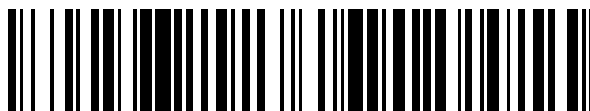


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 475 741**

51 Int. Cl.:

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

C07D 213/75 (2006.01)

C07D 239/47 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2011 E 11719421 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 2563362**

54 Título: **Ciclopropil dicarboxamidas y análogos que presentan actividades anticáncer y antiproliferativas**

30 Prioridad:

29.04.2010 US 329548 P

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

11.07.2014

73 Titular/es:

**DECIPHERA PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)
643 Massachusetts, Suite 200
Lawrence, Kansas 66044, US**

72 Inventor/es:

**FLYNN, DANIEL L. y
KAUFMAN, MICHAEL D.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 475 741 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

Ciclopropil dicarboxamidas y análogos que presentan actividades anticáncer y antiproliferativas

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad respecto de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 61/329.548, presentada el 29 de abril de 2010, con el título "CICLOPROPILO DICARBOXAMIDAS Y ANÁLOGOS QUE PRESENTAN ACTIVIDADES ANTICÁNCER Y ANTIPROLIFERATIVAS".

Campo

La presente invención se refiere a inhibidores de quinasa que presentan nuevas e inesperadas propiedades útiles para el tratamiento de varias enfermedades, que incluyen enfermedades hiperproliferativas y cáncer. Más particularmente, la invención se refiere a dichos compuestos, procedimientos para tratar enfermedades, y procedimientos de síntesis de los compuestos. Preferentemente, los compuestos son útiles para la modulación de la actividad de la quinasa c-MET, polimorfos de la quinasa c-MET, mutantes de la quinasa c-MET, o proteínas de fusión de la quinasa c-MET en el tratamiento de enfermedades de mamíferos, y en particular, enfermedades hiperproliferativas en seres humanos y cánceres humanos. En algunas realizaciones, los compuestos que se desvelan en el presente documento presentan una selectividad inesperada para la modulación de la actividad de la quinasa c-MET.

Antecedentes de la invención

c-MET es una tirosina quinasa receptora (RTK) ubicada en el cromosoma 7p y activada a través de su factor de crecimiento de hepatocitos de ligando natural. c-MET se encuentra mutada en una diversidad de tumores sólidos (Ma, P.C. y col., *Cancer Metastasis* (2003) 22: 309). Las mutaciones en el dominio tirosina quinasa están asociadas con carcinomas de células renales papilares hereditarios (Schmidt, L. y col., *Nat Genet* (1997) 16: 68; Schmidt, L. y col., *Oncogene* (1999) 18: 2343), mientras que mutaciones en los dominios sema y yuxtamembrana se encuentran a menudo en cánceres de pulmón de células pequeñas (Ma, PC y col., *Cancer Res.* (2003) 63: 6272). Muchas mutaciones de activación también se encuentran en los cánceres de mama (Nakopoulou, y col., *Histopath* (2000) 36 (4): 313). La amplia variedad de tipos de tumores para los que se ha visto implicado el crecimiento mediado por c-MET sugiere que este es una diana idealmente adecuada para la modulación por inhibidores específicos de moléculas pequeñas de c-MET.

El oncogén *TPR-MET* es una variante de transformación de la RTK c-MET y se identificó inicialmente después del tratamiento de una línea celular de sarcoma osteogénico humano transformado por el carcinógeno químico *N*-metil-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidina (Park, M. y col., *Cell* (1986) 45: 895). La oncoproteína de fusión TPR-MET es el resultado de una translocación cromosómica, colocando el locus TPR3 en el cromosoma 1 corriente arriba de una porción del gen c-MET en el cromosoma 7 que codifica solamente para la región citoplásmica. Los estudios sugieren que TPR-MET se puede detectar en cánceres experimentales (por ejemplo, Yu, J. y col., *Cancer* (2000) 88: 1801). La dimerización de la oncoproteína de TPR-MET Mr65.000 a través de un motivo de cremallera de leucina codificada por *TPR* conduce a la activación constitutiva de la quinasa c-MET (Zhen, Z. y col., *Oncogene* (1994) 9: 1691). TPR-MET activa la RTK c-MET de tipo silvestre y puede activar las rutas de crecimiento celular cruciales, incluyendo la ruta de Ras (Aklilu, F. y col., *Am. J Physiol* (1996) 271: E277) y la ruta de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)/AKT (Ponzetto, C. y col., *Mol. Cell. Biol.* (1993) 13: 4600). Por el contrario, en contraste con RTK c-MET, TPR-MET es independiente del ligando, carece del sitio de unión de dominio SH2 de tipo CBL en la región de yuxtamembrana en c-MET, y es principalmente citoplasmática. Parece que la expresión inmunohistoquímica de c-MET está asociada con la expresión de la β -catenina anómala, un rasgo distintivo de la transición epitelial a mesenquimal (EMT) y proporciona buenos factores de pronóstico y predictivos en pacientes con cáncer de mama.

En terapéutica humana, se desea proporcionar inhibidores de molécula pequeña de una proteína diana dentro de una familia de proteínas que no inhiben de forma cruzada miembros de la familia de proteínas estrechamente relacionadas. Estos miembros de la familia de proteínas estrechamente relacionadas a menudo se denominan 'dianas inactivas', para distinguirlos de la diana esencial de interés denominada la 'diana activa' del inhibidor. Una molécula pequeña que inhibe múltiples miembros de la familia de proteínas, a la vez que es potente frente a la diana de interés, se puede limitar en su utilidad como un agente terapéutico humano debido a los efectos secundarios no deseados y toxicidades introducidas debido a las consecuencias de la inhibición de estas 'dianas inactivas'.

Las proteínas quinasas constituyen una importante familia de proteínas terapéuticas. Existen aproximadamente 518 proteínas quinasas humanas. Aunque la inhibición de una 'diana activa' de quinasa deseada se desea para un agente terapéutico humano, también se desea en muchos casos proporcionar un inhibidor de quinasa selectivo que no inhiba básicamente a otras 'dianas inactivas' de quinasa desde dentro de esta familia de proteínas. Los anticuerpos monoclonales son un enfoque para proporcionar inhibidores específicos a una quinasa específica sin inhibir 'dianas inactivas'. El logro de este nivel de selectividad con inhibidores de molécula pequeña, sin embargo, no se puede alcanzar tan fácilmente ni es tan sencillo. En consecuencia, existe una necesidad de inhibidores de quinasa que sean selectivos para una proteína quinasa en particular. Se tiene la teoría de que se observa un aumento inesperado en la potencia de inhibición de la quinasa c-MET o un aumento inesperado en la inhibición

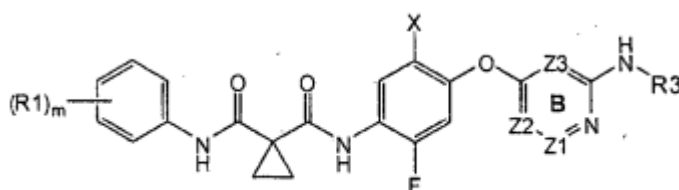
selectiva de c-MET con respecto a otras quinasas para una o más de las realizaciones que se desvelan en el presente documento.

Sumario

La invención se define con las reivindicaciones adjuntas.

- 5 Los compuestos que se describen en el presente documento encuentran utilidad en el tratamiento de cánceres de mamíferos y especialmente cánceres humanos que incluyen, pero no se limitan a, tumores sólidos, cánceres gástricos, melanomas, glioblastomas, cáncer de ovarios, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cánceres de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cánceres de mama, cánceres de riñón, carcinomas de cuello uterino, metástasis de sitios tumorales primarios, cánceres de colon, enfermedades mieloproliferativas, enfermedades en las que la etiología o la progresión depende de la actividad de la quinasa c-MET, o de la actividad de las formas oncongénicas, formas de proteínas de fusión anómalas, y formas mutantes de la quinasa c-MET.

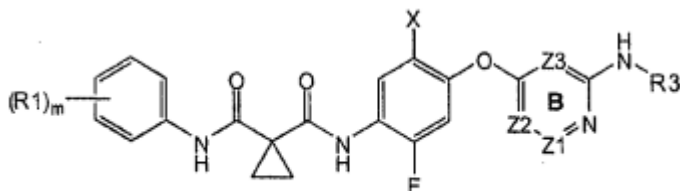
Específicamente, se desvelan compuestos de Fórmula I que encuentran utilidad en el tratamiento de enfermedades tal como se ha descrito anteriormente.



Fórmula I

- 15 En la Fórmula I, X y F se orientan de forma regioquímica con respecto el uno del otro en una orientación *para* mutua; X es halógeno o alquilo C₁-C₆; y R₃ es un resto que no es hidrógeno orientado de forma regioquímica en *orto* al nitrógeno del anillo B. Los compuestos que se describen en el presente documento presentan una potencia inesperada para la inhibición de la quinasa c-MET y/o un aumento inesperado en la inhibición selectiva de la quinasa c-MET con respecto a otras quinasas, particularmente en comparación con otros inhibidores de la quinasa c-MET pretendidos.

En un aspecto, se describen los compuestos de Fórmula I:



Fórmula I

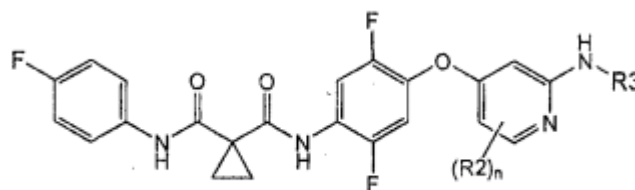
y sales, enantiómeros, estereoisómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos; en la que

- 25 X es halógeno;
Z₁ y Z₂ son CR₂;
Z₃ es CH;
cada R₁ es independiente e individualmente halógeno, H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₃-C₇ ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, o -CN;
- 30 cada R₂ es individual e independientemente H, halógeno, alquilo C₁-C₆, o ciano;
R₃ es -C(O)R₄, -C(O)-arilo C₆-C₁₀, -C(O)-heterociclilo C₄-C₆, o -C(O)-heteroarilo C₅-C₆, en la que
arilo es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo; y
con la condición de que cuando R₃ es -C(O)-heterociclilo C₄-C₆, el heterociclilo no tiene un punto de unión de N a -C(O);
- 35 R₄ es alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₈, -(CH₂)_p-CN, -(CH₂)_p-OR₆, -(CH₂)_p-NR₆(R₇), -(CH₂)_p-SO₂-alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_p-arilo C₆-C₁₀, -(CH₂)_p-heteroarilo C₅-C₆, o -(CH₂)_p-heterociclilo C₄-C₆, en la que
cada alquilo o alquileno está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C₁-C₆; y
arilo es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo;

cada R6 y R7 es individual e independientemente H, alquilo C₁-C₆, o alquilo C₃-C₈ ramificado;
 cada cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo está sustituido independientemente con - (R25)_m;
 cada R25 es individual e independientemente alquilo C₁-C₆, alquilo C₃-C₈ ramificado, halógeno, -(CH₂)_m-CN, -
 5 (CH₂)_m-OR6, -(CH₂)_m-NR6(R7), -(CH₂)_m-SO₂-alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_m-C(O)NR6(R7), -(CH₂)_m-C(O)-heterociclilo C₄-
 C₆, o -(CH₂)_m-heterociclilo C₄-C₆, en el que cada alquilo o alquilenos está opcionalmente sustituido con uno o dos
 alquilo C₁-C₆;
 cada m es individual e independientemente 0, 1, 2 o 3; y
 p es 1, 2 o 3.

En las realizaciones del compuesto de **Fórmula I**, Z1 y Z2 son CR2, y Z3 es CH.

10 En determinadas realizaciones, el compuesto es un compuesto de **Fórmula Ic**,



Fórmula Ic

o una sal, enantiómero, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y

en la que n es 0, 1 o 2, y
 R3 es -C(O)R4.

15 En otras realizaciones del compuesto de **Fórmula Ic**, R3 es -C(O)R4 y R4 es alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₈, -(CH₂)_p-CN, -(CH₂)_p-OR6, -(CH₂)_p-NR6(R7), -(CH₂)_p-SO₂-alquilo C₁-C₆, o -(CH₂)_p-heterociclilo C₄-C₆, y en la que cada alquilo o alquilenos está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C₁-C₆.

En algunas realizaciones del compuesto de **Fórmula Ic**, R3 es -C(O)R4 y R4 es alquilo C₁-C₇ o cicloalquilo C₃-C₈, y en la que cada alquilo, o alquilenos está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C₁-C₆.

20 En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en *N*-(4-(2-acetamidopiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(4-(2-acetamidopiridin-4-iloxi)-5-cloro-2-fluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(4-(2-acetamidopiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(4-(2-(dimetilamino)acetamido)piridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(4-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(2,5-difluoro-4-(2-propionamidopiridin-4-iloxi)fenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(2,5-difluoro-4-(2-(2-metoxiacetamido)piridin-4-iloxi)fenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(2,5-difluoro-4-(2-isobutiramidopiridin-4-iloxi)fenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(4-(2-(2-cianoacetamido)piridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(4-(2-(azetidina-3-carboxamido)piridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(4-(2-(ciclobutanocarboxamido)piridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, (R)-*N*-(2,5-difluoro-4-(2-(2-metoxipropanamido)piridin-4-iloxi)fenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, (R)-*N*-(2,5-difluoro-4-(2-(2-hidroxiopropanamido)piridin-4-iloxi)fenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(2,5-difluoro-4-(2-pivalamidopiridin-4-iloxi)fenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, (S)-*N*-(2,5-difluoro-4-(2-(2-metoxipropanamido)piridin-4-iloxi)fenil)-*N*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, acetato de (S)-1-((4-(2,5-difluoro-4-(1-((4-fluorofenil)carbamoil)ciclopropanocarboxamido)fenoxi)piridin-2-il)amino)-1-oxopropan-2-ilo, *N*-(2,5-difluoro-4-(2-(2-fluoro-2-metilpropanamido)piridin-4-iloxi)fenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida y sales farmacéuticamente aceptables, y tautómeros del mismo.

40 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en *N*-(4-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(2,5-difluoro-4-(2-propionamidopiridin-4-iloxi)fenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(4-(2-acetamidopiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-21 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende adicionalmente un aditivo seleccionado entre adyuvantes, excipientes, diluyentes, o estabilizantes.

Se desvela un procedimiento para tratar cáncer, tumores del estroma gastrointestinal, enfermedades hiperproliferativas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurodegenerativas, o enfermedades caracterizadas

por angiogénesis, tales como tumores sólidos, melanomas, glioblastomas, cáncer de ovarios, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cánceres de pulmón, cáncer de mama, cánceres de riñón, cánceres de hígado, carcinomas de cuello del útero, metástasis de sitios tumorales primarios, enfermedades mieloproliferativas, leucemia mielogénica crónica, leucemias, carcinoma papilar de tiroides, cáncer de pulmón de células no pequeñas, mesotelioma, síndrome hipereosinofílico, cánceres de colon, enfermedades oculares caracterizadas por hiperproliferación que conduce a la ceguera incluyendo retinopatías, retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, síndrome hipereosinofílico, artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, mastocitosis, o leucemia de mastocitos, comprendiendo el método administrar a un paciente con necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-21.

10 El compuesto se puede administrar por vía oral, por vía parenteral, por inhalación, o por vía subcutánea.

Los detalles de la invención se exponen en la descripción adjunta que sigue a continuación. Aunque en la práctica o en el ensayo de la presente invención se pueden usar procedimientos y materiales similares o equivalentes a los que se describen en el presente documento, a continuación se describen procedimientos y materiales ilustrativos. Otras características, objetos, y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones. En la memoria descriptiva en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular también incluyen explorar a menos que el contexto no indique claramente de otro modo. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado tal como normalmente lo entiende un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención.

Descripción detallada

20 En la presente divulgación, se hace referencia a diversas patentes, solicitudes de patentes y publicaciones.

Por conveniencia, determinados términos usados en la memoria descriptiva, ejemplos y reivindicaciones se recogen aquí. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente divulgación tienen los mismos significados tal como normalmente lo entiende un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente divulgación. La definición inicial proporcionada para un grupo o término proporcionado en la presente divulgación se aplica a ese grupo o término a lo largo de la presente divulgación individualmente o como parte de otro grupo, a menos que se indique de otro modo.

Los compuestos de la presente divulgación incluyen todos y cada uno de los posibles isómeros, estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, así como formas polimórficas cristalinas de los compuestos que se desvelan y todos y cada uno de los posibles isómeros, estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos. Por lo tanto, los términos "compuesto" y "compuestos" tal como se usan en la presente divulgación se refieren a los compuestos de la presente divulgación y a todos y cada uno de los posibles isómeros, estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos, y polimorfos cristalinos de los mismos.

Definiciones

El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un alquilo de cadena lineal, en el que la longitud de la cadena de alquilo se indica con un intervalo numérico. En las realizaciones a modo de ejemplo, "alquilo" se refiere a una cadena de alquilo tal como se ha definido anteriormente que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos (es decir, alquilo C₁-C₆). Ejemplos de un grupo alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, y hexilo.

La expresión "alquilo ramificado", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena de alquilo en la que existe un punto de ramificación en la cadena, y el número total de carbonos en la cadena se indica con un intervalo numérico. En las realizaciones a modo de ejemplo, "alquilo ramificado" se refiere a una cadena de alquilo tal como se ha definido anteriormente que contiene 3, 4, 5, 6, 7, o 8 carbonos (es decir, alquilo C₃-C₈ ramificado). Ejemplos de un grupo alquilo ramificado incluyen, pero no se limitan a, iso-propilo, iso-butilo, butilo *secundario*, y butilo *terciario*.

El término "alcoxi", tal como se usa en el presente documento, se refiere a -O- (alquilo), en el que "alquilo" es tal como se ha definido anteriormente.

La expresión "alcoxi ramificado", tal como se usa en el presente documento, se refiere a -O- (alquilo ramificado), en el que "alquilo ramificado" es tal como se ha definido anteriormente.

El término "alquilenio", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un resto alquilo interpuesto entre otros dos átomos. En las realizaciones a modo de ejemplo, "alquilenio" se refiere a un resto alquilo tal como se ha definido anteriormente que contiene 1, 2 o 3 carbonos. Ejemplos de un grupo alquilenio incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-, -CH₂CH₂- y -CH₂CH₂CH₂-. En las realizaciones a modo de ejemplo, los grupos alquilenio están ramificados.

El término "alquinilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena de carbono que contiene un triple enlace carbono-carbono. En las realizaciones a modo de ejemplo, "alquinilo" se refiere a una cadena de carbono tal como se ha descrito anteriormente que contiene 2 o 3 carbonos (*es decir*, alquinilo C₂-C₃). Ejemplos de un grupo alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etino y propino.

El término "arilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo cíclico, en el que el anillo se caracteriza por electrones π deslocalizados (aromaticidad) compartidos entre los miembros del anillo, y en el que el número de átomos en el anillo se indica con un intervalo numérico. En las realizaciones a modo de ejemplo, "arilo" se refiere a un hidrocarburo cíclico tal como se ha descrito anteriormente que contiene 6, 7, 8, 9, o 10 átomos en el anillo (*es decir*, arilo C₆-C₁₀). Ejemplos de un grupo arilo incluyen, pero no se limitan a, benceno, naftaleno, tetralino, indeno, e indano.

El término "cicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo de carbono saturado monocíclico, en el que el número de átomos en el anillo se indica con un intervalo numérico. En las realizaciones a modo de ejemplo, "cicloalquilo" se refiere a un anillo de carbono tal como se ha definido anteriormente que contiene 3, 4, 5, 6, 7, o 8 átomos en el anillo (*es decir*, cicloalquilo C₃-C₈). Ejemplos de un grupo cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo.

El término "halógeno", tal como se usa en el presente documento, se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

El término "heterociclo" o "heterociclilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo cíclico, en el que al menos uno de los átomos en el anillo es un O, N o S, en el que el número de átomos en el anillo se indica con un intervalo numérico. Los restos de heterociclilo tal como se definen en el presente documento tienen puntos de unión de C o N. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un átomo de N del anillo del heterociclilo es el átomo de unión a -C(O) para formar una amida, carbamato, o urea. En las realizaciones a modo de ejemplo, "heterociclilo" se refiere a un hidrocarburo cíclico tal como se ha descrito anteriormente que contiene 4, 5 o 6 átomos en el anillo (*es decir*, heterociclilo C₄-C₆). Ejemplos de un grupo heterociclo incluyen, pero no se limitan a, aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, tetrahidrofurano, pirano, tiopirano, tiomorfolina, tiomorfolina S-óxido, tiomorfolina S-dióxido, oxazolina, tetrahidrotiofeno, piperidina, tetrahidropirano, tiano, imidazolidina, oxazolidina, tiazolidina, dioxolano, ditiolano, piperazina, oxazina, ditiano, y dioxano.

El término "heteroarilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo cíclico, en el que al menos uno de los átomos en el anillo es un O, N o S, el anillo se caracteriza por electrones n deslocalizados (aromaticidad) compartidos entre los miembros del anillo, y en el que el número de átomos en el anillo se indica con un intervalo numérico. Los restos heteroarilo tal como se definen en el presente documento tienen puntos de unión de C o N. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un átomo de N del anillo del heteroarilo es el átomo de unión a -C(O) para formar una amida, carbamato, o urea. En las realizaciones a modo de ejemplo, "heteroarilo" se refiere a un hidrocarburo cíclico tal como se ha descrito anteriormente que contiene 5 o 6 átomos en el anillo (*es decir*, heteroarilo C₅-C₆). Ejemplos de un grupo heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, pirrol, furano, tieno, oxazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, pirazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, y triazina.

El término "sustituido" en conexión con un resto, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sustituyente adicional que se une al resto en cualquier posición aceptable sobre el resto. A menos que se indique de otro modo, los restos se pueden unir a través de un carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, o cualquier otro átomo aceptable.

El término "sales" tal como se usa en el presente documento incluye sales farmacéuticamente aceptables usadas normalmente para formar sales de metales alcalinos de ácidos libres y para formar sales de adición de bases libres. La naturaleza de la sal no es crítica, con la condición de que sea farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables adecuadas se pueden preparar a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Las sales farmacéuticas a modo de ejemplo se desvelan en Stahl, P.H., Wermuth, C.G., Eds. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use; Verlag Helvetica Chimica Acta/Wiley-VCH: Zurich, 2002, cuyos contenidos se incorporan por la presente por referencia en su totalidad. Los ejemplos no limitantes específicos de ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados incluyen, sin limitación, ácidos carboxílicos que contienen alifático, cicloalifático, aromático, arilalifático, y heterociclilo y ácidos sulfónicos, por ejemplo ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, esteárico, salicílico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, toluenosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, algénico, 3-hidroxibutírico, galactárico o galacturónico. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos que contienen ácido libre que se desvelan en el presente documento incluyen, sin limitación, sales metálicas y sales orgánicas. Las sales metálicas a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, sales de metales alcalinos apropiados (grupo Ia), sales de metales alcalinotérreos (grupo IIa), y otros metales fisiológicamente aceptables. Dichas sales se pueden fabricar a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc. Las sales orgánicas a modo de ejemplo se pueden fabricar a partir de sales de aminas primarias, aminas secundarias, aminas terciarias y amonio cuaternario, por ejemplo, trometamina, di-

etilamina, tetra-*N*-metilamonio, *N,N'*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina) y procaína.

El término "sales" tal como se usa en el presente documento incluye sales farmacéuticamente aceptables usadas normalmente para formar sales de metales alcalinos de ácidos libres y para formar sales de adición de bases libres. La naturaleza de las aves crítica, con la condición de que sea farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables adecuadas se pueden preparar a partir de un ácido inorgánico o a partir de un ácido orgánico. Ejemplos de dichos ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados se pueden seleccionar entre ácidos carboxílicos que contienen alifático, cicloalifático, aromático, arilalifático, y heterocíclico y ácido sulfónicos, por ejemplo ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, esteárico, salicílico, *p*-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, toluenosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, algénico, 3-hidroxibutírico, galactárico y galacturónico. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos que contienen ácido libre que se desvelan en el presente documento incluyen sales metálicas y sales orgánicas. Las sales metálicas a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, sales de metales alcalinos apropiadas (grupo Ia), sales de metales alcalinotérreos (grupo IIa), y otros metales fisiológicamente aceptables. Dichas sales se pueden fabricar a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc. Las sales orgánicas a modo de ejemplo se pueden fabricar a partir de sales de aminas primarias, aminas secundarias, aminas terciarias y amonio cuaternario, por ejemplo, trometamina, dietilamina, tetra-*N*-metilamonio, *N,N'*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina) y procaína.

Los términos "administrar", "que se administra" o "administración" tal como se usan en el presente documento se refieren administrar directamente un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o una composición a un sujeto.

El término "vehículo" tal como se usa en el presente documento incluye vehículos, excipientes, y diluyentes, que significan un material, composición o vehículo, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación implicado en llevar o transportar un agente farmacéutico de un órgano, o porción del organismo, a otro órgano o porción del organismo.

El término "trastorno" se usa en la presente divulgación para significar, y se usa indistintamente con, los términos enfermedad, afección, o dolencia, a menos que se indique de otro modo.

Las expresiones "cantidad eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" se usan indistintamente en la presente divulgación y se refieren a una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto, es capaz de reducir un síntoma de un trastorno en un sujeto. La cantidad real que comprende la "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo de un número de condiciones que incluyen, pero no se limitan a, el trastorno en particular que se está tratando, la gravedad del trastorno, la talla y la salud del paciente, y la vía de administración. Un médico experto puede determinar fácilmente la cantidad apropiada usando procedimientos conocidos en las técnicas médicas.

Los términos "aislado" y "purificado" tal como se usa en el presente documento se refieren a un componente separado de otros componentes de una mezcla de reacción o de una fuente natural. En determinadas realizaciones, el aislado contiene al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 55 %, al menos aproximadamente un 60 %, al menos aproximadamente un 65 %, al menos aproximadamente un 70 %, al menos aproximadamente un 75 %, al menos aproximadamente un 80 %, al menos aproximadamente un 85 %, al menos aproximadamente un 90 %, al menos aproximadamente un 95 %, o al menos aproximadamente un 98 % del compuesto o de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto en peso del aislado.

La expresión "farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a los compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico con fundamento, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, de acuerdo con una relación razonable de beneficio/riesgo.

Tal como se usa en la presente divulgación, el término "sujeto" incluye, sin limitación, un ser humano o un animal. Los animales a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, mamíferos tales como ratón, rata, cobaya, perro, gato, caballo, vaca, cerdo, mono, chimpancé, babuino, o mono rhesus.

El término "tratar" tal como se usa en el presente documento con respecto al sujeto, se refiere a mejorar al menos un síntoma del trastorno del sujeto. El tratamiento puede ser curar, mejorar, o al menos aliviar parcialmente el trastorno.

El término "hidrato", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que se desvela en el presente documento que se asocia con agua en la forma molecular, es decir, en el que el enlace H-OH no está dividido, y se puede representar, por ejemplo, con la fórmula $R \cdot H_2O$, en la que R es un compuesto que se desvela en el presente documento. Un compuesto dado puede formar más de un hidrato que incluye, por ejemplo,

monohidratos ($R \cdot H_2O$), dihidratos ($R \cdot 2H_2O$), trihidratos ($R \cdot 3H_2O$), y similares.

El término "solvato", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que se desvela en el presente documento que se asocia con disolvente en la forma molecular, es decir, en el que el disolvente se une de forma coordinada, y se puede representar, por ejemplo, con la fórmula $R \cdot (\text{disolvente})$, en la que R es un compuesto que se desvela en el presente documento. Un compuesto dado puede formar más de un solvato que incluye, por ejemplo, monosolvatos ($R \cdot (\text{disolvente})$) o polisolvatos ($R \cdot n(\text{disolvente})$) en el que n es un número entero mayor que 1 que incluye, por ejemplo, disolvatos ($R \cdot 2(\text{disolvente})$), trisolvatos ($R \cdot 3(\text{disolvente})$), y similares, o hemisolvatos, tales como, por ejemplo, $R \cdot n/2(\text{disolvente})$, $R \cdot n/3(\text{disolvente})$, $R \cdot n/4(\text{disolvente})$ y similares, en los que n es un número entero. En el presente documento, los disolventes incluyen disolventes mixtos, por ejemplo, metanol/agua, y como tal, los solvatos pueden incorporar uno o más disolventes dentro del solvato.

La expresión "hidrato ácido", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un complejo que se puede formar a través de la asociación de un compuesto que tiene uno o más restos básicos con al menos un compuesto que tiene uno o más restos ácidos o a través de la asociación de un compuesto que tiene uno o más restos ácidos con al menos un compuesto que tiene uno o más restos básicos, estando dicho complejo asociado adicionalmente con moléculas de agua con el fin de formar un hidrato, en el que dicho hidrato es tal como se ha definido anteriormente y R representa el complejo que se ha descrito anteriormente en el presente documento.

Las definiciones estructurales, químicas y estereoquímicas se toman ampliamente de las recomendaciones de la IUPAC, y más específicamente del Glosario que Términos usados en Química Orgánica Física (Recomendaciones de la IUPAC de 1994) tal como se resume por Müller, P. Pure Appl. Chem. 1994, 66, páginas 1077-1184 y Terminología Básica de Estereoquímica (Recomendaciones de la IUPAC de 1996) tal como se resume en Moss, G.P. Pure Appl. Chem. 1996, 68, páginas 2193-2222.

Los atropisómeros se defienden como una subclase de confórmers que se pueden aislar como especies químicas separadas y que surgen de la rotación restringida alrededor de un enlace sencillo.

Los regioisómeros o isómeros estructurales se definen como isómeros que implican a los mismos átomos en diferentes posiciones.

Los enantiómeros se definen como uno de un par de entidades moleculares que son imágenes especulares entre sí y no son superponibles.

Los diastereómeros o diaestereoisómeros se definen como estereoisómeros distintos de los enantiómeros. Los diastereómeros o diaestereoisómeros son estereoisómeros no relacionados como imágenes especulares. Los diaestereoisómeros se caracterizan por diferencias en las propiedades físicas, y por algunas diferencias en el comportamiento químico hacia reactivos no quirales así como quirales.

El término "tautómero", tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos producidos por el fenómeno en el que un protón de un átomo de una molécula se intercambia por otro átomo. Véase March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures, 4ª Ed., John Wiley e Hijos, páginas 69-74 (1992). La tautomería se define como isomería de la forma general



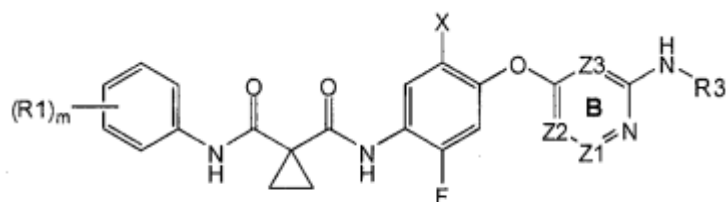
en la que los isómeros (denominados tautómeros) se pueden interconvertir fácilmente; los átomos que conectan los grupos X, Y y Z son por lo general cualquiera de C, H, O, o S, y G es un grupo que se convierte en un electrófilo o nucleófilo durante la isomerización. El caso más común, cuando el electrófilo es H^+ , también se conoce como "prototropía". Los tautómeros se definen como isómeros que surgen de la tautomería, independiente de si los isómeros se pueden aislar.

Para nombrar las estructuras se usó la versión 8.0 o 10 de ChemDraw, (CambridgeSoft Corporation, Cambridge, MA).

Las siguientes abreviaturas se usan en la presente divulgación y tienen las siguientes definiciones: ADP es adenosín difosfato, ATP es adenosín trifosfato, dba es dibencilidenoacetona, DIEA es *N,N*-diisopropiletilamina, DMA es *N,N*-dimetilacetamida, DMF es *N,N*-dimetilformamida, DMSO es dimetilsulfóxido, DTT es ditiotreitól, EGTA es ácido etilén glicol tetraacético, ESI es ionización por electrospray, GST es glutatión S-transferasa, "h" es hora u horas, HATU es Hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, HEPES es ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico, HPLC es cromatografía líquida de alta presión (o rendimiento), Cl_{50} es la concentración inhibitoria máxima media, MS espectrometría de masas, min es minutos, NADH es nicotinamida adenina dinucleótido, RMN es resonancia magnética nuclear, PBS es solución salina tamponada con fosfato, TA es temperatura ambiente, THF es tetrahidrofurano, Tris es tris(hidroximetil)aminometano, y xantphos es 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno.

Compuestos

En un aspecto, se describen compuestos de **Fórmula I**:



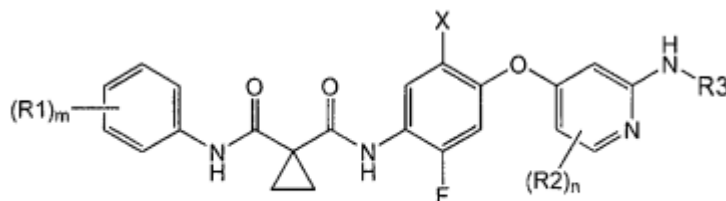
Fórmula I

y sales, hidratos, solvatos, enantiómeros, estereoisómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos; en la que

- 5 X, B, Z1, Z2, Z3, R1, R2, R3, R4, R6, R7, R25, m, n y p son tal como se han definido anteriormente para la **Fórmula I**; y cada heterociclilo y heteroarilo individual e independientemente tiene un punto de unión de C o N.

En algunas realizaciones, un átomo de N del anillo del heterociclilo es el átomo de unión a -C(O) para formar una amida, carbamato, o urea. En otras realizaciones, un átomo de N del anillo del heteroarilo es el átomo de unión a -C(O) para formar una amida, carbamato, o urea.

- 10 En algunas realizaciones, los compuestos de **Fórmula I** son compuestos de **Fórmula Ib**:

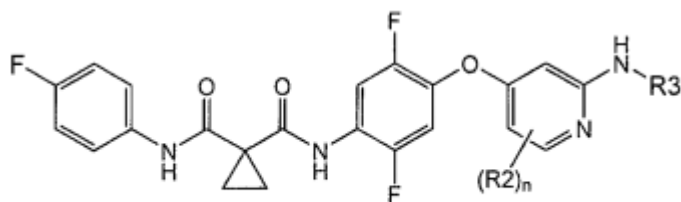


Fórmula Ib

y sales, hidratos, solvatos, enantiómeros, estereoisómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos; en la que

- 15 X, R1, R2, R3, R4, R6, R7, R25, m, n y p son tal como se han definido anteriormente para la **Fórmula I**; y n es 0, 1 o 2;

En algunas realizaciones, los compuestos de **Fórmula I** son compuestos de **Fórmula Ic**:



Fórmula Ic

y sales, hidratos, solvatos, enantiómeros, estereoisómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos;

- 20 en la que
R2, R3, R4, R6, R7, R25, m, n, y p son tal como se han definido anteriormente para la **Fórmula Ib**,
en la que
R2, R3, R4, R6, R7, R25, m, n y p son tal como se han definido anteriormente para la **Fórmula I**.

Las siguientes realizaciones son descriptivas de la **Fórmula I**, **Fórmula Ib**.

- 25 En algunas realizaciones, X es halógeno. En otras realizaciones, X es F o Cl. En otras realizaciones, X es F.

En algunas realizaciones, cada R1 es individual e independientemente halógeno. En otras realizaciones, cada R1 es individual e independientemente F o C1. En otras realizaciones, cada R1 es F.

En algunas realizaciones, m es 1 y R1 es halógeno. En otras realizaciones, m es 1 y R1 es F o C1. En otras realizaciones, m es 1 y R1 es F.

- 5 En algunas realizaciones, X y cada R1 son individual e independientemente halógeno. En otras realizaciones, X y cada R1 es individual e independientemente F o C1. En otras realizaciones, X y cada R1 es F.

En algunas realizaciones, m es 1 y X y cada R1 es individual e independientemente halógeno. En otras realizaciones, m es 1 y X y cada R1 es individual e independientemente F o C1. En otras realizaciones m es 1 y X y cada R1 es F.

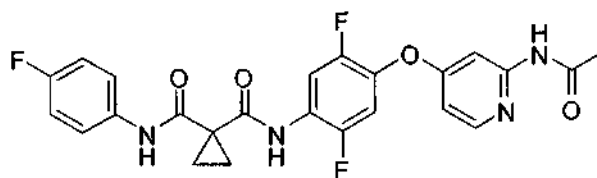
- 10 Las siguientes realizaciones son descriptivas de la Fórmula I, Fórmula Ib, Fórmula Ic, Fórmula Ie, Fórmula If, Fórmula Ih, Fórmula Ij, Fórmula II, y Fórmula Im.

En algunas realizaciones, R3 es -C(O)R4 y R4 es alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₈, -(CH₂)_p-CN, -(CH₂)_p-OR6, -(CH₂)_p-NR6(R7), o -(CH₂)_p-heterociclilo C₄-C₆, en el que cada alquilo o alquileo está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C₁-C₆. Además, en otras realizaciones, un alquilo o alquileo está sustituido con un alquilo C₁-C₆.

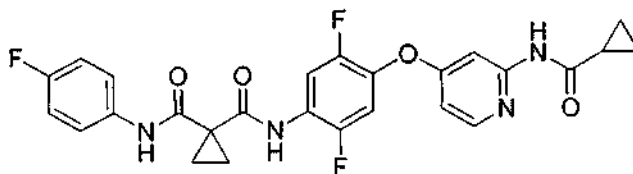
- 15 Además, en otras realizaciones, un alquilo o alquileo está sustituido con un alquilo C₁.

En algunas realizaciones, R3 es -C(O)-arilo C₆-C₁₀, -C(O)-heterociclilo C₄-C₆, o -C(O)-heteroarilo C₅-C₆.

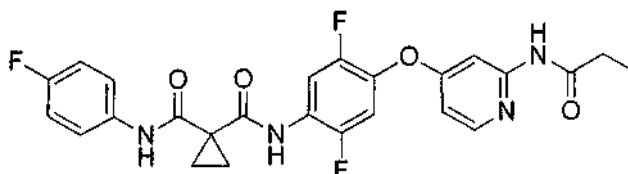
En realizaciones ilustrativas, dos compuestos que se desvelan en el presente documento son tal como se establece a continuación.



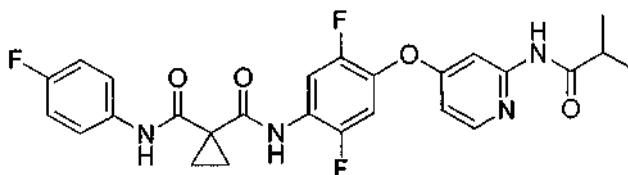
Ic-1



Ic-2



Ic-3



Ic-4

Utilidad

Los compuestos que se describen en el presente documento encuentran utilidad en el tratamiento de cánceres en mamíferos y especialmente cánceres en seres humanos que incluyen, pero no se limitan a, tumores sólidos, cánceres gástricos, melanomas, glioblastomas, cáncer de ovarios, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cánceres de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama, cánceres de riñón, carcinomas de cuello del útero, metástasis de sitios tumorales primarios, cánceres de colon, enfermedades mieloproliferativas, enfermedades en las que la etiología por la progresión depende de la actividad de la quinasa c-MET, o de la actividad de formas oncongénicas, formas de proteínas de fusión anómalas, y formas mutantes de la quinasa c-MET.

Administración de los Compuestos

En algunas realizaciones, el compuesto se administra mediante un procedimiento seleccionado entre el grupo que consiste en oral, parenteral, inhalación, y subcutáneo.

Procedimientos de Tratamiento

Los procedimientos que se desvelan también incluyen el tratamiento de individuos que padecen una afección seleccionada entre el grupo que consiste en cáncer, enfermedades hiperproliferativas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurodegenerativas o enfermedades caracterizadas por angiogénesis. Estos procedimientos comprenden administrada dichos individuos compuestos que se desvelan en el presente documento, y especialmente los que aparecen en la sección 1, incluyendo dichas enfermedades, pero no limitadas a, tumores sólidos, melanomas malignos, glioblastomas, cáncer de ovarios, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cánceres de pulmón, cáncer de mama, cánceres de riñón, cánceres de hígado, carcinomas de cuello del útero, metástasis de sitios tumorales primarios, enfermedades mieloproliferativas, leucemia mielogénica crónica, leucemias, carcinoma papilar de tiroides, cáncer de pulmón de células no pequeñas, mesotelioma, síndrome hipereosinofílico, tumores del estroma gastrointestinal, cánceres de colon, enfermedades oculares caracterizadas por hiperproliferación que conduce a la ceguera incluyendo diversas retinopatías, retinopatía diabética y degeneración macular relacionada con la edad y síndrome hipereosinofílico, artritis reumatoide, asma, trastorno por enfermedad pulmonar obstructiva crónica, mastocitosis, leucemia de mastocitos, una enfermedad causada por la quinasa c-MET, formas oncongénicas de las mismas, proteínas de fusión anómalas de las mismas y polimorfos de las mismas. El procedimiento de administración no es crítico, y puede ser del grupo que consiste en oral, parenteral, inhalación, y subcutáneo.

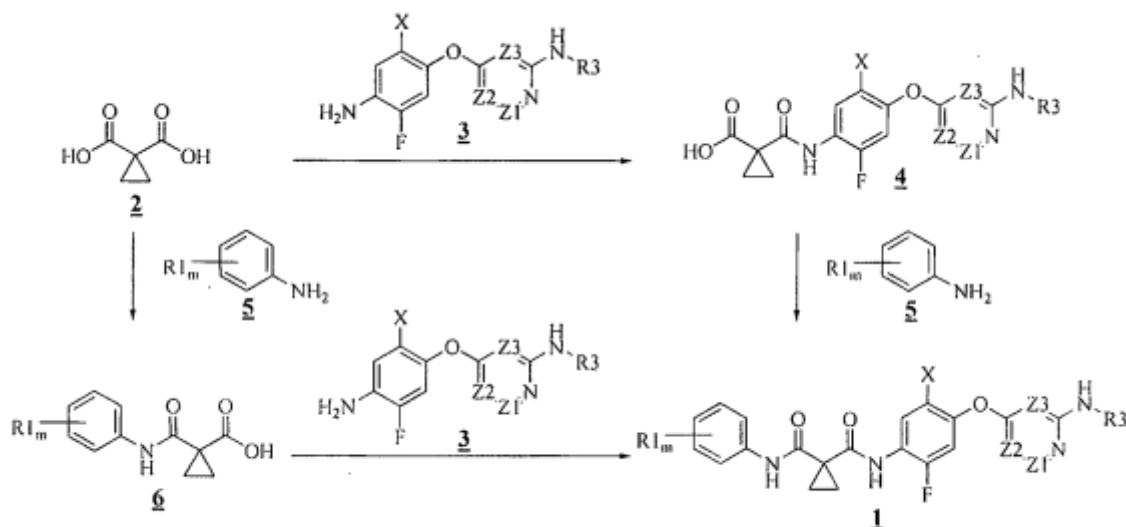
Preparaciones Farmacéuticas

Los compuestos que se desvelan en el presente documento pueden formar una parte de una composición farmacéutica mediante la combinación de uno o más de dichos compuestos con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Además, las composiciones pueden incluir un aditivo seleccionado entre el grupo que consiste en adyuvantes, excipientes, diluyentes, y estabilizantes.

Procedimientos de Fabricación

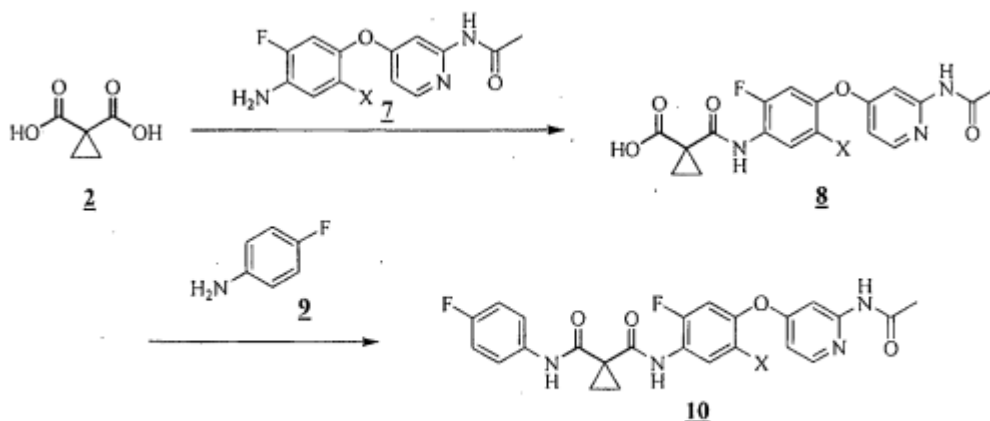
Los compuestos de la invención están disponibles para los procedimientos generales de síntesis que se ilustran en los Esquemas que siguen a continuación en los ejemplos que se adjuntan.

Los compuestos 1 de la invención se unen de una forma por etapas tal como se ilustra en el **Esquema 1**. Comenzando con el ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico 2, la química de acoplamiento de péptidos convencional familiar para los expertos en la materia se usa en la formación de un nuevo enlace amida con la amina 3 para producir el compuesto intermedio 4. Como alternativa, se reconoce que en este caso y en otros que siguen, un resto de ácido carboxílico, tal como el que se encuentra en 2, se enmascara como un éster o se activa como un haluro de ácido, anhídrido, anhídrido mixto, o como un éster activado. En el caso de derivados de ácidos activados, se debería entender que estos compuestos se aíslan opcionalmente como compuestos intermedios separados antes de su unión con las aminas 3 para formar 4. El acoplamiento posterior de 4 con la anilina 5, en condiciones de acoplamiento de péptidos o a través de un compuesto intermedio ácido, produce compuestos de la fórmula deseada 1. Usando estrategias similares, el ácido carboxílico 2 también se acopla, en algunas realizaciones, primero con la anilina 5 para producir el compuesto intermedio 6, que a su vez se acopla con 3 para producir el compuesto deseado 1.



Esquema 1

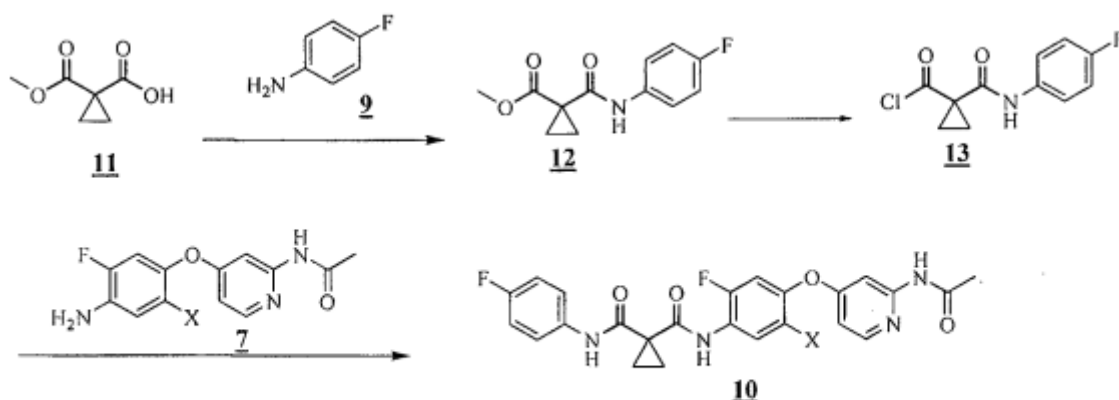
Los ejemplos no limitantes de las estrategias que se han descrito en el Esquema 1 se ilustran a continuación. El Esquema 2 ilustra la preparación del compuesto 10, un ejemplo de fórmula general 1 (en la que R1 es F, Z1, Z2, y Z3 son CH y R3 es -C(O)CH₃) mediante la secuencia general de 2→4→1 (Esquema 1). Por lo tanto, tal como se indica a continuación, la unión del ácido 1,1-ciclopropano bis-carboxílico 2 con la amina 7 (un ejemplo de la amina general 3) proporciona la amida/ácido 8, un ejemplo el compuesto intermedio general 4. Las condiciones para la transformación incluyen la activación in situ del bis-ácido 2 por tratamiento con cloruro de tionilo en presencia de una base terciaria, tal como trietilamina, seguido de reacción con la amina 7. La reacción adicional de 8 con la amina 9 (un ejemplo el compuesto intermedio general 5) en presencia de un agente de acoplamiento a péptidos proporciona la bis-amida 10. Los agentes de acoplamiento para la transformación posterior incluyen TBTU (tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio), EDC (clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida) y BOP-Cl (cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfonio).



Esquema 2

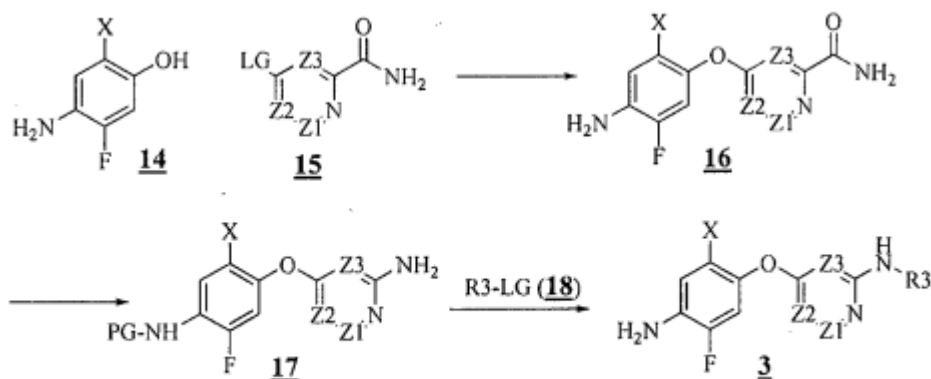
Un ejemplo de una ruta alternativa hacia 10, un ejemplo de fórmula general 1, se muestra en el Esquema 3. En este caso, la preparación comienza con 11, en la que un resto de ácido carboxílico del ácido dicarboxílico 2 se protege como un éster de metilo.

Usando las condiciones que se han descrito anteriormente (Esquema 1), el ácido 11 y la anilina 9 se acoplan para producir el éster de metilo 12. La saponificación del éster 12 usando condiciones convencionales (por ejemplo, LiOH acuoso), seguido de tratamiento con cloruro de tionilo, produce el cloruro de ácido intermedio activado 13. El cloruro del ácido 13 reacciona rápidamente con la amina 7 en presencia de una base tal como trietilamina o base de Hunig para producir el ejemplo 10.



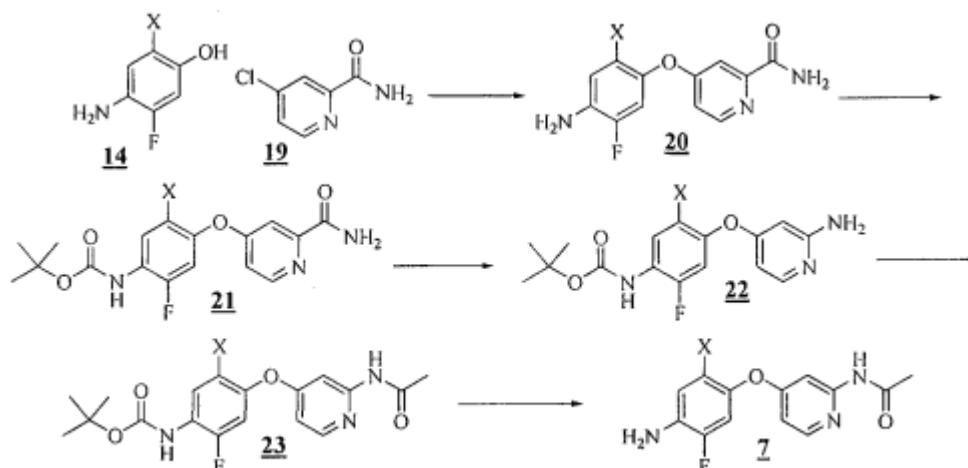
Esquema 3

Las aminas de fórmula general 3 que son útiles para la invención se preparan con procedimientos convencionales familiares para los expertos en la materia. Se muestran varios ejemplos no limitantes en los siguientes esquemas. Una mezcla de fenol 14 y benzamida 15, en la que LG es un grupo saliente tal como un haluro o un sulfonato, se acoplan en presencia de una base tal como *tert*-butóxido potásico y un disolvente aprótico polar a temperaturas elevadas (por ejemplo, 100 °C) para producir 16 (**Esquema 4**). La protección de la anilina NH₂ de 16 con el grupo protector apropiado (PG) familiar para un experto en la materia, tal como un grupo *tert*-butoxicarbonilo (BOC), seguido de sometimiento a condiciones de transposición de Hofmann da como resultado la formación de 17. La acilación de 17 con R3-LG 18, seguido de retirada del grupo protector produce la amina 3. En un ejemplo, el reactivo R3-LG (18) es un ácido carboxílico (en el que LG es OH) que se acopla con el resto amino de 17 usando agentes de acoplamiento de péptidos convencionales, tal como se ha descrito anteriormente. Como alternativa, el reactivo R3-LG (18) es un derivado de ácido carboxílico activado, tal como un haluro de ácido (en el que LG es halo) que experimenta reacción con la amina 17 para proporcionar 3.



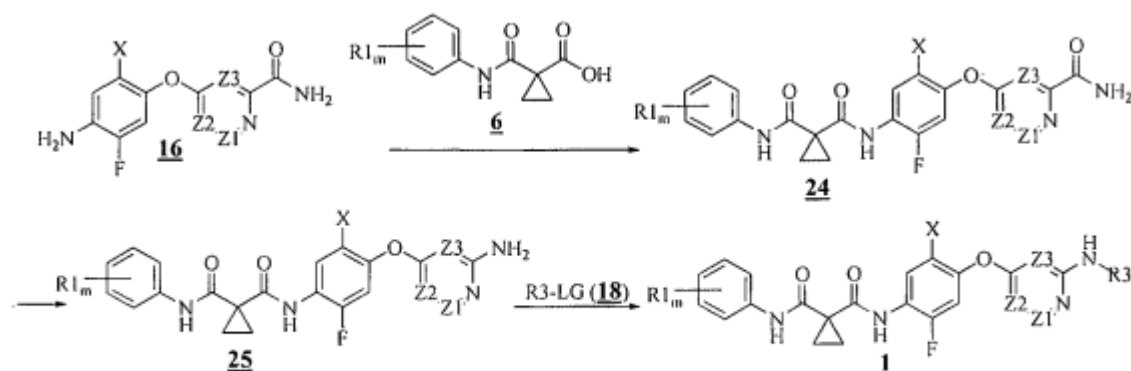
Esquema 4

Un ejemplo limitante de esta ruta de síntesis se muestra en el **Esquema 5**. Por lo tanto, el acoplamiento del fenol 14 con 4-cloropicolinamida 19 (un ejemplo del compuesto intermedio 15, véase el **Esquema 4**) en el que Z1, Z2, y Z3 son CH, y LG es Cl) se efectúa por calentamiento en presencia de una base para producir 20. La protección del resto anilina de 20 con un grupo BOC usando condiciones familiares para un experto en la materia proporciona 21. La amida 21 a su vez experimenta una transposición de Hofmann para producir la aminopiridina 22. Las condiciones para la transposición de Hofmann incluyen bromo en KOH acuoso o la adición de oxidantes tales como tetraacetato de plomo o reactivos de yodo polivalentes tales como bis(trifluoroacetil)yodobenceno en piridina. La acilación posterior de 22 con cloruro de acetilo (un ejemplo de R3-LG en el que LG es cloro) en una solución de piridina produce 23. La retirada del grupo protector BOC en una solución de HCl proporciona la amina 7, un ejemplo de amina 3 en el que Z1, Z2, y Z3 son CH y R3 es -C(O)CH₃.



Esquema 5

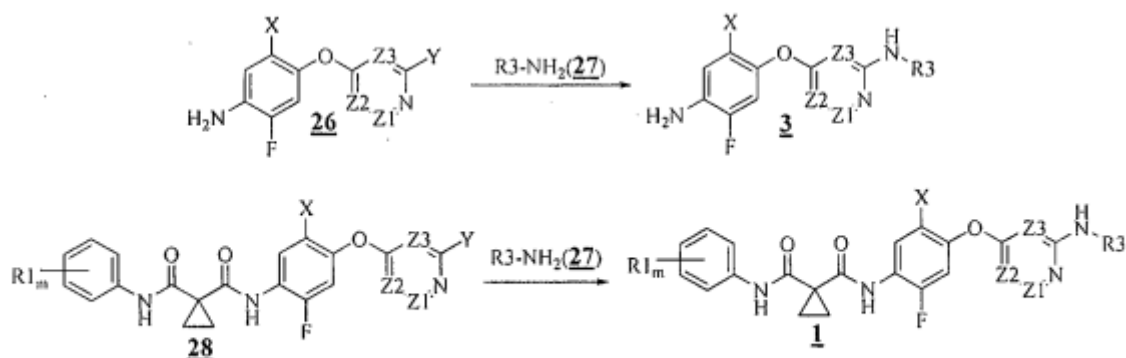
5 Como alternativa, una versión modificada de la ruta ilustrada en el **Esquema 4** se muestra en el **Esquema 6**. La síntesis de 16, véase *anteriormente*, va seguida de su unión con el ácido carboxílico 6 para producir 24 usando química de acoplamiento de péptidos o un análogo de ácido activado de 6. El sometimiento de 24 a condiciones de transposición de Hofmann produce 25, que a continuación se acila con el ácido activado 18 para producir compuestos de fórmula 1.



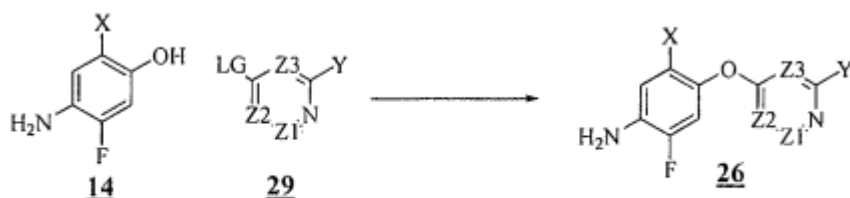
Esquema 6

10 Las aminas de fórmula general 3 también se consiguen a través de 26 en la que Y es un grupo saliente habitual en reacciones de acoplamiento mediadas por metales de transición (por ejemplo, cloruro, bromuro, o triflato) (Esquema 7). El tratamiento de 26 y la amida 27 en un disolvente aprótico, por ejemplo 1,4-dioxano, con una cantidad catalítica de Pd(OAc)₂ o Pd₂(dba)₃ y xantphos en presencia de carbonato de cesio a temperaturas elevadas entre 45 °C y 110 °C produce el compuesto intermedio 3 (véase Buchwald, et. al. Org. Lett. (2000), 2 (8): 1101). De forma análoga, el compuesto intermedio 28 se acopla a partir de 26 y 6 usando procedimientos que se describen en el **Esquema 3** y posteriormente se hace reaccionar con 27 usando paladio catalítico y xantphos (véase *anteriormente*) para producir los compuestos de fórmula 1.

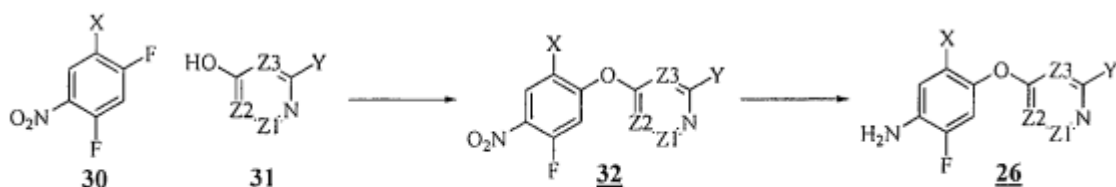
15

**Esquema 7**

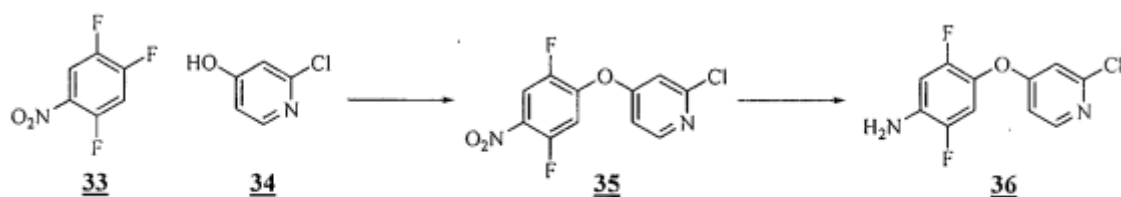
La amina **26** se sintetiza en una diversidad de formas, que incluyen las que se muestran a continuación en los siguientes ejemplos no limitantes. Tal como se representa en el Esquema 8, el amino-fenol **14** y **29** (en el que LG es un grupo saliente en una reacción de sustitución nucleófila, tal como un haluro o un sulfonato) se acopla después de la adición de una base tal como *tert*-butóxido potásico en una solución de DMA a temperaturas elevadas de 80 °C a 100 °C.

**Esquema 8**

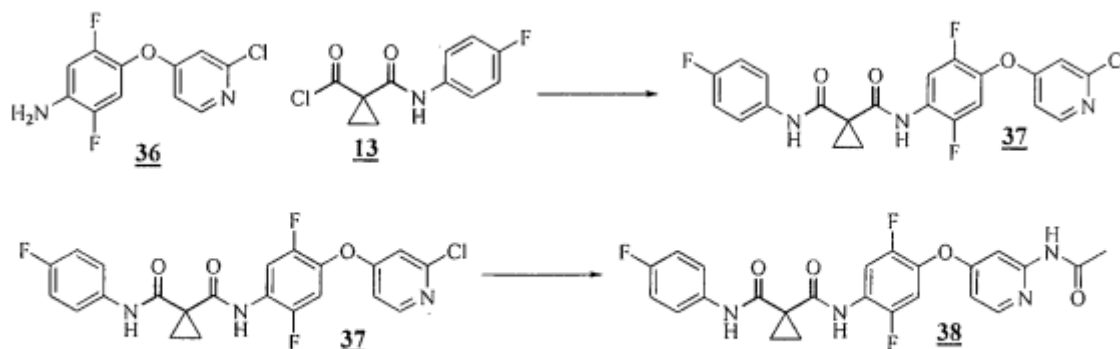
La amina general **26** también se consigue a través del compuesto intermedio 1-fluoro-4-nitrobenceno **30** (Esquema 9). El acoplamiento de **30** con **31** evoluciona a temperaturas que varían de 0 °C a 80 °C en presencia de una base, por ejemplo hidruro sódico. El compuesto intermedio nitro resultante **32** se reduce a continuación usando una diversidad de procedimientos familiares para un experto en la materia para producir la amina **26**.

**Esquema 9**

Un ejemplo no limitante del **Esquema 9** es tal como se ilustra continuación para la síntesis de **36**, un ejemplo específico de **26** en el que X es F, Y es Cl, y Z1, Z2, y Z3 son CH (**Esquema 10**). La adición de 1,2,4-trifluoro-5-nitrobenceno (**33**) a una solución de 2-cloropiridin-4-ol (**34**) e hidruro sódico en DMF a 0 °C produce el compuesto intermedio nitro **35**. El resto nitro de **35** se reduce posteriormente a TA en presencia de cinc en polvo y cloruro de amonio en solución de metanol y THF para producir la amina **36**.

**Esquema 10**

Un ejemplo no limitante del **Esquema 7** se ilustra en el **Esquema 11**, comenzando con el compuesto intermedio **36**, preparado en el **Esquema 10**. Por lo tanto, **36** reacciona rápidamente con el cloruro de ácido **13** (véase el Esquema 3) en presencia de trietilamina para producir la cloro-piridina **37**. A continuación, la cloro-piridina **37** se convierte en **38**, un ejemplo específico de **1** en el que R1 es F, X es F, Z1, Z2, y Z3 son CH y R3 es -C(O)CH₃, después de tratamiento con acetamida (un ejemplo de R3-NH₂ **27** en el que R3 es acetilo) y carbonato de cesio en presencia de una cantidad catalítica de acetato de paladio y xantphos.



Esquema 11

Usando los procedimientos de síntesis y los procedimientos que se describen en el presente documento y los procedimientos conocidos por los expertos en la materia, se fabricaron los siguientes compuestos:

- 10 *N*-(4-(2-(acetamidopiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(4-(2-(acetamidopiridin-4-iloxi)-5-cloro-2-fluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(4-(2-(acetamidopiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(4-(2-(dimetilamino)acetamido)piridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(4-(2-(2-(acetamidopiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(4-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(2,5-difluoro-4-(2-(2-metoxiacetamido)piridin-4-iloxi)fenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(2,5-difluoro-4-(2-(2-isobutiramidopiridin-4-iloxi)fenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(4-(2-(cianoacetamido)piridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(4-(2-(azetidina-3-carboxamido)piridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(4-(2-(ciclobutanocarboxamido)piridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, (R)-*N*-(2,5-difluoro-4-((2-(2-metoxipropanamido)piridin-4-iloxi)fenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, (R)-*N*-(2,5-difluoro-4-((2-(2-hidroxipropanamido)piridin-4-iloxi)fenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(2,5-difluoro-4-((2-(pivalamidopiridin-4-iloxi)fenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, (S)-*N*-(2,5-difluoro-4-((2-(2-metoxipropanamido)piridin-4-iloxi)fenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, acetato de (S)-1-((4-(2,5-difluoro-4-(1-(4-fluorofenil)carbamoil)ciclopropanocarboxamido)fenoxi)piridin-2-il)amino)-1-oxo-propan-2-ilo, y *N*-(2,5-difluoro-4-((2-(2-fluoro-2-metilpropanamido)piridin-4-iloxi)fenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida.

Ejemplos

- 30 Los ejemplos, que no entran dentro del alcance de las reivindicaciones, son solamente con fines ilustrativos.

Además, la divulgación se ilustra con los siguientes ejemplos, que no se deben interpretar como limitantes de la presente divulgación en alcance a los procedimientos específicos que se describen en el presente documento. Se debe observar que los ejemplos se proporcionan para ilustrar determinadas realizaciones y que por lo tanto no se pretende ninguna limitación al alcance de la divulgación. Además, se debe entender que se puede recurrir a otras diversas realizaciones, modificaciones, y equivalentes de las mismas que se pueden sugerir por sí mismas a los expertos en la materia sin apartarse del espíritu de la presente divulgación y/o alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo A1: Hidruro sódico (60 % en peso en aceite mineral) (3,08 g, 77 mmol) se puso en un matraz de fondo redondo de 500 ml lavado abundantemente con argón. Se añadió DMF (140 ml) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. A continuación se añadió lentamente 2-cloro-4-hidroxipiridina (7,68 g, 59,3 mmol) durante 45 minutos. Después de finalizar la adición de la hidroxipiridina, se añadió 2,4,5-trifluoronitrobenceno (10,5 g, 59,3 mmol) en forma de una solución en DMF (29 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar la mayor parte de la DMF en la mezcla, y a continuación se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y cloruro de litio acuoso al 10 % (150 ml). Se formó un precipitado que se retiró por filtración por succión y a continuación se separaron las fases. La fase orgánica se lavó

con cloruro de litio acuoso al 10 % adicional (2 x 150 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (150 ml) y salmuera (150 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para producir un sólido de color rojo oscuro que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo de un 10 a un 30 %/hexano) para dar 2-cloro-4-(2,5-difluoro-4-nitrofenoxi)piridina (13,56 g, rendimiento de un 80 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,45 (dd, 1 H), 8,39 (d, 1 H), 7,87 (dd, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,24 (dd, 1 H); MS (ESI) m/z: 287,0 (M+H⁺).

2-Cloro-4-(2,5-difluoro-4-nitrofenoxi)piridina (13,06 g, 45,6 mmol) se disolvió en metanol (228 ml) y THF (228 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió cloruro de amonio (24,37 g, 456 mmol), seguido de cinc en polvo (29,8 g, 456 mmol), y la mezcla se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos. Después de 30 minutos, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de un periodo de agitación adicional de una hora, la mezcla se filtró a través de Celite[®], que se lavó bien con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua adicional (50 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró para dar 4-(2-cloropiridin-4-iloxi)-2,5-difluorobencenamina (11,60 g, rendimiento de un 99 %) en forma de un sólido de color marrón claro. MS (ESI) m/z: 257,0 (M+H⁺).

Ejemplo A2: 2-Cloro-4-hidroxipiridina (0,319 g, 2,460 mmol) se disolvió en DMF (10 ml) en atmósfera de argón y se enfrió a -15 °C. Se añadió lentamente hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral) (0,148 g, 3,69 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A continuación se añadió 5-cloro-2,4-difluoronitrobenzoceno (0,5 g, 2,58 mmol) todo de una vez en forma de una solución en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante 1 hora y a continuación se añadió 5-cloro-2,4-difluoronitrobenzoceno adicional (0,075 g). La mezcla se agitó a -15 °C durante un periodo adicional de 15 horas y a continuación se calentó a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con cloruro de litio acuoso al 10 % (3 x 75 ml) y salmuera (75 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para producir un aceite de color naranja, que a continuación se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo de un 0 a un 30 %/hexano) para dar 2-cloro-4-(2-cloro-5-fluoro-4-nitrofenoxi)piridina (0,64 g, rendimiento de un 86 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,57 (dd, 1 H), 8,36 (dd, 1 H), 7,87 (dd, 1 H), 7,32 (dd, 1 H), 7,19 (m, 1 H); MS (ESI) m/z: 303,0 (M+H⁺).

2-Cloro-4-(2-cloro-5-fluoro-4-nitrofenoxi)piridina (0,64 g, 2,112 mmol) se disolvió en metanol (50 ml) y THF (50,0 ml). Se añadió cloruro de amonio (1,130 g, 21,12 mmol), seguido de cinc en polvo (1,381 g, 21,12 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se filtró a continuación a través de Celite[®] y se evaporó para producir un sólido de color marrón, que a continuación se repartió entre una mezcla de acetato de etilo y THF a 4:1 (150 ml) y agua (75 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó para producir 5-cloro-4-(2-cloropiridin-4-iloxi)-2-fluorobenzenamina (0,505 g, rendimiento de un 88 %) en forma de un aceite espeso de color marrón. MS (ESI) m/z: 273,0 (M+H⁺).

Ejemplo A3: Una solución de 4,6-dicloro-pirimidin-2-ilamina (5 g, 30 mmol) y cloruro de acetilo (4,7 g, 60 mmol) en ácido acético (200 ml) se agitó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La solución se enfrió a TA y se añadió agua (150 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentró para dar *N*-(4,6-dicloro-pirimidin-2-il)-acetamida (5,0 g, rendimiento de un 79 %).

Una solución de 4-amino-2,5-difluoro-fenol (3,5 g, 24 mmol), *N*-(4,6-dicloro-pirimidin-2-il)-acetamida (5,30 g, 24 mmol) y carbonato potásico (3,4 g, 24 mmol) en DMF (100 ml) se agitó a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se suspendió en agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 15 %-20 % en éter de petróleo) para dar *N*-[4-(4-amino-2,5-difluoro-fenoxi)-6-cloro-pirimidin-2-il]-acetamida (3,3 g, rendimiento de un 44 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,72 (s, 1 H), 7,20-7,24 (dd, *J* = 11,2 Hz, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 6,64 (dd, *J* = 12,0 Hz, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 5,48 (s, 2 H), 2,03 (s, 3 H).

Una mezcla de *N*-[4-(4-amino-2,5-difluoro-fenoxi)-6-cloro-pirimidin-2-il]-acetamida (3,3 g, 10,5 mmol) y paladio sobre carbono (1,0 g, 10 %) en metanol (100 ml) se agitó en atmósfera de H₂ (101 kPa) a 15 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar *N*-[4-(4-amino-2,5-difluoro-fenoxi)-pirimidin-2-il]-acetamida (2,4 g, rendimiento de un 82 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,37 (s, 1 H), 8,44 (d, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 7,15 (dd, *J* = 11,4 Hz, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 6,71 (d, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 6,65 (dd, *J* = 12,3 Hz, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 1,99 (s, 3 H); MS (ESI) m/z: 281,2 [M + H]⁺.

Ejemplo B1: Éster de monometilo del ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico (2 g, 13,88 mmol) se disolvió en DMF (28 ml) y 4-fluoroanilina (1,999 ml, 20,82 mmol) se añadió, seguido de diisopropiletilamina (12,12 ml, 69,4 mmol) y tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (8,91 g, 27,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y a continuación se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con cloruro de litio acuoso al 10 % (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para producir el producto en bruto en forma de un sólido de color marrón. Se purificó por cromatografía

sobre gel de sílice (acetato de etilo de un 0 a un 20 %/hexano) para dar 1-((4-fluorofenil)carbamoil)ciclopropanocarboxilato de metilo (3,28 g, rendimiento de un 99 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,32 (s, 1 H), 7,60 (m, 2 H), 7,12 (m, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 1,38 (m, 4 H); MS (ESI) *m/z*: 238,1 (M+H⁺).

- 5 1-((4-Fluorofenil)carbamoil)ciclopropanocarboxilato de metilo (3,28 g, 14,00 mmol) se disolvió en THF (23,34 ml), se añadió agua (11,67 ml), seguido de monohidrato de hidróxido de litio (1,763 g, 42,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de este tiempo, el THF se retiró a presión reducida y el pH de la fase acuosa se ajustó a ~5 con HCl 2 M mientras que la solución se enfriaba en un baño de hielo. El precipitado que se formó se disolvió en acetato de etilo (125 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml) y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. La evaporación del disolvente produjo ácido 1-((4-fluorofenil)carbamoil)ciclopropanocarboxílico (2,952 g, rendimiento de un 94 %) en forma de un polvo de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,06 (s ancho, 1 H), 10,56 (s, 1 H), 7,60 (m, 2 H), 7,12 (m, 2 H), 1,39 (s, 4 H); MS (ESI) *m/z*: 224,1 (M+H⁺).

- 15 Ácido 1-((4-fluorofenil)carbamoil)ciclopropanocarboxílico (1,484 g, 6,65 mmol) se disolvió en cloruro de tionilo (14 ml, 192 mmol) a 60 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos en atmósfera de argón, y a continuación la solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió tolueno (10 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió tolueno adicional (10 ml), y a continuación la mezcla se concentró de nuevo. Esto se repitió dos veces más. El sólido de color blanquecino que se obtuvo, cloruro de 1-((4-fluorofenil)carbamoil)ciclopropanocarbonilo, se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación, suponiendo un rendimiento de un 100 %. MS (ESI) *m/z* (*inactivación con metanol*): 238,1 (M+H⁺).

- Ejemplo B2:** Éster de monometilo del ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico (0,4 g, 2,78 mmol) se disolvió en DMF (5,55 ml) y se añadió anilina (0,380 ml, 4,16 mmol), seguido de diisopropiletilamina (2,424 ml, 13,88 mmol) y tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (1,782 g, 5,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación se diluyó con acetato de etilo (70 ml) y se lavó con cloruro de litio acuoso al 10 % (3 x 40 ml), cloruro de amonio acuoso saturado (40 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (40 ml) y salmuera (40 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para producir un aceite de color marrón oscuro. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo de un 0 a un 20 %/hexano) para producir 1-(fenilcarbamoil)ciclopropanocarboxilato de metilo (0,607 g, un rendimiento de un 100 %) en forma de un sólido de color melocotón claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,29 (s, 1 H), 7,58 (d, 2 H), 7,28 (t, 2 H), 7,04 (t, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 1,37 (m, 4 H); MS (ESI) *m/z*: 220,1 (M+H⁺).

- 1-(Fenilcarbamoil)ciclopropanocarboxilato de metilo (0,607 g, 2,77 mmol) se disolvió en una mezcla de THF (3,5 ml) y agua (3,50 ml), se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,349 g, 8,31 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El THF se retiró a presión reducida y se añadió agua adicional (20 ml). La solución se acidificó a -pH 4 con HCl 2 M y el sólido de color blanquecino que precipitó se recogió por filtración por succión y se lavó con agua adicional para dar ácido 1-(fenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (0,482 g, rendimiento de un 85 %). MS (ESI) *m/z*: 206,0 (M+H⁺).

- 40 Ácido 1-(fenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (0,115 g, 0,559 mmol) se disolvió en cloruro de tionilo (1,224 ml, 16,77 mmol) y se calentó a 60 °C en una atmósfera de argón. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad a presión reducida. Se añadió tolueno (2 ml) y se evaporó tres veces y el aceite de color melocotón claro que permaneció, cloruro de 1-(fenilcarbamoil)ciclopropanocarbonilo, se usó inmediatamente en la siguiente etapa suponiendo un rendimiento de un 100 %. MS (ESI) *m/z* (*inactivación con metanol*): 220,1 (M+H⁺).

- Ejemplo 1 (Compuesto D):** **Ejemplo A1** (2,136 g, 8,32 mmol) se disolvió en THF seco (63 ml) y se añadió trietilamina (1,508 ml, 10,82 mmol). A esta solución se añadió **Ejemplo B1** (2,414 g, 9,99 mmol) en THF seco (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El clorhidrato de trietilamina se retiró de la mezcla de reacción por filtración por succión. El filtrado se evaporó para producir un aceite de color naranja que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo de un 10 % a un 50 %/hexano) para producir *N*-(4-(2-cloropiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (3,819 g, rendimiento de un 99 %) en forma de un sólido de color crema. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,13 (s, 1 H), 9,73 (s, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 8,13 (dd, 1 H), 7,57 (m, 3 H), 7,16 (m, 3 H), 7,02 (dd, 1 H), 1,64 (m, 2 H), 1,57 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 462,1 (M+H⁺).

- 55 *N*-(4-(2-cloropiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (3,819 g, 8,27 mmol), acetamida (2,442 g, 41,3 mmol), carbonato de cesio (4,04 g, 12,40 mmol) y xantphos (0,469 g, 0,810 mmol) se agitaron en dioxano seco (59,1 ml) mientras que se burbujeaba argón a través de la mezcla durante 15 minutos. Después de este periodo de tiempo, se añadió acetato de paladio (0,139 g, 0,620 mmol), y se burbujeó argón a través de la solución durante un periodo adicional de 10 minutos. El matraz de fondo redondo se ajustó a continuación con un condensador de reflujo, se lavó abundantemente con argón, y se calentó a 100 °C gradualmente a partir de temperatura ambiente a la vez que se usaba un globo de argón. Después de 3,5 horas a 100 °C la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una mezcla de acetato de etilo y THF a 4:1 (300 ml) y agua (100 ml). Un sólido de color amarillo brillante se retiró por filtración por succión y se descartó. La fase orgánica se separó de la acuosa y se lavó con salmuera (200 ml). Además, la fase

acuosa se extrajo de nuevo con la mezcla de acetato de etilo/THF (100 ml), que a continuación también se lavó con salmuera (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporó para producir un sólido de color melocotón. Se agitó en diclorometano (50 ml) durante 1,5 horas, y se formó un sólido de color blanco que se recogió por filtración por succión y se lavó con más diclorometano para dar *N*-(4-(2-acetamidopiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (3,328 g, rendimiento de un 83 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,00 (s, 1 H), 10,59 (s, 1 H), 9,79 (s, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 8,07 (dd, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,57 (m, 3 H), 7,16 (m, 2 H), 6,71 (dd, 1 H), 2,02 (s, 3 H), 1,62 (m, 2 H), 1,57 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 485,1 (M+H⁺).

Ejemplo 2: Una solución del **Ejemplo A2** (0,147 g, 0,538 mmol) en THF seco (5,38 ml) con trietilamina (0,098 ml, 0,700 mmol) se añadió al **Ejemplo B1** (0,169 g, 0,699 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de argón durante 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de una frita para retirar el clorhidrato de trietilamina sólido que había precipitado. El filtrado se concentró a presión reducida para producir un aceite de color naranja pálido que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo de un 0 a un 50 %/hexano) para producir *N*-(5-cloro-4-(2-cloropiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (0,203 g, rendimiento de un 79 %) en forma de un aceite pegajoso transparente. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,04 (s, 1 H), 9,77 (s, 1 H), 8,30 (m, 2 H), 7,58 (m, 3 H), 7,16 (t, 2 H), 7,07 (d, 1 H), 6,96 (dd, 1 H), 1,63 (m, 2 H), 1,56 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 478,1 (M+H⁺).

N-(5-cloro-4-(2-cloropiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (0,200 g, 0,418 mmol), acetamida (0,124 g, 2,091 mmol), carbonato de cesio (0,136 g, 0,418 mmol) y xantphos (0,017 g, 0,029 mmol) se disolvieron en dioxano seco (3 ml) en un matraz de fondo redondo de 25 ml. Se burbujeó argón a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos, y a continuación se añadió acetato de paladio (4,69 mg, 0,021 mmol). La mezcla se desgasificó de nuevo durante cinco minutos, y a continuación el matraz de reacción se ajustó con un condensador de reflujo. El sistema se lavó abundantemente con argón y a continuación se calentó a 100 °C con un globo de argón durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (30 ml) y una mezcla de acetato de etilo y THF a 4:1 (150 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se lavó con solución de acetato de etilo/THF adicional. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron para producir un aceite de color naranja pegajoso. Después de la adición de metanol (3 ml), se formó un precipitado fino de color crema, que se recogió por filtración por succión y se lavó con una pequeña porción de diclorometano para producir *N*-(4-(2-acetamidopiridin-4-iloxi)-5-cloro-2-fluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (0,100 g, rendimiento de un 47,7 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,91 (s, 1 H), 10,58 (s, 1 H), 9,83 (s, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 7,58 (m, 4 H), 7,15 (m, 2 H), 6,65 (dd, 1 H), 2,02 (s, 3 H), 1,61 (m, 2 H), 1,56 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 501,1 (M+H⁺).

Ejemplo 3: **Ejemplo A1** (0,12 g, 0,468 mmol) se disolvió en THF seco (4,68 ml) y se añadió trietilamina (0,085 ml, 0,608 mmol). Esta solución se añadió al **Ejemplo B2** (0,125 g, 0,561 mmol) y la mezcla se agitó en atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró para retirar la sal de clorhidrato de trietilamina y el filtrado se evaporó para producir un aceite de color melocotón claro que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo de un 10 a un 50 %/hexano) para producir *N*-(4-(2-cloropiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida (0,164 g, rendimiento de un 79 %) en forma de un sólido transparente. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,10 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 8,12 (dd, 1 H), 7,60 (dd, 1 H), 7,55 (m, 2 H), 7,32 (t, 2 H), 7,14 (d, 1 H), 7,10 (m, 1 H), 7,02 (dd, 1 H), 1,65 (m, 2 H), 1,58 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 444,1 (M+H⁺).

N-(4-(2-cloropiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida (0,162 g, 0,365 mmol), acetamida (0,108 g, 1,825 mmol), carbonato de cesio (0,178 g, 0,548 mmol) y xantphos (0,021 g, 0,036 mmol) se combinaron en dioxano seco (2,61 ml) y se burbujeó argón a través de la mezcla durante 5 minutos. Se añadió acetato de paladio (6,15 mg, 0,027 mmol), y se burbujeó argón a través de la mezcla durante un periodo adicional de 5 minutos. El matraz de reacción estaba equipado con un condensador de reflujo y un globo de argón y la mezcla se calentó a 100 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre una mezcla de acetato de etilo y THF a 4:1 (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se retiró y la fase orgánica se lavó con agua adicional (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida para producir una película de color melocotón claro. Se añadió diclorometano (10 ml) y después de unos pocos minutos comenzó a precipitar un sólido. Se usó sonicación para precipitar más sólido. Después de reposar durante 30 minutos, el sólido de color blanco brillante se recogió por filtración por succión y se lavó con diclorometano adicional para dar *N*-(4-(2-acetamidopiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida (0,099 g, rendimiento de un 58 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,98 (s, 1 H), 10,59 (s, 1 H), 9,78 (s, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 8,07 (dd, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,55 (m, 3 H), 7,32 (m, 2 H), 7,09 (t, 1 H), 6,71 (dd, 1 H), 2,02 (s, 3 H), 1,63 (m, 2 H), 1,57 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 467,2 (M+H⁺).

Ejemplo 4: 2-Bromoacetamida (1 g, 7,25 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10,35 ml) y se añadió dimetilamina 2 M en THF (12 ml, 24,00 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se volvió a disolver en una mezcla de diclorometano y metanol a 1:1 (50 ml). Se neutralizó sobre una resina de carbonato (2 equiv.) con agitación suave durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó para producir 2-(dimetilamino)acetamida (0,740 g, un rendimiento de un 100 %) en forma de un sólido de color melocotón. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,34 (s, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 3,01 (s, 2 H), 2,31 (s, 6 H).

2-(Dimetilamino)acetamida (0,100 g, 0,974 mmol), *N*-(4-(2-cloropiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (0,15 g, 0,325 mmol) (tal como se ha preparado en el [Ejemplo 1](#)), carbonato de cesio (0,159 g, 0,487 mmol) y xantphos (0,018 g, 0,032 mmol) se combinaron en dioxano seco (2,5 ml) y se burbujó argón a través de la mezcla durante 5 minutos. Se añadió acetato de paladio (5,47 mg, 0,024 mmol) y la solución se desgasificó durante un periodo adicional de 5 minutos. El matraz de reacción estaba equipado con un condensador de reflujo y un globo de argón y se calentó a 100 °C durante 15 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo (75 ml) y agua (45 ml). La fase acuosa se retiró y se extrajo de nuevo con acetato de etilo (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. La evaporación del disolvente produjo un aceite de color lavanda que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol de un 0 a un 7 % en diclorometano) para dar *N*-(4-(2-(dimetilamino)acetamido)piridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (0,0823 g, rendimiento de un 48 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,02 (s, 1 H), 9,97 (s, 1 H), 9,79 (s, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 8,09 (dd, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,57 (m, 3 H), 7,16 (m, 2 H), 6,76 (dd, 1 H), 3,06 (s, 2 H), 2,25 (s, 6 H), 1,63 (m, 2 H), 1,57 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 528,2 (M+H⁺).

Ejemplo 5: A una solución del [Ejemplo A3](#) (300 mg, 1,07 mmol) y ácido 1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-ciclopropano-carboxílico (240 mg, 1,07 mmol) (tal como se ha preparado en el [Ejemplo B1](#)) en DMF (20 ml) se añadió HATU (440 mg, 3,2 mmol) y DIEA (280 mg, 2,1 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente se añadió agua (30 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar *N*-(4-(2-acetamidopirimidin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (42 mg, rendimiento de un 8 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,95 (s, 1 H), 10,40 (s, 1 H), 9,75 (s, 1 H), 8,49-8,51 (d, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 7,94-8,01 (dd, *J* = 12,3 Hz, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,48-7,60 (m, 3 H), 7,05-7,16 (m, 2 H), 6,83-6,84 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 1,92 (s, 3 H), 1,53-1,59 (d, *J* = 19,2 Hz, 4 H).

Ejemplo 6: *N*-(4-(2-Cloropiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (0,25 g, 0,541 mmol) (tal como se ha preparado en el [Ejemplo 1](#)), ciclopropanocarboxamida (0,092 g, 1,083 mmol), xantphos (0,014 g, 0,024 mmol) y carbonato de cesio (0,265 g, 0,812 mmol) se disolvieron en dioxano seco (5,41 ml) y se burbujó argón a través de la mezcla durante 5 minutos. Se añadió Pd₂(dba)₃ (7,44 mg, 0,00812 mmol) y se burbujó argón adicional a través del sistema. Este se equipó a continuación con un condensador de reflujo y un globo de argón y se calentó a 100 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se repartió entre agua (40 ml) y acetato de etilo (70 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó para producir un sólido de color melocotón. Se agitó en diclorometano (10 ml) y un sólido de color crema se recogió por filtración por succión y se lavó con diclorometano adicional para producir *N*-(4-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (0,238 g, rendimiento de un 86 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,00 (s, 1 H), 10,89 (s, 1 H), 9,79 (s, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 8,07 (dd, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,56 (m, 3 H), 7,16 (m, 2 H), 6,74 (dd, 1 H), 1,95 (quintuplete, 1 H), 1,62 (m, 2 H), 1,56 (m, 2 H), 0,75 (m, 4 H); MS (ESI) *m/z*: 511,1 (M+H⁺).

Ejemplo 7: *N*-(4-(2-Cloropiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (200 mg, 0,43 mmol) (tal como se ha preparado en el [Ejemplo 1](#)), propionamida (95 mg, 1,30 mmol), xantphos (25 mg, 0,043 mmol) y carbonato de cesio (280 mg, 0,86 mmol) se disolvieron en dioxano seco (3 ml) y se burbujó argón a través de la mezcla durante 10 minutos. A continuación se añadió Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,022 mmol), y la solución se desgasificó durante un periodo adicional de 10 minutos. El matraz estaba equipado con un globo de N₂ y se calentó lentamente a 100 °C y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con una mezcla de acetato de etilo y THF a 4:1 (60 ml) y agua (40 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera y la fase acuosa se volvió a extraer con la solución de acetato de etilo/THF, que a continuación se extrajo con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar *N*-(2,5-difluoro-4-(2-propionamidopiridin-4-iloxi)fenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (130 mg, rendimiento de un 60,7 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,00 (s, 1 H), 10,52 (s, 1 H), 9,79 (s, 1 H), 8,19 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 8,10-8,05 (m, 1 H), 7,66 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 7,59-7,53 (m, 3 H), 7,16 (t, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 6,74-6,72 (m, 1 H), 2,33 (c, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,64-1,55 (m, 4 H), 0,99 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H).

Ejemplo 8 (Compuesto de Referencia E): Ácido 1-((4-fluorofenil)carbamoil)ciclopropanocarboxílico (véase el [Ejemplo B1](#), 171 mg, 0,77 mmol), *N*-(4-metoxibencil)-4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piridin-2-amina (véase la Publicación de PCT N° WO 2008/046003, 200 mg, 0,59 mmol), TBTU (284 mg, 0,88 mol) y DIEA (0,12 ml, 0,73 mmol) se combinaron en DMF (1,5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y EtOAc (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), y solución acuosa de cloruro de litio al 5 % (10 ml), y a continuación se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. Se añadió diclorometano al residuo y la suspensión resultante se filtró. El precipitado recogido se lavó con CH₂Cl₂ y se secó al vacío para proporcionar *N*-(4-(2-(4-metoxibencilamino)piridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (137 mg) en forma de un sólido de color blanco. El filtrado se concentró y se recogió una segunda cosecha (46 mg, rendimiento total de un 57 %). MS (ESI) *m/z*: 545,1 (M+H⁺).

Una mezcla de *N*-(4-(2-(4-metoxibencilamino)piridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (160 mg, 0,29 mmol) en CH_2Cl_2 (0,2 ml) se trató con ácido trifluoroacético (0,4 ml, 5,26 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa sobre gel de sílice (acetonitrilo al 25-95 % en agua, TFA al 0,1 %). Las fracciones deseadas se repartieron entre NaHCO_3 acuoso saturado y EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado, agua, y salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para proporcionar *N*-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (52 mg, rendimiento de un 39 %). MS (ESI) *m/z*: 425,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Una solución de *N*-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (61 mg, 0,14 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) se trató con piridina (0,058 ml, 0,72 mmol) y anhídrido acético (0,13 ml, 1,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 días. La reacción se interrumpió con NaHCO_3 acuoso saturado y se agitó adicionalmente durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar *N*-(4-(2-acetamidopiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (46 mg, rendimiento de un 69 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,56 (s, 1 H), 10,54 (s, 1 H), 9,96 (s, 1 H), 8,18 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,92 (t, 1 H), 7,65 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,59 (m, 2 H), 7,24 (dd, J = 11,2, 2,5 Hz, 1 H), 7,15 (m, 2 H), 7,01 (m, 1 H), 6,68 (dd, J = 5,7, 2,3 Hz, 1 H), 2,02 (s, 3 H), 1,60-1,52 (m, 4 H); MS (ESI) *m/z*: 467,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 9: *N*-(4-(2-Cloropiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (3 g, 6,5 mmol) (tal como se ha preparado en el Ejemplo 1), carbamato de *tert*-butilo (2,3 g, 19,5 mmol), Xantphos (0,37 g, 0,65 mmol) y carbonato de cesio (4,2 g, 13 mmol) se disolvieron en dioxano seco (50 ml) y se burbujeó argón a través de la mezcla durante 10 minutos. A continuación se añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,3 g, 0,33 mmol), y la solución se roció con argón durante un periodo adicional de 10 minutos. El matraz estaba equipado con un condensador de reflujo y un globo de argón y se calentó lentamente a 100 °C y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA. Se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (80 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera. La fase acuosa se volvió a extraer con el acetato de etilo, que a continuación se lavó con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 4-(2,5-difluoro-4-(1-(4-fluorofenilcarbamoil) ciclopropanocarboxamido)fenoxi)piridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (1,8 g, rendimiento de un 51 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,03 (s, 1 H), 9,88 (s, 1 H), 9,78 (s, 1 H), 8,13-8,05 (m, 2 H), 7,59-7,53 (m, 3 H), 7,33 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,18-7,13 (m, 2 H), 6,63 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 1,63-1,62 (m, 2 H), 1,58-1,56 (m, 2 H), 1,40 (s, 9 H).

A una solución de 4-(2,5-difluoro-4-(1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarboxamido)fenoxi)piridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (1,8 g, 3,3 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se añadió TFA (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se ajustó a pH > 7 con solución saturada de NaHCO_3 y la fase orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para dar *N*-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (1,2 g, rendimiento de un 82 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,99 (s, 1 H), 9,76 (s, 1 H), 8,04 (dd, J = 12,4, 7,6 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,58-7,55 (m, 2 H), 7,47 (dd, J = 10,8, 7,2 Hz, 1 H), 7,16 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,16 (dd, J = 6,0, 2,4 Hz, 1 H), 6,00 (s, 2 H), 5,81 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 1,65-1,62 (m, 2 H), 1,56-1,53 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 443,1 [$\text{M}+\text{H}^+$].

A una solución de *N*-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (130 mg, 0,29 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro se añadió diisopropiletilamina (75 mg, 0,58 mmol). Una solución de cloruro de metoxiacetilo (34,5 mg, 0,32 mmol) en THF (1 ml) se añadió gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a T.A. durante 0,5 h. Se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar *N*-(2,5-difluoro-4-(2-(2-metoxiacetamido)piridin-4-iloxi)fenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (75 mg, rendimiento de un 50 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,79 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,30 (dd, J = 12,0, 7,2 Hz, 1 H), 8,17 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,49-7,45 (m, 2 H), 7,07-6,99 (m, 3 H), 6,64 (dd, J = 5,6, 2,4 Hz, 1 H), 3,98 (s, 2 H), 3,49 (s, 3 H), 1,78-1,66 (m, 4 H); MS (ESI) *m/z*: 515,2 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Ejemplo 10: En dioxano desgasificado (5 ml) se colocaron *N*-(4-(2-cloropiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (250 mg, 0,541 mmol) (tal como se ha preparado en el Ejemplo 1), carbonato de cesio (353 mg, 1,083 mmol), isobutiramida (236 mg, 2,71 mmol) y xantphos (31 mg, 54 μmol). A esto se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (25 mg, 27 μmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se filtró para retirar los sólidos. El filtrado se lavó con NaHCO_3 acuoso (30 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida para dar una espuma. La espuma se purificó por cromatografía de fase inversa sobre gel de sílice (acetonitrilo al 35-80 %/agua/ TFA al 0,1 %). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron a presión reducida. La mezcla acuosa resultante se trató a continuación con NaHCO_3 acuoso saturado (4 ml) y se permitió que reposara. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x 5 ml) y se secó en una línea de vacío a 80 °C durante una noche para proporcionar *N*-(2,5-difluoro-4-(2-isobutiramidopiridin-4-iloxi)fenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (116 mg, rendimiento de un 41 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,00 (s, 1 H), 10,53 (s, 1 H), 9,78 (s, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 8,06-8,10 (m, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,60-7,53 (m, 3 H), 7,15 (t, 2 H), 6,75-6,73 (m, 1 H), 2,68 (m, 1 H), 1,62-1,51 (m, 4 H), 1,00 (d, 6 H); MS (ES-API) *m/z*: 513,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 11: A una solución de *N*-(4-((2-aminopiridin-4-il)oxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (150 mg, 0,34 mmol) (tal como se ha preparado en el [Ejemplo 9](#)) y ácido 2-cianoacético (44 mg, 0,51 mmol) en DMF (2 ml) se añadió HATU (258 mg, 0,68 mmol) y DIEA (130 mg, 1 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y H₂O (50 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar *N*-(4-(2-(2-cianoacetamido)piridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (70 mg, rendimiento de un 64,5 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,99 (s, 1 H), 10,94 (s, 1 H), 9,81 (s, 1 H), 8,23 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 8,08 (dd, *J* = 12,4, 6,8 Hz, 1 H), 7,59-7,55 (m, 4 H), 7,15 (t, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 6,80 (dd, *J* = 6,0, 2,4 Hz, 1 H), 3,92 (s, 2 H), 1,61-1,56 (m, 4 H); MS (ESI): *m/z* 510,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 12: A una solución de *N*-(4-((2-aminopiridin-4-il)oxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (440 mg, 1 mmol) (tal como se ha preparado en el [Ejemplo 9](#)) y ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidina-3-carboxílico (402 mg, 2 mmol) en DMF (5 ml) se añadió HATU (1,1 g, 3 mmol), seguido de DIEA (516 mg, 4 mmol). La mezcla se roció con nitrógeno y a continuación se agitó 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3-(4-(2,5-difluoro-4-(1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarboxamido)fenoxi)piridin-2-ilcarbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, rendimiento de un 40 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,01 (s, 1 H), 10,72 (s, 1 H), 9,79 (s, 1 H), 8,19 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 8,10-8,05 (m, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,58-7,53 (m, 3 H), 7,14 (t, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 6,77-6,75 (m, 1 H), 3,90-3,84 (m, 4 H), 3,55-5,53 (m, 1 H), 1,63-1,53 (m, 4 H), 1,33 (s, 9 H).

A una solución de 3-(4-(2,5-difluoro-4-(1-(4-fluorofenilcarbamoil)ciclopropanocarboxamido)fenoxi)piridin-2-ilcarbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (220 mg, 0,35 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) se añadió TFA (0,2 ml) a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Una solución saturada de NaHCO₃ se añadió gota a gota hasta un pH > 7 y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante separación por para proporcionar *N*-(4-(2-(azetidina-3-carboxamido)piridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (16 mg, rendimiento de un 8,7 %). RMN ¹H (400 MHz, MeOH-*d*₄): δ 9,50 (s), 8,46 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 8,33 (dd, *J* = 7,2 Hz, 12,4 Hz, 1 H), 7,53-7,43 (m, 3 H), 7,26 (dd, *J* = 7,2 Hz, 2,4 Hz, 1 H), 7,10 (t, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 6,75 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 4,61-4,54 (m, 1 H), 3,63-3,58 (m, 1 H), 3,49-3,44 (m, 1 H), 3,31-3,29 (m, 1 H), 3,27-3,25 (m, 1 H), 1,75-1,73 (m, 4 H); MS (ESI): *m/z* 443,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 13: A una solución de *N*-(4-(2-cloropiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (200 mg, 0,45 mmol) (tal como se ha preparado en el [Ejemplo 9](#)) y ácido ciclobutanocarboxílico (90 mg, 0,9 mmol) en DMF (3 ml) se añadió HATU (513 mg, 1,35 mmol), seguido de DIEA (516 mg, 4 mmol). La mezcla se roció con nitrógeno y se agitó durante una noche a 60 °C. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar *N*-(4-(2-(ciclobutanocarboxamido)piridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (97 mg, rendimiento de un 41,1 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,02 (s, 1 H), 10,42 (s, 1 H), 9,80 (s, 1 H), 8,18 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 8,08 (dd, *J* = 12,4, 6,8 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,60-7,54 (m, 3 H), 7,17 (t, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 6,73 (dd, *J* = 5,6, 2,4 Hz, 1 H), 2,18-2,02 (m, 4 H), 1,92-1,83 (m, 1 H), 1,76-7,69 (m, 1 H), 1,62-1,55 (m, 4 H); MS (ESI): *m/z* 525,1 [M + H]

Ejemplo 14: A una solución de ácido (R)-2-metoxi-propiónico (300 mg, 2,88 mmol) y *N*-metilmorfolina (432 mg, 4,32 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro se añadió gota a gota cloroformiato de isobutilo (588 mg, 4,32 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. Se añadió *N*-(4-(2-cloropiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (200 mg, 0,452 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante separación por HPLC para dar (R)-*N*-(2,5-difluoro-4-((2-(2-metoxipropanamido)piridin-4-il)oxi)fenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (50 mg, 21 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,79 (s, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,32-8,27 (m, 1 H), 8,16 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 7,83 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 7,48-7,44 (m, 2 H), 7,06-6,98 (m, 3 H), 6,66-6,64 (m, 1 H), 3,82 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 1,75-1,67 (m, 4 H), 1,42 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H); MS (ESI): *m/z* 529,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 15: A una solución de ácido (R)-2-benciloxi-propiónico (500 mg, 2,78 mmol) y *N*-metilmorfolina (416 mg, 4,16 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro se añadió cloroformiato de isobutilo (566 mg, 4,32 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Se añadió *N*-(4-((2-aminopiridin-4-il)oxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (200 mg, 0,452 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar (R)-*N*-(4-((2-(2-benciloxi)propanamido)piridin-4-il)oxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (200 mg, 71,5 %). Se usó sin purificación adicional.

A una solución de (R)-*N*-(4-((2-(2-benciloxi)propanamido)piridin-4-il)oxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (200 mg, 0,331 mmol) en metanol (20 ml) se añadió Pd(OH)₂ (50 mg). A continuación, la mezcla se deshidrogenó (101 kPa) durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía HPLC para dar (R)-*N*-(2,5-difluoro-4-((2-(2-hidroxipropanamido)piridin-4-il)oxi)fenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (20 mg, rendimiento de un 11,7 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,23-8,18 (m, 2 H), 7,69 (s, 1 H), 7,54-7,50 (m, 2 H), 7,31-7,28 (m, 1 H), 7,09-7,05 (m, 2 H), 6,86-6,84 (m, 1 H), 4,28-4,23

(c, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 1,76-1,67 (m, 4 H), 1,39 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H); MS (ESI); m/z 515,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 16: *N*-(4-(2-cloropiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (160 mg, 0,34 mmol) (tal como se ha preparado en el [Ejemplo 1](#)), 2,2-dimetil-propionamida (100 mg, 1 mmol), xantphos (40 mg, 0,068 mmol) y carbonato de cesio (222 mg, 0,68 mmol) se disolvieron en dioxano seco (2 ml) y se burbujeó argón a través de la mezcla durante 10 minutos. A continuación se añadió $Pd(OAc)_2$ (8 mg, 0,034 mmol), y la solución se desgasificó durante un periodo adicional de 10 minutos. La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (20 ml) y agua (15 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos se lavaron con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar *N*-(2,5-difluoro-4-((2-pivalamidopiridin-4-il)oxi)fenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (72 mg, rendimiento de un 40 %). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,19-8,17 (m, 2 H), 7,69 (s, 1 H), 7,53-7,51 (m, 2 H), 7,24 (t a, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,10-7,05 (m, 2 H), 6,73 (s a, 1 H), 1,73-1,69 (m, 4 H), 1,27 (s, 9 H); MS (ESI); m/z 527,3 $[M + H]^+$.

Ejemplo 17: A una solución de ácido (S)-2-metoxi-propiónico (400 mg, 3,84 mmol) y *N*-metilmorfolina (577 mg, 5,77 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro se añadió clorofornato de isobutilo (773 mg, 5,77 mmol) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. Se añadió *N*-(4-((2-aminopiridin-4-il)oxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (200 mg, 0,452 mmol) a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía HPLC para dar (S)-*N*-(2,5-difluoro-4-((2-(2-metoxipropanamido)piridin-4-il)oxi)fenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (50 mg, rendimiento de un 21 %). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4): δ : 8,21-8,16 (m, 2 H), 7,65 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,55-7,51 (m, 2 H), 7,26 (dd, $J = 10,4, 6,8$ Hz, 1 H), 7,10-7,05 (m, 2 H), 6,76 (c, $J = 5,6, 2,4$ Hz, 1 H), 3,90 (c, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 3,44, (s, 3 H), 1,74-1,69 (m, 4 H), 1,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H) [3 NH ausente]; MS (ESI): m/z 528,9 $[M+H]^+$.

Ejemplo 18: A una solución de Ácido (S)-2-acetoxi-propiónico (300 mg, 2,278 mmol) y *N*-metilmorfolina (341 mg, 3,41 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro se añadió clorofornato de isobutilo (457 mg, 3,41 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. Se añadió *N*-(4-((2-aminopiridin-4-il)oxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (250 mg, 0,578 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar acetato de (S)-1-((4-(2,5-difluoro-4-(1-(4-fluorofenil)carbamoil)ciclopropanocarboxamido)fenoxi)piridin-2-il)amino)-1-oxopropan-2-ilo (180 mg, rendimiento de un 55,9 %) que se usó sin purificación adicional.

A una solución de acetato de (S)-1-((4-(2,5-difluoro-4-(1-(4-fluorofenil)carbamoil)ciclopropanocarboxamido)fenoxi)piridin-2-il)amino)-1-oxopropan-2-ilo (180 mg, 0,323 mmol) en una solución de MeOH- H_2O (3:1, 20 ml) se añadió carbonato potásico (111,6 mg, 0,809 mmol), la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por TLC preparativa para dar (S)-*N*-(2,5-difluoro-4-((2-(2-hidroxipropanamido)piridin-4-il)oxi)fenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (100 mg, rendimiento de un 60 %). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4): δ 8,21-8,16 (m, 2 H), 7,78 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,54-7,51 (m, 2 H), 7,28-7,24 (m, 1 H), 7,10-7,05 (m, 2 H), 6,76-6,74 (dd, $J = 6,0, 2,4$ Hz, 1 H), 4,23 (c, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 1,75-1,67 (m, 4 H), 1,39 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H); MS (ESI): m/z 515,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 19: A una solución de *N*-(4-((2-aminopiridin-4-il)oxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (250 mg, 0,565 mmol) y ácido 2-fluoro-2-metilpropanoico (108 mg, 1,02 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (30 ml) se añadió HATU (323 mg, 0,85 mmol) y DIPEA (2,5 ml) en atmósfera de N_2 . Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se vertió en agua (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. Este producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar *N*-(2,5-difluoro-4-((2-(2-fluoro-2-metilpropanamido)piridin-4-il)oxi)fenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (128 mg, rendimiento de un 43 %). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4): δ 8,21-8,17 (m, 2 H), 7,73 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,54-7,51 (m, 2 H), 7,23 (dd, $J = 10,8, 7,2$ Hz, 1 H), 7,08-7,04 (m, 2 H), 6,75 (dd, $J = 5,6, 2,4$ Hz, 1 H), 1,76-1,69 (m, 4 H), 1,62 (s, 3 H), 1,56 (s, 3 H); MS (ESI): m/z 531,1 $[M + H]^+$.

Datos Biológicos

Ensayo de Quinasa c-MET

La actividad de la quinasa c-MET (Sec. ID N° 2) se determinó siguiendo la producción de ADP a partir de la reacción de quinasa a través de acoplamiento con el sistema piruvato quinasa/lactato deshidrogenasa (*por ejemplo*, Schindler y col. Science 2000, 289, páginas 1938-1942). En este ensayo, la oxidación de NADH (por lo tanto, la disminución a A340 nm) se controló continuamente de forma espectrofotométrica. La mezcla de reacción (100 μ l) contenía c-MET (restos de c-MET: 956-1390, de Invitrogen, N° de catálogo PV3143, 6 nM), poliE4Y (1 mg/ml), $MgCl_2$ (10 mM), piruvato quinasa (4 unidades), lactato deshidrogenasa (0,7 unidades), fosfoenol piruvato (1 mM), y NADH (0,28 mM) en tampón Tris 90 mM que contenía DTT 0,25 mM, octil-glucósido al 0,2 % y DMSO al 1 %, pH 7,5. Los compuestos de ensayo se incubaron con c-MET (Sec. ID N° 2) y otros reactivos de reacción a 22 °C durante 0,5 h antes de añadir ATP (100 μ M) para comenzar la reacción. La absorción a 340 nm se controló continuamente durante 2 horas a 30 °C en un lector de placas Polarstar Optima (BMG). La velocidad de reacción se calculó usando el marco

temporal de 1,0 a 2,0 h. El porcentaje de inhibición se obtuvo por comparación de la velocidad de reacción con la de un control (*es decir*, sin compuesto de ensayo). Los valores de CI_{50} se calcularon a partir de una serie de valores de porcentaje de inhibición determinados a un intervalo de concentraciones de inhibidor usando rutinas de software tal como se aplica en el paquete de software GraphPad Prism.

5 Quinasa c-MET (Sec ID N° 2)

MSYYHHHHHDYDIPTTENLYFQGAMLVPRGSPWIPFTMKKRKQIKDLGSELVRYDARV
HTPHLDRLVSARSVSPTTEMVSNESVDYRATFPEDQFPNSSQNGSCRQVQYPLTDMSPILTS
GDSDISSPLLQNTVHIDLSALNPVELVQAVQHVVIGPSSLIVHFNEVIGRGHFGCVYHGTLLD
NDGKKIHCAVKSLNRITDIGEVVSQFLTEGIIMKDFSHPNVLSLLGICLRSEGSPLVVLPMYMKH
GDLRNFIRNETHNPTVKDLIGFGLQVAKGMKYLASKKFVHRDLAARNCMLDEKFTVKVA
DFGLARDMYDKEYYSVHNKTGAKLPVKWMALESQTQKFTTKSDVWSFGVLLWELMTR
GAPPYPDVNTFDITVYLLQGRRLQPEYCPDPLYEVMLKCWHPKAEMRPSFSELVSRISAIF
STFIGEHYVHVNATYVNVKCVAPYPSLLSSEDNADDEVDTRPASFWETS.

Ensayo de quinasa c-KIT

La actividad de la quinasa c-KIT (Sec. ID N° 1) se determinó siguiendo la producción de ADP a partir de la reacción de la quinasa a través del acoplamiento con el sistema piruvato quinasa/lactato deshidrogenasa (*por ejemplo*, Schindler y col. Science 2000, 289, páginas 1938-1942). En este ensayo, la oxidación de NADH (por lo tanto, la disminución a A340 nm) se controló continuamente de forma espectrofotométrica. La mezcla de reacción (100 µl) contenía c-KIT (restos de cKIT T544-V976, de ProQinase, 5,4 nM), poliE4Y (1 mg/ml), $MgCl_2$ (10 mM), piruvato quinasa (4 unidades), lactato deshidrogenasa (0,7 unidades), fosfoenol piruvato (1 mM), y NADH (0,28 mM) en tampón Tris 90 mM que contenía octil-glucósido al 0,2 % y DMSO al 1 %, pH 7,5. Los compuestos de ensayo se incubaron con c-KIT (Sec. ID N° 1) y otros reactivos de reacción a 22 °C durante menos de 2 min antes de añadir ATP (200 µM) para comenzar la reacción. La absorción a 340 nm se controló continuamente durante 0,5 horas a 30 °C en un lector de placas Polarstar Optima (BMG). La velocidad de reacción se calculó usando el marco temporal de 0 a 0,5 h. El porcentaje de inhibición se obtuvo por comparación de la velocidad de reacción con la de un control (*es decir*, sin compuesto de ensayo). Los valores de CI_{50} se calcularon a partir de una serie de valores de porcentaje de inhibición determinados a un intervalo de concentraciones de inhibidor usando rutinas de software tal como se aplica en el paquete de software GraphPad Prism.

c-KIT con fusión de GST N-terminal (Sec ID N° 1)

LGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVK
LTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAIEISMLEGAVDIRYGVSRJAYS KDFETLKVDFLSKLP
EMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAI
PQIDKYLKSSKYIWPLQGWQATFGGGDHPPKSDLVPRHNQTSLYKKAGSAAAVLEENLYF
QGTYKYLQKPMYEVQWKVVEEINGNNYVYIDPTQLPYDHKWEFPRNRLSFGKTLGAGAF
GKVVEATAYGLIKSDAAMTVAVKMLKPSAHLTEREALMSELKVLSYLGNNHMNIVNLLGA
CTIGGPVLVITEYCCYGDLLNFLRRKRDSFICSKQEDHAEAAALYKNLLHSKESSCSDSTNEY
MDMKPGVSYVPTKADKRRSVRIGSYIERDVTPAIMEDELALDLEDLLSFSYQVAKGMA
FLASKNCIHRDLAARNILLTHGRITKICDFGLARDIKNDSNYVVKGNARLPVKWMAPESEF
NCVYTFESDVWSYGIFLWELFSLGSSPYPGMPVDSKFYKMIKEGFRMLSPEHAPAEMYDI
MKTCWDADPLKRPTFKQIVQLIEKQISESTNHIYSNLANCSPNRQKPVVDHSVRINSVGST
ASSSQPLL VHDDV.

Ensayo de quinasa KDREnsayo K1

La actividad de la quinasa KDR se determinó siguiendo la producción de ADP a partir de la reacción de la quinasa a través del acoplamiento con el sistema piruvato quinasa/lactato deshidrogenasa (*por ejemplo*, Schindler y col. Science 2000, 289, páginas 1938-1942). En este ensayo, la oxidación de NADH (por lo tanto, la disminución a A340 nm) se controló continuamente de forma espectrofotométrica. La mezcla de reacción (100 µl) contenía KDR (Sec ID N° 3, de 1,5 nM a 7,1 nM, concentración nominal), poliE4Y (1 mg/ml), piruvato quinasa (3,5 unidades), lactato deshidrogenasa (5,5 unidades), fosfoenolpiruvato (1 mM), y NADH (0,28 mM) en tampón Tris 60 mM que contenía octil-glucósido al 0,13 %, MgCl₂ 13 mM, DTT 6,8 mM, y al DMSO 3,5 % a pH 7,5. La reacción comenzó mediante la adición de ATP (0,2 mM, concentración final). La absorción a 340 nm se controló continuamente durante 3 h a 30 °C en un lector de placas Polarstar Optima (BMG) o instrumento de capacidad similar. La velocidad de reacción se calculó usando el marco temporal de 1 h a 2 h. El porcentaje de inhibición se obtuvo por comparación de la velocidad de reacción con la de un control (*es decir*, sin compuesto de ensayo). Los valores de CI₅₀ se calcularon a partir de una serie de valores de porcentaje de inhibición determinados a un intervalo de concentraciones de inhibidor usando rutinas de software tal como se aplica en el paquete de software GraphPad Prism.

Ensayo K2

El ensayo K2 de la quinasa KDR es el mismo que el del ensayo K1 excepto en que (1) se usó una concentración nominal de 2,1 nM de enzima, (2) la reacción se incubó previamente a 30 °C durante 2 h antes del comienzo con ATP y (3) se usó ATP 1,0 mM (concentración final) para iniciar la reacción.

Ensayo K3

El ensayo K3 de la quinasa KDR es el mismo que el del ensayo K1 excepto en que (1) se usó una concentración nominal de 1,1 nM de enzima, (2) los componentes del campo por 100 µl de mezcla de reacción fueron tal como sigue a continuación: tampón Tris 75 mM que contenía octil-glucósido al 0,066 %, MgCl₂ 17 mM, y DMSO al 1 % a pH 7,5, (3) la concentración final de DTT fue 0,66 mM, (4) la reacción se incubó previamente a 30 °C durante 1 h antes del comienzo con ATP, y (5) se usó ATP 1,0 mM (concentración final) para iniciar la reacción.

Secuencia de proteínas de KDR usada para la identificación sistemática (Sec. ID N° 3)

DPDELPLDEHCERLPYDASKWEFPRDLKLGKPLGRGAFGQVIEADAFGIDKTATCRTVAVKML
KEGATHSEHRALMSELKILIHIGHHLNVVNLLGACTKPGGPLMVIVEFCKFGNLSTYLRSKRNEF
VPYKVAPEDLYKDFTLEHLICYSFQVAKGMEFLASRKCIHRDLAARNILLSEKNVVKICDFGLA
RDIYKDPDYVRKGDARLPLKWMAPETIFDRVYTIQSDVWSFGVLLWEIFSLGASPYPGVKIDEEF
CRRLKEGTRMRAPDYTTPEMYQTMLDCWHGEPSQRPTFSELVEHLGNLLQANAQQD

Ensayo de quinasa FMS

La actividad de la quinasa FMS se determinó siguiendo la producción de ADP a partir de la reacción de quinasa a través del acoplamiento con el sistema piruvato quinasa/lactato deshidrogenasa (*por ejemplo*, Schindler y col. Science 2000, 289, páginas 1938-1942). En este ensayo, la oxidación de NADH (por lo tanto, la disminución a A340 nm) se controló continuamente de forma espectrofotométrica. La mezcla de reacción (100 µl) contenía FMS (adquirido en Invitrogen o Millipore, 6 nM), poliE4Y (1 mg/ml), MgCl₂ (10 mM), piruvato quinasa (4 unidades), lactato deshidrogenasa (0,7 unidades), fosfoenol piruvato (1 mM) y NADH (0,28 mM) y ATP (500 µM) en un tampón Tris 90 mM que contenía octil-glucósido al 0,2 % y DMSO al 1 %, pH 7,5. La reacción de inhibición comenzó mezclando compuesto de ensayo diluido en serie con la mezcla de reacción anterior. La absorción a 340 nm se controló continuamente durante 4 horas a 30 °C en un sector de placas Polarstar Optima o Synergy 2. La velocidad de reacción se calculó usando el marco temporal de 2 a 3 h. El porcentaje de inhibición se obtuvo por comparación de la velocidad de reacción con la de un control (*es decir*, sin compuesto de ensayo). Los valores de CI₅₀ se calcularon a partir de una serie de valores de porcentaje de inhibición determinados a un intervalo de concentraciones de inhibidor usando rutinas de software tal como se aplica en el paquete de software GraphPad Prism.

Cultivo de Células EBC-1

Las células EBC-1 (N° de catálogo JCRB0820) se obtuvieron del Japan Health Science Research Resources Bank, Osaka, Japón. En resumen, las células se cultivaron en DMEM complementado con suero bovino fetal caracterizado al 10 % (Invitrogen, Carlsbad, CA) a 37 °C, CO₂ al 5 %, humedad de un 95 %. Se permitió que las células se expandieran hasta que alcanzaran una confluencia de un 70-95 % momento en el que subcultivaron o cosecharon para su uso en el ensayo.

Ensayo de Proliferación de Células EBC-1

Se administró una dilución en serie del compuesto de ensayo en una placa de fondo transparente de color negro de 96 pocillos (Corning, Corning, NY). Para cada línea celular, se añadieron cinco mil células por pocillo en 200 µl de medio de crecimiento completo. Las placas se incubaron durante 67 horas a 37 °C, CO₂ al 5 %, humedad de un 95 %.

Al final del periodo de incubación, se añadieron 40 µl de una solución de resazurina 440 µM (Sigma, St. Louis, MO) en PBS a cada pocillo y se incubó durante un periodo adicional de 5 horas a 37 °C, CO₂ al 5 %, humedad de un 95 %. Las placas se leyeron en un lector Synergy2 (Biotek, Winooski, VT) usando una excitación de 540 nM y una emisión de 600 nM. Los datos se analizaron usando el software Prism (GraphPad, San Diego, CA) para calcular los valores de la IC₅₀.

10 Cultivo de Células MKN-45

Las células MKN-45 (N° de catálogo JCRB0254) se obtuvieron del Japan Health Science Research Resources Bank, Osaka, Japón. En resumen, las células se cultivaron en medio RPMI 1640 complementado con suero bovino fetal caracterizado al 10 % (Invitrogen, Carlsbad, CA) a 37 °C, CO₂ al 5 %, humedad de un 95 %. Se permitió que las células se expandieran hasta que alcanzaran una confluencia de un 70-95 % momento en el que subcultivaron o cosecharon para su uso en el ensayo.

Ensayo de Proliferación de Células MKN-45

Se administró una dilución en serie del compuesto de ensayo en una placa de fondo transparente de color negro de 96 pocillos (Corning, Corning, NY). Se añadieron cinco mil células por pocillo en 200 µl de medio de crecimiento completo. Las placas se incubaron durante 67 horas a 37 °C, CO₂ al 5 %, humedad de un 95 %. Al final del periodo de incubación, se añadieron 40 µl de una solución de resazurina 440 µM (Sigma, St. Louis, MO) en PBS a cada pocillo y las placas se incubaron durante un periodo adicional de 5 h a 37 °C, CO₂ al 5 %, humedad de un 95 %. Las placas se leyeron en un lector Synergy2 (Biotek, Winooski, VT) usando una excitación de 540 nM y una emisión de 600 nM. Los datos se analizaron usando el software Prism (GraphPad, San Diego, CA) para calcular los valores de la IC₅₀.

25 Ensayo de Quinasa RON

La actividad de la quinasa RON se determinó mediante un ensayo de unión por filtración radiactiva en el que se midió la incorporación de ³³P a partir de ³³P-γ-ATP al sustrato. En este ensayo, la detección de ³³P era indicativa de la actividad de fosforilación de RON que era directamente proporcional a la cantidad del sustrato peptídico fosforilado (KKS RGDYMTMQIG). Inicialmente, la mezcla de reacción contenía: RON 400 nM, HEPES 20 mM, pH 7.5, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 2 mM, EGTA 1 mM, Brij 35 al 0,02 %, 0,02 mg/ml de BSA, Na₃VO₄ 0,1 mM, y DTT 2 mM. La mezcla de reacción se incubó con compuesto a temperatura ambiente durante 30 minutos. Para iniciar la reacción, se añadieron un volumen igual de ATP 20 µM y 0,4 mg/ml de sustrato peptídico y a continuación se incubó a temperatura ambiente durante 2 horas. Las condiciones del ensayo final fueron: RON 200 nM, ATP 10 µM, 0,2 mg/ml de sustrato, HEPES 20 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, Brij 35 al 0,02 %, 0,02 mg/ml de BSA, Na₃VO₄ 0,1 mM, DTT 2 mM, y DMSO al 1 %. Los valores de CI₅₀ se calcularon a partir de una serie de valores de % de Actividad determinados a un intervalo de concentraciones de inhibidor usando rutinas de software tal como se aplica en el paquete de software GraphPad Prism.

Información de la Secuencia/Proteína de RON (entrada Q04912 en UniProtKB/Swiss-Prot)

RON humana recombinante marcada con GST, aminoácidos 983-1400. Expresada en células de insecto.

40 Ensayo de Quinasa FLT1

La actividad de la quinasa FLT1 se determinó mediante un ensayo de unión por filtración radiactiva en el que se mide la incorporación de ³³P a partir de ³³P-γ-ATP al sustrato. En este ensayo, la detección de ³³P era indicativa de la actividad de fosforilación de FLT1 que era directamente proporcional a la cantidad del sustrato peptídico fosforilado poli[Glu:Tyr] (4:1). Inicialmente, la mezcla de reacción contenía: FLT1 400 nM, HEPES 20 mM, pH 7.5, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 2 mM, EGTA 1 mM, Brij 35 al 0,02 %, 0,02 mg/ml de BSA, Na₃VO₄ 0,1 mM, y DTT 2 mM. La mezcla de reacción se incubó con compuesto a temperatura ambiente durante 30 minutos. Para iniciar la reacción, se añadieron un volumen igual de ATP 20 µM y 0,2 mg/ml de sustrato peptídico y a continuación se incubó a temperatura ambiente durante 2 horas. Las condiciones del ensayo final fueron: FLT1 200 nM, ATP 10 µM, 0,1 mg/ml de sustrato, HEPES 20 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, Brij 35 al 0,02 %, 0,02 mg/ml de BSA, Na₃VO₄ 0,1 mM, DTT 2 mM, y DMSO al 1 %. Los valores de CI₅₀ se calcularon a partir de una serie de valores de % de Actividad determinados a un intervalo de concentraciones de inhibidor usando rutinas de software tal como se aplica en el paquete de software GraphPad Prism.

Información de la Secuencia/Proteína de FLT1 (entrada P17948 en UniProtKB/Swiss-Prot)

FLT1 humana recombinante marcada con GST, aminoácidos 781-1338. Expresada en células de insecto.

Ensayo de Quinasa RET

- 5 La actividad de la quinasa RET se determinó siguiendo la producción de ADP a partir de la reacción de quinasa a través del acoplamiento con el sistema piruvato quinasa/lactato deshidrogenasa (véase, por ejemplo, Schindler y col. Science (2000) 289: 1938-1942). En este ensayo, la oxidación de NADH (por lo tanto, la disminución a A340 nm) se controló continuamente de forma espectrofotométrica. La mezcla de reacción (100 µl) contenía RET (restos de los aminoácidos 658-1114, de Invitrogen, 2 nM), poliE4Y (1,5 mg/ ml), MgCl₂ (18 mM), piruvato quinasa (4 unidades), lactato deshidrogenasa (0,7 unidades), fosfoenol piruvato (1 mM), y NADH (0,28 mM) en tampón Tris 90 mM que
10 contenía octil-glucósido al 0,2 %, DTT 1 mM y DMSO al 1 %, pH 7,5. los compuestos de ensayo se incubaron con quinasa RET y otros reactivos de reacción a 22 °C durante < 2 min antes de añadir ATP (500 µM) para comenzar la reacción. La absorción a 340 nm se controló continuamente durante 3 horas a 30 °C en un Lector BioTek Synergy 2. La velocidad de reacción se calculó usando el marco temporal de 1 a 2 h. El porcentaje de inhibición se obtuvo por comparación de la velocidad de reacción con la de un control (es decir, sin compuesto de ensayo). Los valores de
15 Cl₅₀ se calcularon a partir de una serie de valores de porcentaje de inhibición determinados a un intervalo de concentraciones de inhibidor usando rutinas de software tal como se aplica en el paquete de software GraphPad Prism.

Información de la Secuencia/Proteína de RET (entrada P07949 en UniProtKB/Swiss-Prot)

RET humana recombinante marcada con GST, aminoácidos 658-1114. Expresada en células de insecto.

- 20 Los compuestos de Fórmula I presentan actividad inhibidora en uno o más de los ensayos que se han mencionado anteriormente cuando se evaluaron a concentraciones ≤ 10 µM.

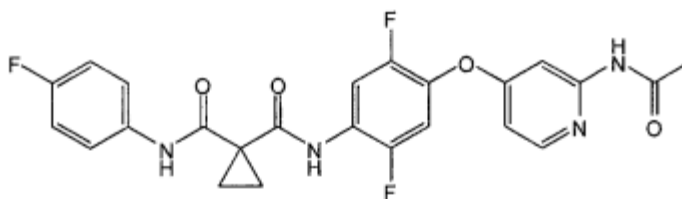
- Un aumento inesperado de la potencia y/o selectividad se observa cuando el anillo de fenilo central de los compuestos que se desvelan en el presente documento contienen un patrón distinto de *para*-di- sustitución. Además, se tiene la teoría de que la presencia de determinados restos R3 en el anillo heteroaromático que contiene nitrógeno monocíclico funcionan en concierto con el patrón de *para*-di-sustitución del anillo de fenilo central para dar origen de
25 forma inesperada a un aumento adicional de la potencia y/o selectividad. Se tiene la teoría de que la identidad y la ubicación de determinados restos del anillo heteroaromático con respecto al engarce de oxígeno del éter y un átomo de nitrógeno del anillo contribuyen a estos resultados. Por ejemplo, en los compuestos que se describen en el presente documento, el resto NH-R3 se localiza de forma regioquímica en la posición *meta* con respecto al engarce de oxígeno del éter y en posición *orto* con respecto a un átomo de nitrógeno del anillo.
30

- La potencia y la selectividad inesperadas de los compuestos que tienen las características de la **Fórmula I** se exponen a modo de ejemplo en los datos que se presentan en la **Tabla 1**. El **Compuesto F**, el **Compuesto G**, y el **Compuesto H** se desvelan en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 2008/0319188 A1 (en lo sucesivo en el presente documento "la Solicitud '188"). Los datos para el **Compuesto F**, el **Compuesto G**, y el **Compuesto H** se
35 toman a partir de los valores publicados en la solicitud '188 (páginas 96-97) y en la Publicación de Patente de Estados Unidos N°. 2009/0227556 A1 (en lo sucesivo en el presente documento "la solicitud '556"). Los datos para el **Compuesto D** (Ejemplo 1) y el **Compuesto E** (Ejemplo 8) se obtuvieron con los métodos que se describen en la sección de **Datos Biológicos**, que sigue a continuación.

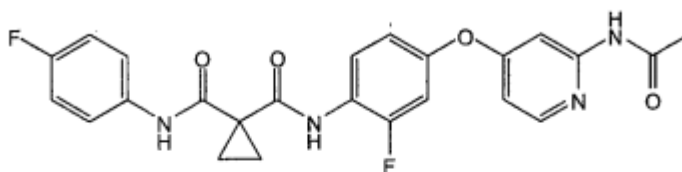
Tabla 1

Inhibidor	Cl ₅₀ de MET	Cl ₅₀ de RON	Veces Selectivo de RON/MET	Cl ₅₀ de RET	Veces Selectivo de RET/MET	Cl ₅₀ de VEGFR-1	Veces Selectivo de VEGFR-1/MET	Cl ₅₀ de VEGFR-2	Veces Selectivo de VEGFR-2/MET
Compuesto F	53 nM	17 nM	0,32	130 nM	2,45	88 nM	1,66	240 nM	4,53
Compuesto G	47 nM	2 nM	0,04	38 nM	0,81	21 nM	0,45	100 nM	2,13
Compuesto H	4nM	3 nM	0,75	28 nM	7	14 nM	3,5	10 nM	2,5
Compuesto D	4 nM	5.000 nM	> 1.250	> 3.300 nM	> 825	79 nM	19,75	52 nM	
Compuesto E	26 nM	100 nM	3,85	43 nM	1,65	160 nM	6,15	122 nM	4,69

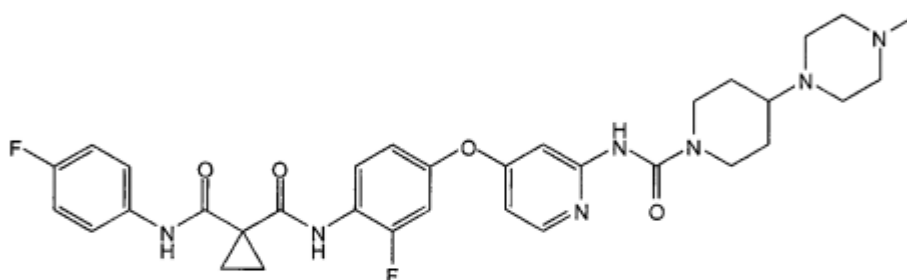
Las estructuras del **Compuesto F**, el **Compuesto G**, el **Compuesto H**, el **Compuesto D**, y el **Compuesto E** se muestran a continuación.



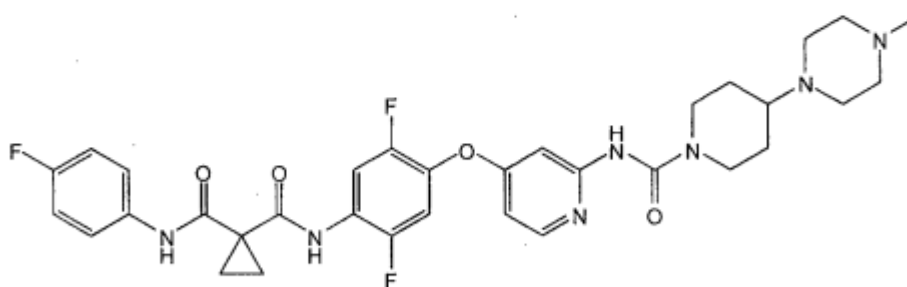
Compuesto D (Ejemplo 1)



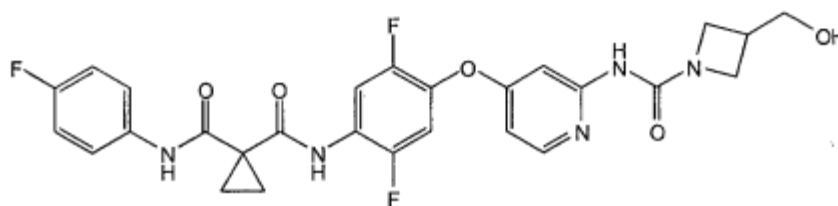
Compuesto de Referencia E (Ejemplo 8)



Compuesto de Referencia F



Compuesto de Referencia G



Compuesto de Referencia H

El **Compuesto F** ciclopropano diamida, el **Compuesto G**, y el **Compuesto H** se desvelaron en la Solicitud '188 como los Ejemplos 15, 92, y 91, respectivamente. Tal como se muestra en la Tabla 1, se informó que el **Compuesto F** y el **Compuesto G** inhibían la actividad bioquímica de la quinasa MET con valores comparables de CI_{50} de 53 nM

y 47 nM, respectivamente.

Las estructuras del **Compuesto F** y del **Compuesto G** son casi idénticas, con la excepción de que el **Compuesto F** está mono-fluorado en el anillo de fenilo central mientras que el **Compuesto G** está di-fluorado en los que los dos átomos de flúor están orientados en *para*- con respecto al uno del otro en el anillo de fenilo central.

5 Por el contrario, se ha encontrado de forma inesperada que el **Compuesto D**, que se desvela en el presente documento, inhibe fuertemente la quinasa c-MET con un valor de CI_{50} de 4 nM. El **Compuesto D** es 6,5 veces más potente frente a la quinasa c-MET que su análogo mono-fluoro, el **Compuesto E** (4 nM frente a 26 nM; véase la **Tabla 1**). Esta potencia 6,5 veces mayor frente a la quinasa MET es inesperada en vista de los datos de inhibición de c-MET para el **Compuesto G** en comparación con su análogo mono-fluoro, el **Compuesto F**. Tal como se indica en la Solicitud '188, el **Compuesto G** y el **Compuesto F** presentan básicamente una potencia equivalente frente a la quinasa c-MET (53 nM frente a la 47 nM, respectivamente; relación de potencia de 1,1 veces). Véase la solicitud '188, páginas 96-97. Además, se informa que el **Compuesto H** es un potente inhibidor de la quinasa MET, con una CI_{50} de 4 nM. *Id.* el **Compuesto H**, al igual que el **Compuesto D**, está difluorado, con los dos átomos de flúor estando orientados en posición *para* con respecto el uno del otro en el anillo de fenilo central. Sin embargo, el **Compuesto H** no presenta la selectividad frente a la inhibición de c-MET que se ha observado para el **Compuesto D**.

Además, se ha encontrado de forma inesperada que el **Compuesto D** presenta una selectividad de quinasa mucho más elevada frente a las quinasas RON, RET, VEGFR-1, y VEGFR-2, en comparación con el **Compuesto E**. Véase la **Tabla 1**. RON es una quinasa muy cercana de la subfamilia de quinasas MET, y a menudo, los inhibidores de la quinasa MET no son selectivos frente a RON. Aunque el **Compuesto D** es > 1.250 veces selectivo de la quinasa MET frente a la quinasa RON, el **Compuesto E** es solamente 3,85 veces de la quinasa MET frente a la quinasa RON. Véase la **Tabla 1**. Además, aunque el **Compuesto D** es > 825 veces selectivo de la quinasa MET frente a la quinasa RET, el **Compuesto E** es solamente 1,65 veces selectivo de la quinasa MET frente a la quinasa RET. Además, aunque el **Compuesto D** es 19,75 veces selectivo de la quinasa MET frente a la quinasa VEGFR-1, el **Compuesto E** es significativamente menos selectivo: 6,15 veces selectivo de la quinasa MET frente a la quinasa VEGFR-1. Finalmente, aunque el **Compuesto D** es 13 veces selectivo de la quinasa MET frente a la quinasa VEGFR-2, el **Compuesto E** es significativamente menos selectivo: 4,69 veces selectivo de la quinasa MET frente a la quinasa VEGFR-2.

Por el contrario, tal como se ilustra en la **Tabla 1**, el **Compuesto F**, el **Compuesto G**, y el **Compuesto H** no presentan selectividad de c-MET frente a la quinasa RON, tal como se pone en evidencia con los valores de CI_{50} indicados frente a RON de 17 nM, 2 nM, y 3 nM, respectivamente. Véase la **Tabla 1**, que sigue a continuación y la solicitud'556, página 36. Además, tal como se muestra en la **Tabla 1**, el número de veces de selectividad de RON con respecto a la quinasa MET es 0,32, 0,04, y que 0,75, respectivamente, para el **Compuesto F**, el **Compuesto G**, y el **Compuesto H**, lo que indica que los compuestos son más potentes frente a la quinasa RON que frente a la quinasa MET. A la vista de estos datos, la selectividad del **Compuesto D** frente a estas quinasas 'diana inactiva' es inesperada. En resumen, se hace la teoría de que la presencia del patrón de *para*- di- sustitución del anillo de fenilo central, en combinación con el resto acetamida del anillo de piridina, transmite esta potencia y selectividad inesperadas frente a estas 'diana inactivas.'

Sin desear quedar ligado a ninguna teoría en particular, se tiene la teoría de que la presencia de determinados restos R3 que no son hidrógeno en el anillo heteroaromático que contiene nitrógeno monocíclico funcionan en concierto con el patrón de *para*-di-sustitución del anillo de fenilo central para dar origen de forma inesperada a una mejora adicional de la potencia y/o la selectividad. Específicamente, una diferencia en la estructura del **Compuesto D**, el **Compuesto G**, y el **Compuesto H** reside en la identidad del sustituyente en el anillo de piridina. En el **Compuesto D**, este sustituyente es -NHC(O)CH₃ (una acetamida), mientras que en el **Compuesto G** y en el **Compuesto H** el sustituyente es una urea más extendida. En resumen, se tiene la teoría de que la combinación de la presencia del patrón de *para*-di-sustitución del anillo de fenilo central, en combinación con el resto específico del anillo de piridina (por ejemplo, restos de acetamida frente a urea extendida), confiere esta potencia y alta selectividad inesperadas de c-MET frente a estas 'diana inactivas'. Otras características que también pueden contribuir a los resultados inesperados que se describen en el presente documento incluyen: una relación *para*-regioquímica entre el engarce de oxígeno del éter y los átomos de nitrógeno de la amida unidos al anillo de fenilo central; una relación *para*- regioquímica entre el átomo de oxígeno engarce del éter y el nitrógeno del anillo en el anillo que contiene nitrógeno; y la ausencia de un espaciador alquilo entre el anillo aromático y el nitrógeno del ciclopropano carbonilo. Aunque en la bibliografía se han informado ciclopropano amidas como inhibidores de la actividad de la quinasa c-MET, los compuestos que tienen las características que se han analizado anteriormente no se han desvelado.

Equivalentes

Los expertos en la materia reconocerán, o serán capaces de comprobar, usando nada más que experimentación de rutina, numerosos equivalentes a las realizaciones específicas que se describen específicamente en la presente divulgación. Se pretende que dichos equivalentes se incluyan en el alcance de las siguientes reivindicaciones.

LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> Deciphera Pharmaceuticals, LLC
- <120> CICLOPROPIL DICARBOXAMIDAS Y ANÁLOGOS QUE PRESENTAN ACTIVIDADES ANTICÁNCER Y ANTIPROLIFERATIVAS
- 5 <130> 218-002
- <140> EP 11719421.7
- <141> 29-04-2011
- <150> PCT/US2011/034556
- <151> 29-04-2011
- 10 <150> US 61/329.548
- <151> 29-04-2010
- <160> 4
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- 15 <211> 676
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial
- <220>
- <223> c- KIT con fusión de GST N- terminal
- 20 <400> 1

Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro Thr Arg Leu Leu
1 5 10 15

Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu Tyr Glu Arg Asp
20 25 30

Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu Gly Leu Glu Phe
35 40 45

Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys Leu Thr Gln Ser
50 55 60

Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn Met Leu Gly Gly
65 70 75 80

Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu Gly Ala Val Asp
85 90 95

Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser Lys Asp Phe Glu Thr
100 105 110

ES 2 475 741 T3

Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu Met Leu Lys Met Phe
 115 120 125
 Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn Gly Asp His Val Thr
 130 135 140
 His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp Val Val Leu Tyr Met
 145 150 155 160
 Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu Val Cys Phe Lys Lys
 165 170 175
 Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr Leu Lys Ser Ser Lys
 180 185 190
 Tyr Ile Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala Thr Phe Gly Gly Gly Asp
 195 200 205
 His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Val Pro Arg His Asn Gln Thr Ser Leu
 210 215 220
 Tyr Lys Lys Ala Gly Ser Ala Ala Ala Val Leu Glu Glu Asn Leu Tyr
 225 230 235 240
 Phe Gln Gly Thr Tyr Lys Tyr Leu Gln Lys Pro Met Tyr Glu Val Gln
 245 250 255
 Trp Lys Val Val Glu Glu Ile Asn Gly Asn Asn Tyr Val Tyr Ile Asp
 260 265 270
 Pro Thr Gln Leu Pro Tyr Asp His Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asn Arg
 275 280 285
 Leu Ser Phe Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gly Ala Phe Gly Lys Val Val
 290 295 300
 Glu Ala Thr Ala Tyr Gly Leu Ile Lys Ser Asp Ala Ala Met Thr Val
 305 310 315 320
 Ala Val Lys Met Leu Lys Pro Ser Ala His Leu Thr Glu Arg Glu Ala
 325 330 335
 Leu Met Ser Glu Leu Lys Val Leu Ser Tyr Leu Gly Asn His Met Asn
 340 345 350

Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Ile Gly Gly Pro Thr Leu Val
 355 360 365

Ile Thr Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu Asn Phe Leu Arg Arg
 370 375 380

Lys Arg Asp Ser Phe Ile Cys Ser Lys Gln Glu Asp His Ala Glu Ala
 385 390 395 400

Ala Leu Tyr Lys Asn Leu Leu His Ser Lys Glu Ser Ser Cys Ser Asp
 405 410 415

Ser Thr Asn Glu Tyr Met Asp Met Lys Pro Gly Val Ser Tyr Val Val
 420 425 430

Pro Thr Lys Ala Asp Lys Arg Arg Ser Val Arg Ile Gly Ser Tyr Ile
 435 440 445

Glu Arg Asp Val Thr Pro Ala Ile Met Glu Asp Asp Glu Leu Ala Leu
 450 455 460

Asp Leu Glu Asp Leu Leu Ser Phe Ser Tyr Gln Val Ala Lys Gly Met
 465 470 475 480

Ala Phe Leu Ala Ser Lys Asn Cys Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg
 485 490 495

Asn Ile Leu Leu Thr His Gly Arg Ile Thr Lys Ile Cys Asp Phe Gly
 500 505 510

Leu Ala Arg Asp Ile Lys Asn Asp Ser Asn Tyr Val Val Lys Gly Asn
 515 520 525

Ala Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Ile Phe Asn Cys
 530 535 540

Val Tyr Thr Phe Glu Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Phe Leu Trp
 545 550 555 560

Glu Leu Phe Ser Leu Gly Ser Ser Pro Tyr Pro Gly Met Pro Val Asp
 565 570 575

Ser Lys Phe Tyr Lys Met Ile Lys Glu Gly Phe Arg Met Leu Ser Pro
 580 585 590

ES 2 475 741 T3

Glu His Ala Pro Ala Glu Met Tyr Asp Ile Met Lys Thr Cys Trp Asp
595 600 605

Ala Asp Pro Leu Lys Arg Pro Thr Phe Lys Gln Ile Val Gln Leu Ile
610 615 620

Glu Lys Gln Ile Ser Glu Ser Thr Asn His Ile Tyr Ser Asn Leu Ala
625 630 635 640

Asn Cys Ser Pro Asn Arg Gln Lys Pro Val Val Asp His Ser Val Arg
645 650 655

Ile Asn Ser Val Gly Ser Thr Ala Ser Ser Ser Gln Pro Leu Leu Val
660 665 670

His Asp Asp Val
675

<210> 2
<211> 474
<212> PRT
<213> Homo sapiens

5

<400> 2

Met Ser Tyr Tyr His His His His His His Asp Tyr Asp Ile Pro Thr
1 5 10 15

Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ala Met Leu Val Pro Arg Gly Ser
20 25 30

Pro Trp Ile Pro Phe Thr Met Lys Lys Arg Lys Gln Ile Lys Asp Leu
35 40 45

Gly Ser Glu Leu Val Arg Tyr Asp Ala Arg Val His Thr Pro His Leu
50 55 60

Asp Arg Leu Val Ser Ala Arg Ser Val Ser Pro Thr Thr Glu Met Val
65 70 75 80

Ser Asn Glu Ser Val Asp Tyr Arg Ala Thr Phe Pro Glu Asp Gln Phe
85 90 95

Pro Asn Ser Ser Gln Asn Gly Ser Cys Arg Gln Val Gln Tyr Pro Leu
100 105 110

Thr Asp Met Ser Pro Ile Leu Thr Ser Gly Asp Ser Asp Ile Ser Ser

ES 2 475 741 T3

115		120		125
Pro Leu Leu Gln Asn Thr Val His Ile Asp Leu Ser Ala Leu Asn Pro				
130		135		140
Glu Leu Val Gln Ala Val Gln His Val Val Ile Gly Pro Ser Ser Leu				
145		150		155
Ile Val His Phe Asn Glu Val Ile Gly Arg Gly His Phe Gly Cys Val				
		165		170
				175
Tyr His Gly Thr Leu Leu Asp Asn Asp Gly Lys Lys Ile His Cys Ala				
		180		185
				190
Val Lys Ser Leu Asn Arg Ile Thr Asp Ile Gly Glu Val Ser Gln Phe				
		195		200
				205
Leu Thr Glu Gly Ile Ile Met Lys Asp Phe Ser His Pro Asn Val Leu				
		210		215
				220
Ser Leu Leu Gly Ile Cys Leu Arg Ser Glu Gly Ser Pro Leu Val Val				
		225		230
				235
				240
Leu Pro Tyr Met Lys His Gly Asp Leu Arg Asn Phe Ile Arg Asn Glu				
		245		250
				255
Thr His Asn Pro Thr Val Lys Asp Leu Ile Gly Phe Gly Leu Gln Val				
		260		265
				270
Ala Lys Gly Met Lys Tyr Leu Ala Ser Lys Lys Phe Val His Arg Asp				
		275		280
				285
Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Leu Asp Glu Lys Phe Thr Val Lys Val				
		290		295
				300
Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Met Tyr Asp Lys Glu Tyr Tyr Ser				
		305		310
				315
				320
Val His Asn Lys Thr Gly Ala Lys Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Leu				
		325		330
				335
Glu Ser Leu Gln Thr Gln Lys Phe Thr Thr Lys Ser Asp Val Trp Ser				
		340		345
				350
Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Leu Met Thr Arg Gly Ala Pro Pro Tyr				

ES 2 475 741 T3

355 360 365
 Pro Asp Val Asn Thr Phe Asp Ile Thr Val Tyr Leu Leu Gln Gly Arg
 370 375 380
 Arg Leu Leu Gln Pro Glu Tyr Cys Pro Asp Pro Leu Tyr Glu Val Met
 385 390 395 400
 Leu Lys Cys Trp His Pro Lys Ala Glu Met Arg Pro Ser Phe Ser Glu
 405 410 415
 Leu Val Ser Arg Ile Ser Ala Ile Phe Ser Thr Phe Ile Gly Glu His
 420 425 430
 Tyr Val His Val Asn Ala Thr Tyr Val Asn Val Lys Cys Val Ala Pro
 435 440 445
 Tyr Pro Ser Leu Leu Ser Ser Glu Asp Asn Ala Asp Asp Glu Val Asp
 450 455 460
 Thr Arg Pro Ala Ser Phe Trp Glu Thr Ser
 465 470

<210> 3
 <211> 315
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 3

Asp Pro Asp Glu Leu Pro Leu Asp Glu His Cys Glu Arg Leu Pro Tyr
 1 5 10 15
 Asp Ala Ser Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asp Arg Leu Lys Leu Gly Lys
 20 25 30
 Pro Leu Gly Arg Gly Ala Phe Gly Gln Val Ile Glu Ala Asp Ala Phe
 35 40 45
 Gly Ile Asp Lys Thr Ala Thr Cys Arg Thr Val Ala Val Lys Met Leu
 50 55 60
 Lys Glu Gly Ala Thr His Ser Glu His Arg Ala Leu Met Ser Glu Leu
 65 70 75 80
 Lys Ile Leu Ile His Ile Gly His His Leu Asn Val Val Asn Leu Leu
 85 90 95

ES 2 475 741 T3

Gly Ala Cys Thr Lys Pro Gly Gly Pro Leu Met Val Ile Val Glu Phe
 100 105 110
 Cys Lys Phe Gly Asn Leu Ser Thr Tyr Leu Arg Ser Lys Arg Asn Glu
 115 120 125
 Phe Val Pro Tyr Lys Val Ala Pro Glu Asp Leu Tyr Lys Asp Phe Leu
 130 135 140
 Thr Leu Glu His Leu Ile Cys Tyr Ser Phe Gln Val Ala Lys Gly Met
 145 150 155 160
 Glu Phe Leu Ala Ser Arg Lys Cys Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg
 165 170 175
 Asn Ile Leu Leu Ser Glu Lys Asn Val Val Lys Ile Cys Asp Phe Gly
 180 185 190
 Leu Ala Arg Asp Ile Tyr Lys Asp Pro Asp Tyr Val Arg Lys Gly Asp
 195 200 205
 Ala Arg Leu Pro Leu Lys Trp Met Ala Pro Glu Thr Ile Phe Asp Arg
 210 215 220
 Val Tyr Thr Ile Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp
 225 230 235 240
 Glu Ile Phe Ser Leu Gly Ala Ser Pro Tyr Pro Gly Val Lys Ile Asp
 245 250 255
 Glu Glu Phe Cys Arg Arg Leu Lys Glu Gly Thr Arg Met Arg Ala Pro
 260 265 270
 Asp Tyr Thr Thr Pro Glu Met Tyr Gln Thr Met Leu Asp Cys Trp His
 275 280 285
 Gly Glu Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Ser Glu Leu Val Glu His Leu
 290 295 300
 Gly Asn Leu Leu Gln Ala Asn Ala Gln Gln Asp
 305 310 315

<210> 4
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Desconocido

<220>

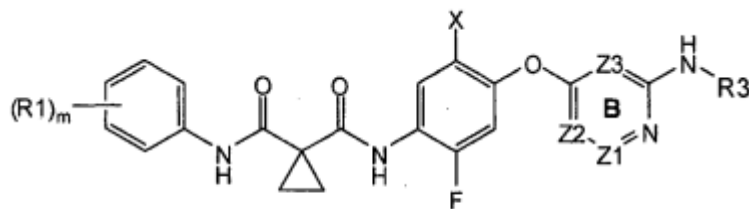
<223> Sustrato peptídico de quinasa RON

<400> 4

Lys	Lys	Ser	Arg	Gly	Asp	Tyr	Met	Thr	Met	Gln	Ile	Gly
1				5					10			

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I,



Fórmula I

o una sal, enantiómero, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

X es halógeno;
Z1 y Z2 son CR₂;

Z3 es CH;

cada R1 es independiente e individualmente halógeno, H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₃-C₇ ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, o -CN;

cada R2 es individual e independientemente H, halógeno, alquilo C₁-C₆, o ciano;

R3 es -C(O)R4, -C(O)-arilo C₆-C₁₀, -C(O)-heterociclilo C₄-C₆, o -C(O)-heteroarilo C₅-C₆, en la que

arilo es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo; y

con la condición de que cuando R3 es -C(O)-heterociclilo C₄-C₆, el heterociclilo no tenga un punto de unión de N a -C(O);

R4 es cicloalquilo C₃-C₈, alquilo C₁-C₇, -(CH₂)_p-CN, -(CH₂)_p-OR6, -(CH₂)_p-NR6(R7), -(CH₂)_p-SO₂-alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_p-arilo C₆-C₁₀, -(CH₂)_p-heteroarilo C₅-C₆, o -(CH₂)_p-heterociclilo C₄-C₆, en la que

cada alquilo o alquilenos está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C₁-C₆; y

arilo es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo;

cada R6 y R7 es individual e independientemente H, alquilo C₁-C₆, o alquilo C₃-C₈ ramificado;

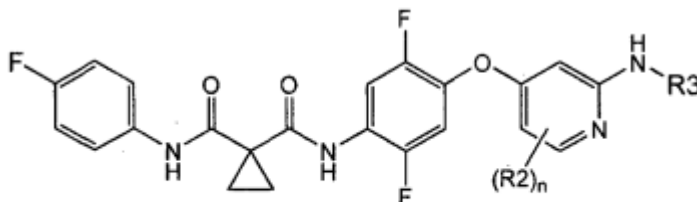
cada cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo está independientemente sustituido con -(R25)_m;

cada R25 es individual e independientemente alquilo C₁-C₆, alquilo C₃-C₈ ramificado, halógeno, -(CH₂)_m-CN, -(CH₂)_m-OR6, -(CH₂)_m-NR6(R7), -(CH₂)_m-SO₂-alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_m-C(O)NR6(R7), -(CH₂)_m-C(O)-heterociclilo C₄-C₆, o -(CH₂)_m-heterociclilo C₄-C₆, en el que cada alquilo o alquilenos está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C₁-C₆;

cada m es individual e independientemente 0, 1, 2 o 3; y

p es 1, 2 o 3.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de Fórmula Ic,



Fórmula Ic

o una sal, enantiómero, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

n es 0, 1 o 2 y R3 es -C(O)R4.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R4 es cicloalquilo C₃-C₈, alquilo C₁-C₇, -(CH₂)_p-CN, -(CH₂)_p-OR6, -(CH₂)_p-NR6(R7), -(CH₂)_p-SO₂-alquilo C₁-C₆, o -(CH₂)_p-heterociclilo C₄-C₆, y en el que cada alquilo o alquilenos está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C₁-C₆.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R4 es cicloalquilo C₃-C₈, alquilo C₁-C₇ o y en el que cada alquilo o alquilenos está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C₁-C₆.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en *N*-(4-(2-acetamidopiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(4-(2-acetamidopiridin-4-iloxi)-5-cloro-2-fluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(4-(2-acetamidopiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(4-(2-(dimetilamino)acetamido)piridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(4-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(2,5-difluoro-4-(2-propionamidopiridin-4-iloxi)fenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(2,5-difluoro-4-((2-(2-metoxiacetamido)piridin-4-iloxi)fenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(2,5-difluoro-4-(2-isobutiramidopiridin-4-iloxi)fenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(4-(2-(2-cianoacetamido)piridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(4-(2-(azetidina-3-carboxamido)piridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-di-carboxamida, *N*-(4-(2-(ciclobutanocarboxamido)piridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, (*R*)-*N*-(2,5-difluoro-4-((2-(2-metoxipropanamido)piridin-4-iloxi)fenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, (*R*)-*N*-(2,5-difluoro-4-((2-(2-hidroxipropanamido)piridin-4-iloxi)fenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(2,5-difluoro-4-((2-pivalamidopiridin-4-iloxi)fenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, (*S*)-*N*-(2,5-difluoro-4-((2-(2-metoxipropanamido)piridin-4-iloxi)fenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, acetato de (*S*)-1-((4-(2,5-difluoro-4-(1-((4-fluorofenil)carbamoil)ciclopropanocarboxamido)fenoxi)piridin-2-il)amino)-1-oxopropan-2-ilo, *N*-(2,5-difluoro-4-((2-(2-fluoro-2-metilpropanamido)piridin-4-iloxi)fenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida y sales farmacéuticamente aceptables y tautómeros del mismo.

6. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. La composición de la reivindicación 6, que comprende adicionalmente un aditivo seleccionado entre adyuvantes, excipientes, diluyentes, o estabilizantes.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es *N*-(4-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(2,5-difluoro-4-(2-propionamidopiridin-4-iloxi)fenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, *N*-(4-(2-acetamidopiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de la reivindicación 8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. La composición de la reivindicación 9, que comprende adicionalmente un aditivo seleccionado entre adyuvantes, excipientes, diluyentes, o estabilizantes.

11. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento del cáncer.

12. El compuesto para el uso de la reivindicación 11, en el que el cáncer es de tumores sólidos, de tumores gástricos, cáncer de esófago, melanomas, glioblastomas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de ovarios, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cánceres de pulmón, cáncer de mama, cánceres de riñón, cánceres de hígado, carcinomas de cuello del útero, metástasis de sitios tumorales primarios, carcinoma de tiroides, cáncer de pulmón de células no pequeñas, mesotelioma, o cánceres de colon.