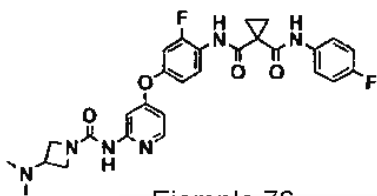
Ejemplo 72



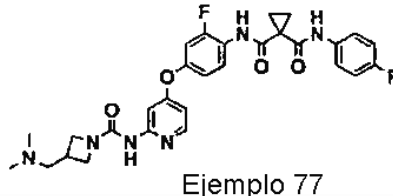
Ejemplo 73



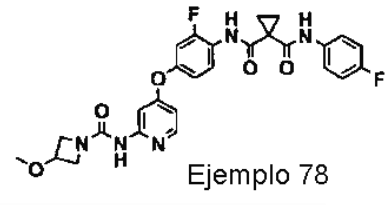
Ejemplo 75



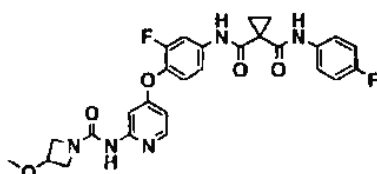
Ejemplo 76



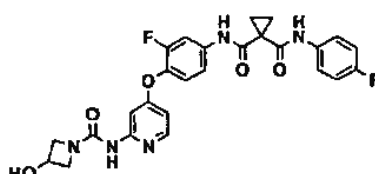
Ejemplo 77



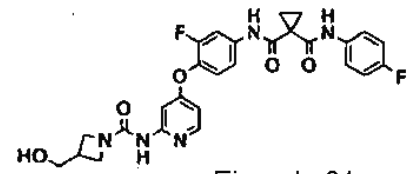
Ejemplo 78



Ejemplo 79

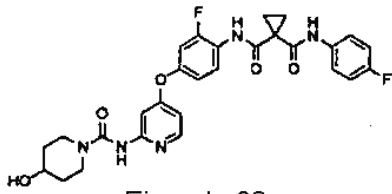


Ejemplo 80

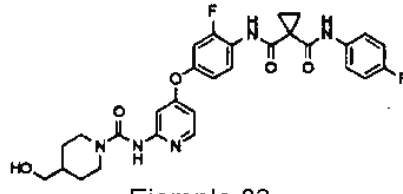


Ejemplo 81

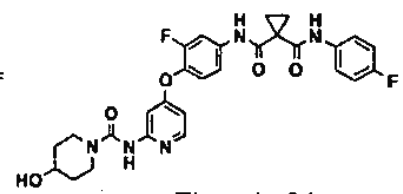
[Tabla 17]



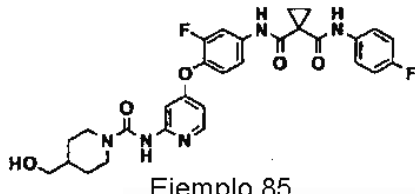
Ejemplo 82



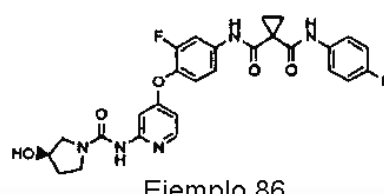
Ejemplo 83



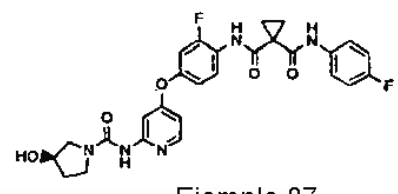
Ejemplo 84



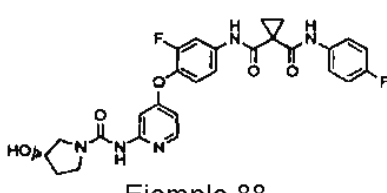
Ejemplo 85



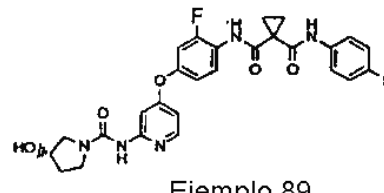
Ejemplo 86



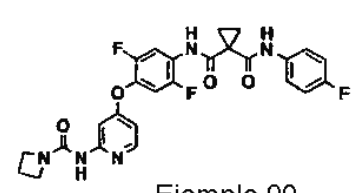
Ejemplo 87



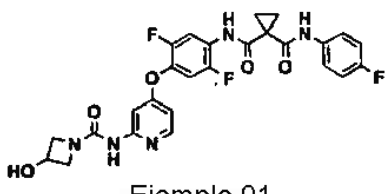
Ejemplo 88



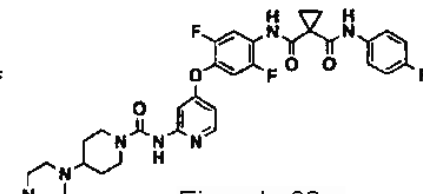
Ejemplo 89



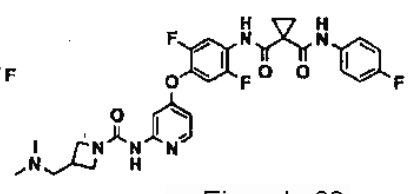
Ejemplo 90



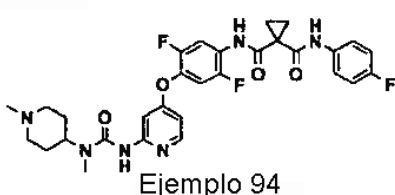
Ejemplo 91



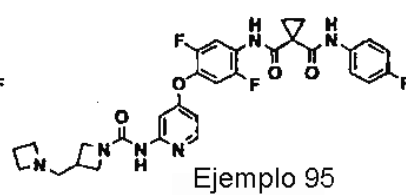
Ejemplo 92



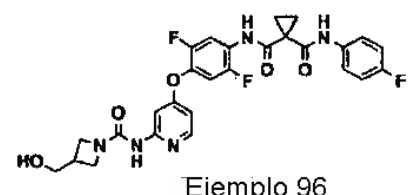
Ejemplo 93



Ejemplo 94

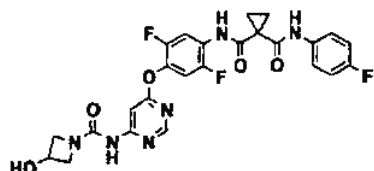


Ejemplo 95

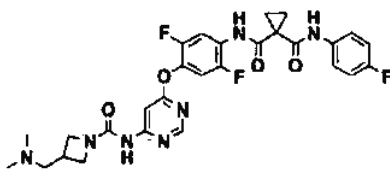


Ejemplo 96

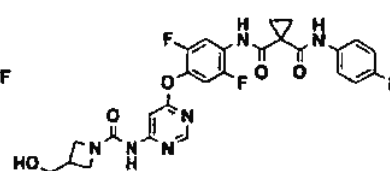
[Tabla 18]



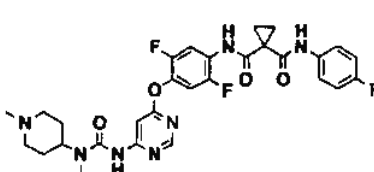
Ejemplo 97



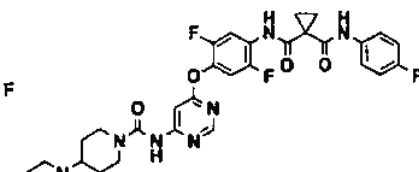
Ejemplo 98



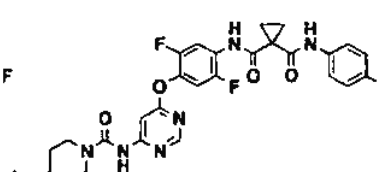
Ejemplo 99



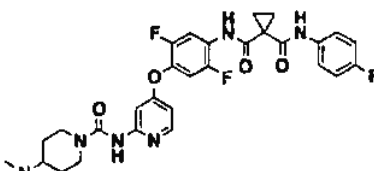
Ejemplo 100



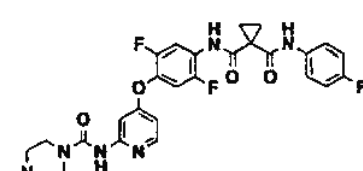
Ejemplo 101



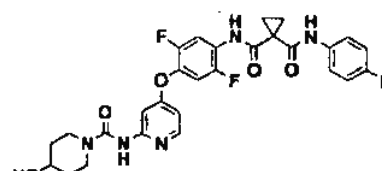
Ejemplo 102



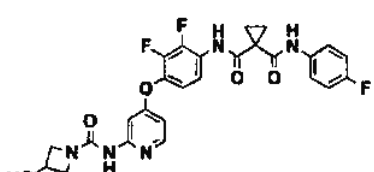
Ejemplo 103



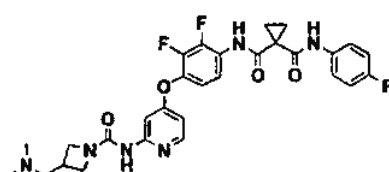
Ejemplo 104



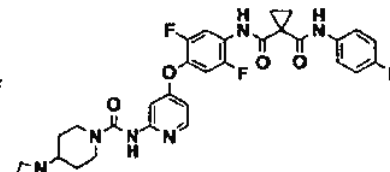
Ejemplo 105



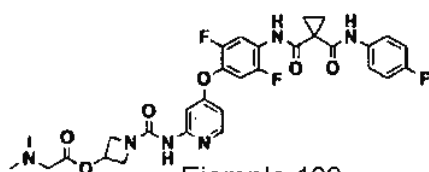
Ejemplo 106



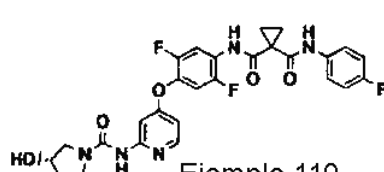
Ejemplo 107



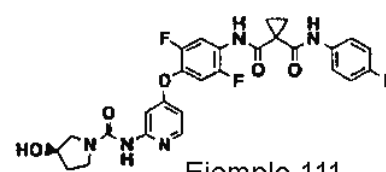
Ejemplo 108



Ejemplo 109



Ejemplo 110



Ejemplo 111

## Aplicabilidad industrial

5 Un compuesto según la presente invención tiene excelente actividad inhibitora frente a HGFR, y es útil como agente antitumoral frente a diversos tipos de tumores, tales como cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer pulmonar, cáncer renal, tumor cerebral y cáncer ovárico, un inhibidor frente a la angiogénesis, o como un inhibidor de la metástasis del cáncer.

## LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Eisai R&D Manangement Co. Ltd.

<120> NUEVO DERIVADO DE PIRIDINA Y DERIVADO DE PIRIMIDINA (3)

10 <130> FP05-0308-01

<150> US 60/710.671

<151> 24/08/2005

<160> 2

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 33

5 <212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> una secuencia cebadora artificialmente sintetizada

<400> 1

10 ccggccggat ccaaaaagag aaagcaaatt aaa 33

<210> 2

<211> 33

<212> ADN

<213> Artificial

15 <220>

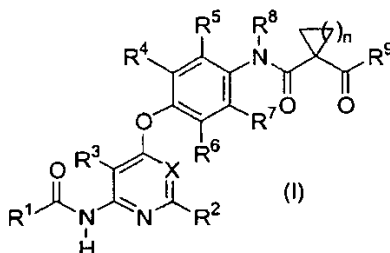
<223> una secuencia cebadora artificialmente sintetizada

<400> 2

ttaattctgc agctatgatg tctcccagaa gga 33

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado mediante la siguiente fórmula, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores:



en la que R<sup>1</sup> representa un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 10 miembros, que representa

- 5 (1) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico o bicíclico  
 (2) que tiene 3 a 10 átomos en el anillo,  
 (3) que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre entre los átomos del anillo,  
 (4) que contiene opcionalmente 1 a 2 enlaces dobles en el anillo,  
 10 (5) que contiene opcionalmente 1 a 3 grupos carbonilo, sulfinilo, o sulfonilo en el anillo,

en el que el grupo está limitado a un grupo que tiene nitrógeno como átomo constituyente del anillo y el nitrógeno que tiene una mano enlazante, o un grupo representado por la fórmula -NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>, en la que R<sup>11a</sup> y R<sup>11b</sup> pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>3-6</sub>, alquinilo de C<sub>3-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-10</sub> que representa un grupo hidrocarbonado alifático saturado mono- o bicíclico con 3 a 10 átomos de carbono, arilo de C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros o un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 10 miembros, que representa

- (1) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico o bicíclico  
 (2) que tiene de 4 a 10 átomos en el anillo,  
 (3) que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre entre los átomos del anillo,  
 20 (4) que contiene opcionalmente 1 a 2 enlaces dobles en el anillo,  
 (5) que contiene opcionalmente 1 a 3 grupos carbonilo, sulfinilo, o sulfonilo en el anillo, y R<sup>11a</sup> y R<sup>11b</sup> pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A o del Grupo de Sustituyentes B, y R<sup>1</sup> puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A o del Grupo de Sustituyentes B;  
 25

R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> representan hidrógeno;

- R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> pueden ser iguales o diferentes y representan cada uno hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, amino, mono-alquil C<sub>1-6</sub>-amino, di-alquil C<sub>1-6</sub>-amino o un grupo representado por la fórmula -CO-R<sup>12</sup>, en la que R<sup>12</sup> representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, amino, mono-alquil C<sub>1-6</sub>-amino o di-alquil C<sub>1-6</sub>-amino;  
 30

R<sup>8</sup> representa hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>;

R<sup>9</sup> representa un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 10 miembros, que representa

- (1) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico o bicíclico  
 (2) que tiene 3 a 10 átomos en el anillo,  
 35 (3) que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre entre los átomos del anillo,  
 (4) que contiene opcionalmente 1 a 2 enlaces dobles en el anillo,  
 (5) que contiene opcionalmente 1 a 3 grupos carbonilo, sulfinilo, o sulfonilo en el anillo,

en el que el grupo está limitado a un grupo que tiene nitrógeno como átomo constituyente del anillo y el nitrógeno que tiene una mano enlazante, o un grupo representado por la fórmula  $-NR^{11a}R^{11b}$ , en la que  $R^{11a}$  y  $R^{11b}$  representan el mismo significado como se describe anteriormente, y  $R^9$  puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A o del Grupo de Sustituyentes B;

- 5 n representa un número entero de 1 ó 2; y
- X representa un grupo representado por la fórmula  $-C(R^{10})=$  o nitrógeno, en la que  $R^{10}$  representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de  $C_{1-6}$ , alqueno de  $C_{2-6}$ , alquino de  $C_{2-6}$  o un grupo representado por la fórmula  $-CO-R^{12}$ , en la que  $R^{12}$  representa el mismo significado como se cita anteriormente;
- en el que el Grupo de Sustituyentes A consiste en halógeno, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano y oxo;
- 10 en el que el Grupo de Sustituyentes B consiste en alquilo de  $C_{1-6}$ , alqueno de  $C_{2-6}$ , alquino de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-10}$  que representa un grupo hidrocarbonado alifático saturado mono- o bicíclico con 3 a 10 átomos de carbono, arilo de  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5 a 10 miembros, un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 10 miembros, que representa
- (1) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico o bicíclico
- 15 (2) que tiene 3 a 10 átomos en el anillo,
- (3) que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre entre los átomos del anillo,
- (4) que contiene opcionalmente 1 a 2 enlaces dobles en el anillo,
- 20 (5) que contiene opcionalmente 1 a 3 grupos carbonilo, sulfinilo, o sulfonilo en el anillo, alcoxi de  $C_{1-6}$ , alquenoilo de  $C_{3-6}$ , alquinoilo de  $C_{3-6}$ , cicloalcoxi de  $C_{3-10}$  que representa un grupo hidrocarbonado alifático saturado mono- o bicíclico con 3 a 10 átomos de carbono con un oxígeno terminal, arilo de  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocíclico no aromático de 4 a 10 miembros, alquil  $C_{1-6}$ -tio, alqueno  $C_{3-6}$ -tio, alquino  $C_{3-6}$ -tio, cicloalquil  $C_{3-10}$ -tio que representa un grupo hidrocarbonado alifático saturado mono- o bicíclico con 3 a 10 átomos de carbono con un azufre terminal, arilitio de  $C_{6-10}$ , heteroarilitio de 5 a 10 miembros, tio heterocíclico no aromático de 4 a 10 miembros y
- 25 un grupo representado por la fórmula  $-T^1-T^2-T^3$ , y cada grupo en el Grupo de Sustituyentes B puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes C, en el que  $T^1$  representa un enlace directo o alqueno de  $C_{1-6}$ ,  $T^2$  representa carbonilo, sulfinilo, sulfonilo, un grupo representado por la fórmula  $-C(=O)-O-$ , un grupo representado por la fórmula  $-O-C(=O)-$ , un grupo representado por la fórmula  $-SO_2-O-$ , un grupo representado por la fórmula  $-O-SO_2-$ , un grupo representado por la fórmula  $-NR^{T1}-$ , un grupo representado por la fórmula  $-C(=O)-NR^{T1}-$ , un grupo representado por la fórmula  $-NR^{T1}-C(=O)-$ , un grupo representado por la fórmula  $-SO_2-NR^{T1}-$  o un grupo representado por la fórmula  $-NR^{T1}-SO_2-$ ,  $T^3$  representa hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , alqueno de  $C_{3-6}$ , alquino de  $C_{3-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-10}$  que representa un grupo hidrocarbonado alifático saturado mono- o bicíclico con 3 a 10 átomos de carbono, arilo de  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5 a 10 miembros o un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 10 miembros que representa
- 30 (1) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico o bicíclico
- (2) que tiene 4 a 10 átomos en el anillo,
- (3) que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre entre los átomos del anillo,
- (4) que contiene opcionalmente 1 a 2 enlaces dobles en el anillo,
- 35 (5) que contiene opcionalmente 1 a 3 grupos carbonilo, sulfinilo, o sulfonilo en el anillo, y  $R^{T1}$  representa hidrógeno o alquilo de  $C_{1-6}$ ; y
- en el que el Grupo de Sustituyentes C consiste en halógeno, hidroxilo, mercapto, nitro, ciano, oxo, alquilo de  $C_{1-6}$ , alqueno de  $C_{2-6}$ , alquino de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-10}$  que representa un grupo hidrocarbonado alifático saturado mono- o bicíclico con 3 a 10 átomos de carbono, arilo de  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5 a 10 miembros, un grupo
- 40 heterocíclico no aromático de 3 a 10 miembros que representa
- (1) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico o bicíclico
- (2) que tiene 3 a 10 átomos en el anillo,
- (3) que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre entre los átomos del anillo,
- 45 (4) que contiene opcionalmente 1 a 2 enlaces dobles en el anillo,
- 50

(5) que contiene opcionalmente 1 a 3 grupos carbonilo, sulfinilo, o sulfonilo en el anillo, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alquilitio de C<sub>1-6</sub>, mono-alquil C<sub>1-6</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-6</sub>-amino.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que R<sup>1</sup> representa un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 10 miembros que representa

5 (1) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico o bicíclico

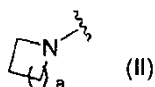
(2) que tiene 3 a 10 átomos en el anillo,

(3) que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre entre los átomos del anillo,

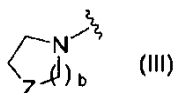
(4) que contiene opcionalmente 1 a 2 enlaces dobles en el anillo,

10 (5) que contiene opcionalmente 1 a 3 grupos carbonilo, sulfinilo, o sulfonilo en el anillo, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A o del Grupo de Sustituyentes B citado en la reivindicación 1, en el que el grupo está limitado a un grupo que tiene nitrógeno como átomo constituyente del anillo y el nitrógeno que tiene una mano enlazante.

15 3. Un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que R<sup>1</sup> representa un grupo representado por la fórmula (II):



en la que a representa un número entero de 1 a 4; o un grupo representado por la fórmula (III):



20 en la que b representa un número entero de 1 a 3, y Z representa oxígeno, azufre, carbonilo, sulfinilo, o un grupo representado por la fórmula -NR<sup>Z</sup>, en la que R<sup>Z</sup> representa hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>, y los grupos representados por la fórmula (II) o (III) pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A o del Grupo de Sustituyentes B citados en la reivindicación 1.

25 4. Un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que R<sup>1</sup> representa azetidin-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes D, pirrolidin-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes D, piperidin-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes D, azepan-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes D, piperazin-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes D, diazepan-1-ilo  
30 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes D, morfolin-4-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes D, tiomorfolin-4-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes D, 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes D,

35 en el que el Grupo de Sustituyentes D consiste en halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, formilo, oxo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-10</sub> que representa un grupo hidrocarbonado alifático saturado mono- o bicíclico con 3 a 10 átomos de carbono, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, amino, mono-alquil C<sub>1-6</sub>-amino, di-alquil C<sub>1-6</sub>-amino, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, diazepano y un grupo representado por -T<sup>4</sup>-T<sup>5</sup>, en el que T<sup>4</sup> representa carbonilo o sulfonilo, y T<sup>5</sup> representa alquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-10</sub> que representa un grupo hidrocarbonado alifático saturado mono- o bicíclico con 3 a 10 átomos de carbono, azetidino, pirrolidino, piperidino, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, amino, mono-  
40 alquil C<sub>1-6</sub>-amino o di-alquil C<sub>1-6</sub>-amino,

en el que cada grupo incluido en el Grupo de Sustituyentes D puede estar sustituido con hidroxilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, di-  
alquil C<sub>1-6</sub>-amino, azetidino o pirrolidino.

45 5. Un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que R<sup>1</sup> representa azetidin-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes E, pirrolidin-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes E, piperidin-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes E, piperazin-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes E, diazepan-1-ilo  
opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes E o morfolin-4-ilo  
opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes E,



en el que el Grupo de Sustituyentes E consiste en metilo, etilo, dimetilamino, azetidino, pirrolidino, piperidino y piperazino,

en el que cada grupo incluido en el Grupo de Sustituyentes E puede estar sustituido con hidroxilo, metilo, dimetilamino, azetidino, pirrolidino o piperidino.

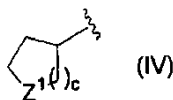
5 6. Un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que R<sup>1</sup> representa azetidino-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes G, pirrolidino-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes G, piperidino-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes G o piperazino-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes G,

10 en el que el Grupo de Sustituyentes G consiste en dimetilamino, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, azetidino-1-ilmetilo, pirrolidino-1-ilmetilo y piperidino-1-ilmetilo,

en el que cada grupo incluido en el Grupo de Sustituyentes G puede estar sustituido con metilo o dimetilamino.

15 7. Un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que R<sup>1</sup> representa un grupo representado por la fórmula -NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>, en la que R<sup>11a</sup> y R<sup>11b</sup> representan el mismo significado como se cita en la reivindicación 1.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que R<sup>1</sup> representa un grupo representado por la fórmula -NR<sup>11c</sup>R<sup>11d</sup>, en la que R<sup>11c</sup> representa hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>, y R<sup>11d</sup> representa alquilo de C<sub>1-6</sub> o un grupo representado por la fórmula (IV):



20 en la que c representa un número entero de 1 a 3, y Z<sup>1</sup> representa oxígeno, azufre, carbonilo, sulfonilo o un grupo representado por la fórmula -NR<sup>Z1</sup>, en la que R<sup>Z1</sup> representa hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>, y R<sup>11d</sup> puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A o del Grupo de Sustituyentes B citado en la reivindicación 1.

25 9. Un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que R<sup>1</sup> representa un grupo representado por la fórmula -NR<sup>11e</sup>R<sup>11f</sup>, en la que R<sup>11e</sup> representa hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>, y R<sup>11f</sup> representa alquilo de C<sub>1-6</sub>, pirrolidino-3-ilo, piperidino-3-ilo, piperidino-4-ilo o tetrahidropirano-4-ilo, y R<sup>11f</sup> puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes D citado en la reivindicación 4.

30 10. Un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que R<sup>1</sup> representa un grupo representado por la fórmula -NR<sup>11g</sup>R<sup>11h</sup>, en la que R<sup>11g</sup> representa hidrógeno o metilo, y R<sup>11h</sup> representa n-propilo, n-butilo, pirrolidino-3-ilo, piperidino-3-ilo, piperidino-4-ilo o tetrahidropirano-4-ilo, y R<sup>11h</sup> puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes F,

en el que el Grupo de Sustituyentes F consiste en metilo, etilo, n-propilo, acetilo, dimetilamino, dietilamino, azetidino, pirrolidino y piperazino,

en el que cada grupo incluido en el Grupo de Sustituyentes F puede estar sustituido con metilo o dimetilamino.

35 11. Un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que R<sup>1</sup> representa un grupo representado por la fórmula -N(CH<sub>3</sub>)R<sup>11i</sup>, en la que R<sup>11i</sup> representa n-propilo, n-butilo, pirrolidino-3-ilo o piperidino-4-ilo, y R<sup>11i</sup> puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes H,

en el que el Grupo de Sustituyentes H consiste en dimetilamino, dietilamino, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo y 1-metilazetidino-3-ilo.

40 12. Un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que R<sup>1</sup> representa un grupo representado por la fórmula -N(CH<sub>3</sub>)R<sup>11j</sup>, en la que R<sup>11j</sup> representa 1-metilpiperidino-4-ilo o 1-etilpiperidino-4-ilo.

13. Un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> pueden ser iguales o diferentes y representan cada uno hidrógeno, halógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>.

45 14. Un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que R<sup>8</sup> representa hidrógeno.

15. Un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que X representa un grupo representado por la fórmula -C(R<sup>10a</sup>)=, en la que R<sup>10a</sup> representa hidrógeno, halógeno o ciano.

16. Un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que X representa nitrógeno.

17. Un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que n representa 1.

5 18. Un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que R<sup>9</sup> representa mono-alquil C<sub>1-6</sub>-amino opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A o del Grupo de Sustituyentes B citado en la reivindicación 1, mono-cicloalquil C<sub>3-10</sub>-amino que  
10 representa un grupo en el que un átomo de hidrógeno del grupo amino está sustituido por un grupo hidrocarbonado alifático saturado mono- o bicíclico con 3 a 10 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con un sustituyente  
15 seleccionado del Grupo de Sustituyentes A o del Grupo de Sustituyentes B citado en la reivindicación 1, mono-aril C<sub>6-10</sub>-amino opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A o del Grupo de Sustituyentes B citado en la  
reivindicación 1, mono-heteroarilamino de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A o del Grupo de Sustituyentes B citado en la  
reivindicación 1 o amino heterocíclico no aromático de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A o del Grupo de Sustituyentes B citado en la reivindicación 1.

20 19. Un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que R<sup>9</sup> representa mono-cicloalquil C<sub>3-10</sub>-amino que representa un grupo en el que un átomo de hidrógeno del grupo amino está sustituido por un grupo hidrocarbonado alifático saturado mono- o bicíclico con 3 a 10 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A o del Grupo de Sustituyentes B citado en la reivindicación 1, o mono-aril C<sub>6-10</sub>-amino opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A o del Grupo de Sustituyentes B citado en la reivindicación 1.

20. Un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, en el que un compuesto representado mediante la fórmula (I) es

25 (1) N-[4-({2-({4-[2-(Dimetilamino)etil]piperazin-1-il]carbonil)amino}piridin-4-il]oxi)-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,

(2) N-(2-Fluoro-4-{{2-({[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil)amino}piridin-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,

(3) N-(4-Fluorofenil)-N'-{2-fluoro-4-{{2-({[4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il]carbonil)amino}piridin-4-il]oxi}fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida,

30 (4) N-[4-{{2-({4-[(Dimetilamino)metil]piperidin-1-il]carbonil)amino}piridin-4-il]oxi)-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,

(5) N-4-{{2-({[4-Azetidin-1-ilpiperidin-1-il]carbonil)amino}piridin-4-il]oxi}-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,

35 (6) N-[4-{{2-({[4-3-(Dimetilamino)azetidín-1-il]piperidin-1-il]carbonil)amino}piridin-4-il]oxi)-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,

(7) N-(2-Fluoro-4-{{2-({[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil)amino}piridin-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,

(8) N-(2-Fluoro-4-{{2-({[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]carbonil)amino}piridin-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,

40 (9) N-(2-Fluoro-4-{{2-({[4-(1-metilazetidín-3-il)piperazin-1-il]carbonil)amino}piridin-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,

(10) N-(4-{{2-({[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil)amino}piridin-4-il]oxi}-2-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,

45 (11) N-(4-{{2-({[4-(Azetidín-1-ilmetil)piperidin-1-il]carbonil)amino}piridin-4-il]oxi}-2-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,

(12) N-(4-Fluorofenil)-N'-(2-fluoro-4-{{2-({[4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il]carbonil)amino}piridin-4-il]oxi}fenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,

(13) N-(4-{{2-({[(3S)-3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil)amino}piridin-4-il]oxi}-2-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,

50 (14) N-(4-{{2-({[(3R)-3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil)amino}piridin-4-il]oxi}-2-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,

- (15) N-(2-Fluoro-4-[[2-({[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]fenil)-N'-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (16) N-(2-Fluoro-4-[[2-({[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]phenyl)-N'-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 5 (17) N-[4-({2-({[3-(Dimetilamino)azetidina-1-il]piperidin-1-il]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi)-2-fluorofenil]-N'-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (18) N-(4-[[2-({[1-Etilpiperidin-4-il](metil)amino]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi)-2-fluorofenil)-N'-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 10 (19) N-[4-({2-({[Azetidina-1-il]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi)-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (20) N-(4-Fluorofenil)-N'-[2-fluoro-4-({2-({[pirrolidina-1-il]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi)fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (21) N-{2-Fluoro-4-[[2-({[3-idrossiazetidina-1-il]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 15 (22) N-[4-({2-({[1,3'-Biazetidina-1'-il]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi)-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (23) N-(2-Fluoro-4-[[2-({[3-(idrossimetil)azetidina-1-il]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 20 (24) N-(4-[[2-({[3-(Dimetilamino)azetidina-1-il]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi)-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (25) N-[4-({2-({[3-(Dimetilamino)metil]azetidina-1-il]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi)-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (26) N-{2-Fluoro-4-[[2-({[4-idrossipiperidina-1-il]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 25 (27) N-(2-Fluoro-4-[[2-({[4-(idrossimetil)piperidina-1-il]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (28) N-(2-Fluoro-4-[[2-({[3R]-3-idrossipirrolidina-1-il]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 30 (29) N-(2-Fluoro-4-[[2-({[3S]-3-idrossipirrolidina-1-il]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (30) N-[4-({2-({[Azetidina-1-il]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi)-2,5-difluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (31) N-{2,5-Difluoro-4-[[2-({[3-idrossiazetidina-1-il]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 35 (32) N-(2,5-Difluoro-4-[[2-({[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-il]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (33) N-[2,5-Difluoro-4-({2-({[3-(dimetilamino)metil]azetidina-1-il]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 40 (34) N-(2,5-Difluoro-4-[[2-({[metil(1-metilpiperidina-4-il)amino]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (35) N-[4-({2-({[3-(Azetidina-1-il]metil)azetidina-1-il]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi)-2,5-difluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (36) N-(2,5-Difluoro-4-[[2-({[3-(idrossimetil)azetidina-1-il]carbonil)amino]piridin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 45 (37) N-{2,5-Difluoro-4-[[4-({[3-idrossiazetidina-1-il]carbonil)amino]pirimidina-6-il]oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,

- (38) N-[4-({4-({3-[(Dimetilamino)metil]azetidín-1-il)carbonil}amino)pirimidín-6-il}oxi)-2,5-difluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (39) N-(2,5-Difluoro-4-{{4-({3-(hidroximetil)azetidín-1-il)carbonil}amino)pirimidín-6-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 5 (40) N-(2,5-Difluoro-4-{{4-({metil(1-metilpiperidín-4-il)amino)carbonil}amino)pirimidín-6-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (41) N-(2,5-Difluoro-4-{{4-({4-(4-metilpiperazín-1-il)piperidín-1-il}carbonil}amino)pirimidín-6-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 10 (42) N-(4-{{2-({4-(Dimetilamino)piperidín-1-il}carbonil}amino)piridín-4-il}oxi}-2,5-difluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (43) N-{2,5-Difluoro-4-{{2-({4-metilpiperazín-1-il)carbonil}amino)piridín-4-il}oxi}fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (44) N-{2,5-Difluoro-4-{{2-({4-hidroxipiperidín-1-il)carbonil}amino)piridín-4-il}oxi}fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 15 (45) N-{4-{{2-({4-Azetidín-1-ilpiperidín-1-il)carbonil}amino)piridín-4-il}oxi}oxi}-2,5-difluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- (46) N-(2,5-Difluoro-4-{{2-({3-(2-dimetilaminoacetoxi)azetidín-1-il)carbonil}amino)piridín-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida,
- 20 (47) N-(2,5-Difluoro-4-{{2-({(3S)-3-hidroxipirrolidín-1-il}carbonil}amino)piridín-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, o
- (48) N-(2,5-Difluoro-4-{{2-({(3R)-3-hidroxipirrolidín-1-il}carbonil}amino)piridín-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida.
21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores.
- 25 22. Un inhibidor frente al receptor del factor de crecimiento de hepatocitos, que comprende un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores.
23. Un inhibidor de la angiogénesis, que comprende un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores.
- 30 24. Un agente antitumoral, que comprende un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores.
25. Un agente antitumoral según la reivindicación 24, en el que el tumor es cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer renal, tumor cerebral o cáncer ovárico.
- 35 26. Un inhibidor frente a la metástasis del cáncer, que comprende un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores.
27. N-[4-{{2-({4-{{3-(Dimetilamino)azetidín-1-il}piperidín-1-il}carbonil}amino)piridín-4-il}oxi}-2-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, una sal de la misma o un hidrato de los anteriores.
28. N-(2-Fluoro-4-{{2-({4-(4-metilpiperazín-1-il)piperidín-1-il}carbonil}amino)piridín-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, una sal de la misma o un hidrato de los anteriores.
- 40 29. N-{2,5-Difluoro-4-{{2-({3-hidroxiazetidín-1-il)carbonil}amino)piridín-4-il}oxi}fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, una sal de la misma o un hidrato de los anteriores.
30. N-(2,5-Difluoro-4-{{2-({4-(4-metilpiperazín-1-il)piperidín-1-il}carbonil}amino)piridín-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, una sal de la misma o un hidrato de los anteriores.
- 45 31. N-(2,5-Difluoro-4-{{2-({metil(1-metilpiperidín-4-il)amino)carbonil}amino)piridín-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, una sal de la misma o un hidrato de los anteriores.
32. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores para la fabricación de un inhibidor frente al receptor del factor de crecimiento de hepatocitos.

33. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato para la preparación de un medicamento para inhibir la angiogénesis.
34. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato para la preparación de un medicamento para tratar un tumor.
- 5 35. Uso según la reivindicación 34, en el que el tumor es cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer renal, tumor cerebral o cáncer ovárico.
36. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores para la preparación de un medicamento para inhibir la metástasis del cáncer.
- 10 37. Un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, para uso como medicamento.
38. Un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, para uso como un inhibidor frente al receptor del factor de crecimiento de hepatocitos.
39. Un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, para uso como un inhibidor de la angiogénesis.
- 15 40. Un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, para uso como un agente antitumoral.
41. Un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores para uso según la reivindicación 40, en el que el tumor es cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer renal, tumor cerebral o cáncer ovárico.
- 20 42. Un compuesto según la reivindicación 1, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores, para uso como un inhibidor frente a la metástasis del cáncer.