

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 501**

51 Int. Cl.:

C07D 213/75 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2016 PCT/IN2016/050142**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.11.2016 WO16185490**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2016 E 16796030 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2020 EP 3297991**

54 Título: **Etinos de amidoheteroaril aroil hidrazida novedosos**

30 Prioridad:

18.05.2015 IN 1953MU2015

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

21.07.2020

73 Titular/es:

**SUN PHARMA ADVANCED RESEARCH
COMPANY LTD (100.0%)
17/B Mahal Industrial Estate Mahakali Caves
Road Andheri (E)
Mumbai 400093, IN**

72 Inventor/es:

**CHOKSHI, HEMANT ASHVINBHAI;
CHIMANWALA, SABBIRHUSEN YUSUFBHAI;
MEHTA, VARUN ANILKUMAR;
SENGUPTA, PRABAL y
RAO, CHITTURI TRINADHA**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 774 501 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

Etinos de amidoheteroaril aroil hidrazida novedosos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos Etinos de amidoheteroaril aroil hidrazida novedosos para su uso como inhibidores de tirosina quinasa, el procedimiento de preparación de los mismos y el uso de los compuestos para la preparación de composiciones farmacéuticas en el tratamiento terapéutico de trastornos relacionados con tirosina quinazas en humanos.

Antecedentes de la invención

10 Las proteínas tirosina quinazas se reconocen actualmente como objetivos moleculares importantes para el desarrollo de fármacos en el tratamiento de varios trastornos, particularmente en el tratamiento de trastornos proliferativos. La desregulación de la actividad de la tirosina quinasa se ha convertido en un mecanismo principal por el cual las células cancerosas evaden las restricciones fisiológicas normales sobre el crecimiento, la proliferación y la supervivencia. Una de las áreas de enfoque clave en el descubrimiento de fármacos anti-TK es el diseño y desarrollo de pequeñas moléculas que pueden inhibir directamente la actividad catalítica de la quinasa al interferir con la unión de ATP o sustratos. Una ventaja importante de la terapia dirigida por TK es la posibilidad de realizar estudios farmacodinámicos que correlacionan la inhibición de la TK dirigida en células cancerosas con respuestas clínicas al fármaco.

Los inhibidores clásicos de la tirosina quinasa, que son predominantemente los inhibidores de la quinasa Bcr-Abl que están actualmente en uso clínico, se describen en la siguiente literatura de patentes:

- 20 • Patente de los Estados Unidos No. 5,521,184 (la patente '184) (4-[(Metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-fenil]benzamida metanosulfonato (mesilato de imatinib, Gleevec®)
- Patente de los Estados Unidos No. 7,169,791 (la patente '791): ejemplifica 4-Metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida (Nilotinib, Tasigna®)
- 25 • Patente de los Estados Unidos No. 6,596,746 (la patente '746): ejemplifica N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-(6-(4-(2-hidroxi-etil) piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-carboxamida (Dasatinib, Sprycel®)

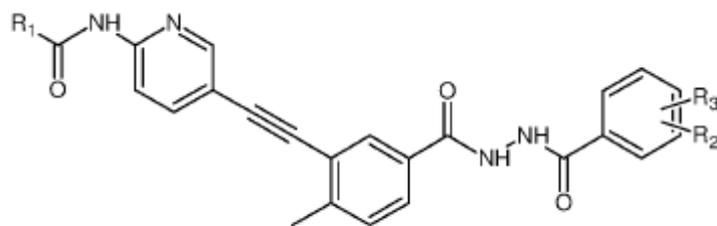
Mientras que la segunda generación de inhibidores de TK en clínica, es decir, nilotinib y dasatinib han brindado una opción de tratamiento adicional a los pacientes que han desarrollado resistencia al imatinib, existen ciertas deficiencias con respecto a sus efectos secundarios. Particularmente en el caso de dasatinib, el aumento de la potencia puede estar asociado con toxicidades adversas fuera del objetivo, que probablemente se relacionan con su actividad inhibitoria contra una gama más amplia de proteínas quinazas tal como Kit, PDGFR y receptor de efrina (EphA2) tirosina quinazas que se implican directamente en la hematopoyesis, el control de la presión del líquido intersticial tisular y la angiogénesis. Estos efectos pueden proporcionar la explicación fisiológica de algunas de las toxicidades asociadas con la terapia con dasatinib, tal como la mielosupresión y el derrame pleural. Además, el tratamiento con inhibición de la quinasa Abl altamente potente tiene potencial para el desarrollo de cardiotoxicidad en pacientes con CML.

Los estudios han demostrado que los pacientes que toman imatinib desarrollan resistencia al fármaco durante el curso de la terapia. Investigaciones recientes han proporcionado una mejor comprensión del mecanismo de resistencia que condujo al desarrollo de inhibidores de TK de segunda generación. Aunque los inhibidores de TK de segunda generación en la clínica ofrecen alternativas de tratamiento para pacientes que desarrollan resistencia a la terapia con imatinib, el pronóstico para los pacientes que tienen la mutación T315I no es bueno ya que ninguna de estas terapias comercializadas actualmente es eficaz. De este modo, existe una necesidad médica insatisfecha con respecto al tratamiento de pacientes que tienen la mutación T315I. La omacetaxina (homoharringtonina) está aprobada por la FDA para pacientes con CML con T315I. Sin embargo, es un fármaco intravenoso con un mecanismo de acción no específico. El compuesto Ariad Ponatinib (AP24534, US 8114874) también está aprobado por la FDA de los EE. UU., pero tiene una advertencia en recuadro para coágulos sanguíneos que amenazan el riesgo y estrechamiento severo de los vasos sanguíneos. Otros fármacos candidatos en fase clínica incluyen el compuesto Deciphera DCC-2036 (Publicación PCT No. WO 2008/046003). El presente solicitante reportó previamente nuevas hidrazidas de diarilacetileno como inhibidores de tirosina quinasa publicados como WO 2012/098416 A1.

50 La presente invención describe nuevos compuestos que contienen etinos de amidoheteroaril aroil hidrazida novedosos que no solo son inhibidores potentes de la tirosina quinasa Abl sino también en sus versiones mutantes.

Resumen

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I



Fórmula I

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en la que,

5 R₁ se selecciona de -cicloalquilo C₃₋₆, -alquilo C₁₋₆-NH₂, -alquilo C₁₋₆-NH(alquilo C₁₋₆), -alquilo C₁₋₆-N (alquilo C₁₋₆)₂, -alquilo C₁₋₆, heterociclilo-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -NH(cicloalquilo C₃₋₆) y heterociclilo en el que heterociclilo es un anillo no aromático de 5-6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados individualmente de N, O o S;

R₁ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de -alquilo C₁₋₄, halógeno, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂ e hidroxilo;

10 R₂ y R₃ se seleccionan individualmente de un grupo de hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₄, heterociclilo-alquilo C₁₋₄ y heteroarilo en el que, heterociclilo es un anillo no aromático de 5-6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O S y no está sustituido o está sustituido con -alquilo C₁₋₄ y heteroarilo es un anillo aromático de 5-6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O S y está no sustituido o sustituido con -alquilo C₁₋₄.

15 Los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes de la tirosina quinasa Abl, incluidos sus mutantes, y se pueden usar para tratar la enfermedad que responde a una inhibición de una tirosina quinasa, especialmente una enfermedad neoplásica.

Definición

20 Las siguientes son definiciones de los términos usados en esta especificación. La definición inicial proporcionada para un grupo o término en este documento se aplica a ese grupo o término a lo largo de la presente especificación, individualmente o como parte de otro grupo, a menos que se indique lo contrario.

25 El término "cicloalquilo" denota un sistema de anillo mono o multicíclico no aromático de 3 a aproximadamente 13 átomos de carbono. Los anillos monocíclicos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo multicíclicos simples incluyen perhidronaftilo, perhidroindenilo, etc. los grupos multicíclicos en puente incluyen adamantilo y norbornilo, etc., y grupos espiromulticíclicos para, por ejemplo, espiro (4,4)no-2-ilo. A menos que se establezca o se indique lo contrario, todos los grupos cicloalquilo descritos o reivindicados en este documento pueden estar sustituidos o no sustituidos.

30 El término "alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo que incluye únicamente átomos de carbono e hidrógeno en la cadena principal, ya sea lineal o ramificada, que tiene de uno a ocho átomos de carbono, ambos inclusive, y que está unido al resto del molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo y 1,1-dimetiletilo (t-butilo). El término "alquilo C₁₋₆" se refiere a una cadena alquilo, lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, ambos inclusive. A menos que se establezca o se indique lo contrario, todos los grupos alquilo descritos o reivindicados en este documento pueden estar sustituidos o no sustituidos.

35 El término "alqueno" se refiere a una cadena de hidrocarburo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, ambos inclusive e incluyendo al menos un doble enlace carbono-carbono que no está en la posición 1, y puede tener configuración (E) o (Z). Los ejemplos no limitantes de grupos alqueno incluyen 2-propenilo (alilo), 2-metil-2-propenilo y (Z)-2-butenilo. A menos que se establezca o se indique lo contrario, todos los grupos alqueno descritos o reivindicados en este documento pueden ser de cadena lineal o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

40 El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarbilo que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono que no está en la posición 1, y que tiene de 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono, ambos inclusive (con radicales que tienen de 3 a aproximadamente 6 átomos de carbono preferidos). Ejemplos no limitantes de grupos alquino incluyen 2-propinilo y 3-butinilo. A menos que se establezca o se indique lo contrario, todos los grupos alquino descritos o reivindicados en este documento pueden ser de cadena lineal o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

45 El término "anillo heterocíclico" o "heterociclilo" a menos que se especifique lo contrario se refiere a un anillo no aromático sustituido o no sustituido de 5 a 10 miembros, preferiblemente un anillo de 5-6 miembros, que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El radical de anillo

heterocíclico puede ser un sistema de anillo mono, bi o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillo fusionado, en puente o espiro, y los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, oxígeno o azufre en el radical de anillo heterocíclico se pueden oxidar opcionalmente para varios estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; también, a menos que la definición restrinja lo contrario, el anillo heterocíclico o el heterociclilo pueden contener opcionalmente uno o más enlaces olefínicos. Ejemplos de tales radicales de anillo heterocíclico incluyen, pero no se limitan a azequinilo, azetidino, benzodioxolilo, benzodioxanilo, cromanilo, dioxolanilo, dioxafosfolanilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxadiazolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, perhidroazepinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, quinuclidinilo, tetrahidroisquinolilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropiranilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido y tiamorfolinilsulfona. El radical del anillo heterocíclico puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable. A menos que se establezca o se indique lo contrario, todos los grupos heterociclilo descritos o reivindicados en este documento pueden estar sustituidos o no sustituidos.

Los términos "halógeno" o "halo" significan flúor, cloro, bromo o yodo.

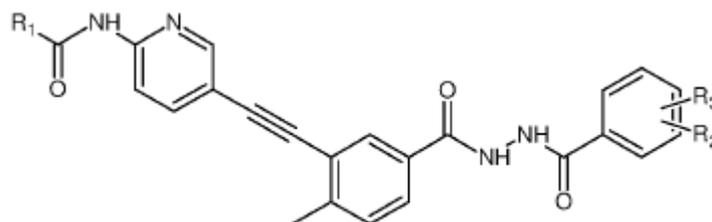
De manera similar, "haloalquilo" o "haloalcoxi" se refiere a un grupo alquilo o alcoxi sustituido con uno o más átomos de halógeno.

El término "heteroarilo", a menos que se especifique lo contrario, se refiere a radicales heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros sustituidos o no sustituidos con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S. El heteroarilo puede ser un sistema de anillo mono-, bi- o tricíclico. El radical del anillo heteroarilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable. Los ejemplos de tales radicales de anillo heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, furilo, indolilo, isoindolilo, pirrolilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzopiranilo, carbazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pteridinilo, purinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tiadiazolilo, indolizino, acridinilo, fenazinilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridina y ftalazinilo. A menos que se establezca o se indique lo contrario, todos los grupos heteroarilo descritos o reivindicados en el presente documento pueden estar sustituidos o no sustituidos. [1,2-a]piridina y ftalazinilo. A menos que se establezca o se indique lo contrario, todos los grupos heteroarilo descritos o reivindicados en este documento pueden estar sustituidos o no sustituidos.

Las sales de los compuestos de fórmula I son las sales fisiológicamente aceptables. Las sales fisiológicamente aceptables son particularmente apropiadas para aplicaciones médicas, debido a su mayor solubilidad en agua en comparación con los compuestos de partida o base. Las sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables apropiadas de los compuestos de la invención pueden ser sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y similares o de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido benzenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido butanodisulfónico y similares.

Descripción detallada de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I



Fórmula I

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en la que,

R₁ se selecciona de -cicloalquilo C₃₋₆, -alquilo C₁₋₆-NH₂, -alquilo C₁₋₆-NH (alquilo C₁₋₆), -alquilo C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquilo C₁₋₆, heterociclilo-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -NH(cicloalquilo C₃₋₆) y heterociclilo en el que heterociclilo es un anillo no aromático de 5-6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados individualmente de N, O o S;

R₁ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de -alquilo C₁₋₄, halógeno, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂ e hidroxilo;

R₂ y R₃ se seleccionan individualmente de un grupo de hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₄, heterociclil-alquilo C₁₋₄ y heteroarilo en el que, heterociclilo es un anillo no aromático de 5-6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S y no está sustituido o está sustituido con -alquilo C₁₋₄ y heteroarilo es un anillo aromático de 5-6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S y está no sustituido o sustituido con -alquilo C₁₋₄.

En una realización, R₁ es -cicloalquilo C₃₋₆.

En una realización, el compuesto de fórmula I se selecciona de un grupo que comprende:

10 (5-{5-[N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)hidrazinocarbonil]-2-metil-feniletinil}-piridin-2-il)amida del ácido ciclopropanocarboxílico;

N-(5-{5-[N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)hidrazinocarbonil]-2-metil-feniletinil}-piridin-2-il)-2-dimetilaminoacetamida;

N-(5-{5-[N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)hidrazinocarbonil]-2-metil-feniletinil}-piridin-2-il)-3-(4-metil-piperazin-1-il)propionamida;

15 N-(5-{5-[N'-(2-cloro-6-metil-benzoil)hidrazinocarbonil]-2-metil-feniletinil}piridin-2-il)-2-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)acetamida;

N-(5-{5-[N'-(2-cloro-6-metil-benzoil)hidrazinocarbonil]-2-metil-feniletinil}-piridin-2-il)-2-(3-dimetilaminopirrolidin-1-il)acetamida;

N-(5-{5-[N'-(2-cloro-6-metil-benzoil)hidrazinocarbonil]-2-metil-feniletinil}-piridin-2-il)acetamida;

20 [5-(2-metil-5-{N'-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)benzoil]-hidrazinocarbonil}feniletinil)piridin-2-il]amida del ácido ciclopropanocarboxílico;

[5-(2-metil-5-{N'-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometilbenzoil]-hidrazinocarbonil}feniletinil)piridin-2-il]amida del ácido ciclopropanocarboxílico;

1-(5-{5-[N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)hidrazinocarbonil]-2-metilfeniletinil}-piridin-2-il)-3-ciclopropilurea;

25 N-(5-{5-[N'-(2-(cloro-6-metilbenzoil)hidrazinocarbonil]-2-metilfeniletinil}-piridin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida;

[5-(2-metil-5-{N'-[4-(4-metilpiperazin-1-il-metil)-3-trifluorometilbenzoil]-hidrazinocarbonil}feniletinil)piridin-2-il]amida del ácido ciclopropanocarboxílico;

N-(5-{5-[N'-(2-(cloro-6-metilbenzoil)hidrazinocarbonil]-2-metilfeniletinil}-piridin-2-il)butiramida;

En una realización preferida, el compuesto de fórmula I se selecciona de un grupo que comprende:

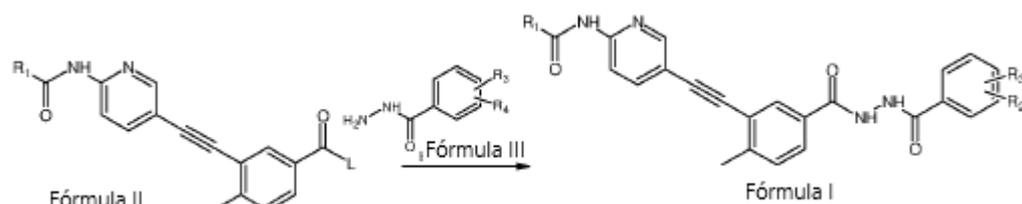
30 (5-{5-[N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)hidrazinocarbonil]-2-metil-feniletinil}-piridin-2-il)amida del ácido ciclopropanocarboxílico;

[5-(2-metil-5-{N'-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)benzoil]-hidrazinocarbonil}feniletinil)piridin-2-il]amida del ácido ciclopropanocarboxílico;

35 [5-(2-metil-5-{N'-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometilbenzoil]-hidrazinocarbonil}feniletinil)piridin-2-il]amida del ácido ciclopropanocarboxílico;

[5-(2-metil-5-{N'-[4-(4-metilpiperazin-1-il-metil)-3-trifluorometilbenzoil]-hidrazinocarbonil}feniletinil)piridin-2-il]amida del ácido ciclopropanocarboxílico;

En una realización del procedimiento de preparación de los compuestos de la presente invención, los compuestos de fórmula I se pueden preparar según el siguiente esquema general 1



Esquema 1

El procedimiento implica la condensación de la hidrazida de fórmula III con el compuesto diarilacetilénico de fórmula II, en el que R₁, R₂ y R₃ son como se definieron previamente para el compuesto de fórmula I, y L es un grupo saliente. Preferiblemente, la reacción de condensación se lleva a cabo en presencia de una base inerte y/o un catalizador apropiado en un disolvente inerte.

- 5 El compuesto de la fórmula II en forma activada (esto es, -C(O)-L) es especialmente un haluro de ácido, un éster, un anhídrido o una imida cíclica.

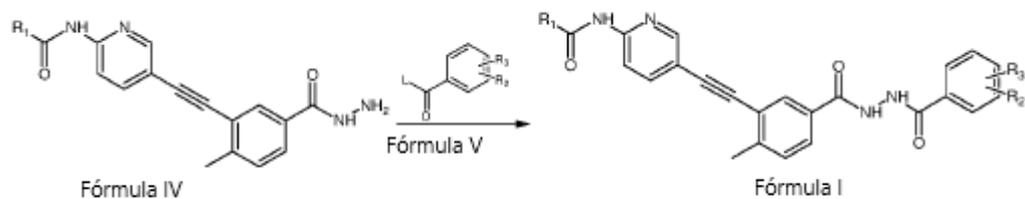
Los ésteres de fórmula II se pueden seleccionar, por ejemplo, ésteres de vinilo que se pueden obtener, por ejemplo, por transesterificación de un éster correspondiente con acetato de vinilo, ésteres de carbamoilvinilo o por tratamiento con un alcoxiacetileno C₂₋₅. Otros ésteres activos son del tipo amidino, tales como los amidinoésteres N,N'-disustituidos (obtenibles, por ejemplo, por tratamiento del ácido correspondiente con una carbodiimida N,N'-disustituida apropiada, por ejemplo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida), o amidinoésteres N,N'-disustituidos (obtenibles, por ejemplo, el tratamiento del ácido correspondiente con cianamida N, N-disustituida), ésteres de arilo apropiados, especialmente ésteres de fenilo adecuadamente sustituidos por sustituyentes atrayentes de electrones (obtenibles, por ejemplo, por tratamiento del ácido correspondiente con un fenol adecuadamente sustituido, por ejemplo, 4-nitrofenol, 2,4,5-triclorofenol o 2,3,4,5,6-pentacloro-fenol en presencia de un agente de condensación, tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida). Otros ésteres activos apropiados incluyen los ésteres de cianometilo (obtenibles, por ejemplo, mediante el tratamiento del ácido correspondiente con cloroacetónitrilo en presencia de una base), tioésteres, especialmente no sustituidos o sustituidos, por ejemplo, feniltio ésteres nitro-sustituidos (que se pueden obtener, por ejemplo, por tratamiento del ácido correspondiente con no sustituido o sustituido, por ejemplo, tiofenoles, nitro-sustituido, entre otros por el método de anhídrido o carbodiimida), amino o amido ésteres (obtenibles, por ejemplo, por tratamiento del ácido correspondiente con un compuesto de N-hidroxiamino o N-hidroxiamido, por ejemplo, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxipiperidina, N-hidroxiftalimida o 1-hidroxibenzotriazol, por ejemplo por el método de anhídrido o carbodiimida).

Los anhídridos del compuesto de fórmula II se pueden formar con semiderivados de ácido carbónico, tales como los ésteres correspondientes, por ejemplo, alquilemiésteres de ácido carbónico (obtenibles, por ejemplo, por tratamiento del ácido correspondiente con ácido halofórmico, tal como ácido clorofórmico); ésteres de alquilo o con una 1-alcoxicarbonil-2-alcoxi-1,2-dihidroquinolina, por ejemplo 1-alcoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina; anhídridos con ácido fosfórico dihalogenado, especialmente diclorinado (obtenible, por ejemplo, por tratamiento del ácido correspondiente con oxiclورو de fósforo), o anhídridos con ácidos orgánicos, tales como anhídridos mixtos con ácidos carboxílicos orgánicos (obtenibles, por ejemplo, por tratamiento del correspondiente ácido con un haluro de acilo no sustituido o sustituido, por ejemplo, cloruro de pivaloilo o cloruro de trifluoroacetilo). Los anhídridos también pueden estar con ácidos sulfónicos orgánicos (obtenidos, por ejemplo, mediante el tratamiento de una sal, tal como una sal de metal alcalino, del ácido correspondiente, con un haluro de ácido sulfónico orgánico apropiado, tal como alcano o arilo, por ejemplo, cloruro de metano o p-toluenosulfonilo), o con ácidos fosfónicos orgánicos (obtenibles, por ejemplo, por tratamiento del ácido correspondiente con un anhídrido fosfónico orgánico o cianuro fosfónico apropiado).

Las amidas cíclicas apropiadas son especialmente las amidas con diazaciclos de cinco miembros de carácter aromático, tales como con imidazoles (obtenibles, por ejemplo, por tratamiento del ácido correspondiente con N,N'-carbonildiimidazol; método de imidazolida), o pirazoles, para ejemplo 3,5-dimetilpirazol.

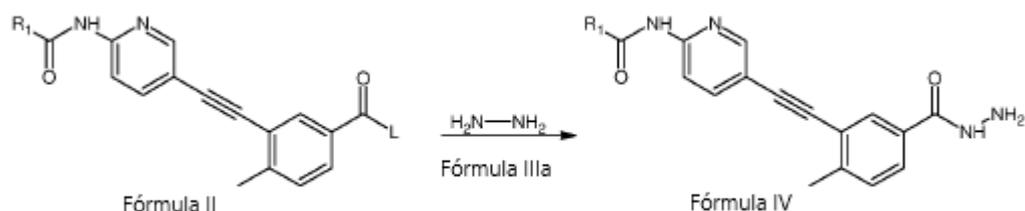
40 La fórmula II en forma activada se genera preferiblemente *in situ* a partir del ácido correspondiente (esto es, cuando L = OH). Por ejemplo, los amidinoésteres N,N'-disustituidos se pueden formar *in situ* haciendo reaccionar una mezcla del ácido de fórmula II (esto es, cuando L = OH) y el compuesto de fórmula III en presencia de un agente de condensación apropiado, por ejemplo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida. Los anhídridos mixtos reactivos del ácido también pueden generarse con un ácido fosfónico orgánico *in situ* por reacción con anhídrido propilfosfónico o dietilcianofosfonato en presencia de una base apropiada para, p. trietilamina o 4-(N,N-dimetilamino)piridina. La reacción se puede llevar a cabo de una manera conocida per se, las condiciones de reacción dependen especialmente de cómo se ha activado el grupo ácido de fórmula II, generalmente en presencia de un disolvente o diluyente apropiado o de una mezcla de los mismos y, si es necesario, en presencia de un agente de condensación. Los agentes de condensación habituales son, por ejemplo, carbodiimidias tales como N,N'-dietilo-, N,N'-diisopropilo-, N,N'-diciclohexilo- o N-etil-N'-(3-dietilaminopropil)-carbodiimida; compuestos de carbonilo apropiados, por ejemplo carbonildiimidazol, o compuestos de 1,2-oxazolío, por ejemplo 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolío 3'-sulfonato y perclorato de 2-*tert*-butil-5-metil-isoxazolío, o un compuesto de acilamino apropiado, por ejemplo, 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina. Las bases normalmente usadas para ayudar a la condensación son bases inorgánicas tales como el carbonato de sodio o potasio, o bases orgánicas, tales como piridina, trietilamina, N, N-diisopropiletilamina o 4-

55 (dimetilamino)piridina. Como alternativa, la preparación de compuestos de fórmula I en la presente invención se puede realizar haciendo reaccionar los compuestos de fórmula IV con los compuestos de fórmula V, Esquema 2, usando métodos de condensación similares a los descritos anteriormente (para el esquema 1); en el que R₁, R₂, R₃ y L son como se definieron previamente.



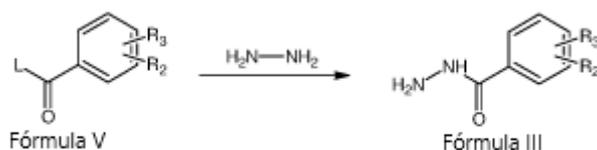
Esquema 2

Los compuestos de fórmula IV se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula II e hidrazina de fórmula IIIa, Esquema 3, usando los procedimientos de acoplamiento como se describe para el esquema 1, véase arriba.



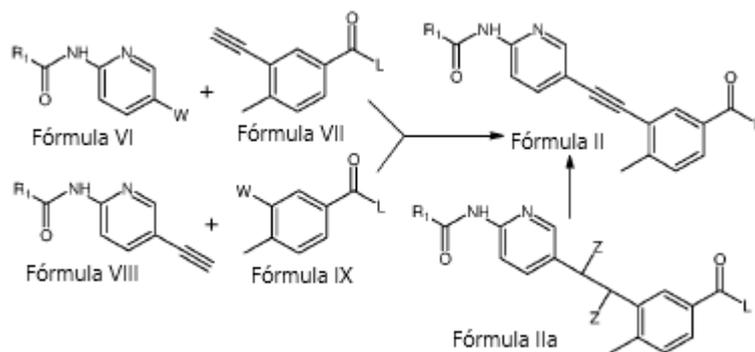
Esquema 3

- 5 De manera similar, los compuestos de fórmula III se pueden preparar mediante la reacción de compuestos de hidrato de hidrazina y Fórmula V, Esquema 4.



Esquema 4

Los compuestos de fórmula II se pueden preparar por métodos conocidos en la literatura. En el esquema 5 se proporcionan enfoques apropiados para la preparación de los compuestos para la fórmula II.



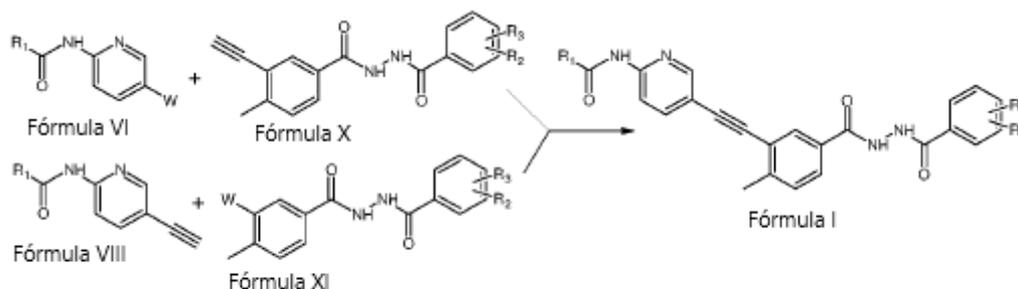
Esquema 5

- 10 Como se ilustra en el esquema 5, la unidad estructural etinilo de piridina de fórmula VIII está acoplado con el anillo de fenilo de fórmula IX, o la unidad estructural etinilo del anillo de fenilo de fórmula VII está acoplado con el anillo de piridina de fórmula VI; en la que 'W' representa un grupo saliente como OTf, Cl, Br o I, preferiblemente Br o I; L representa OH u O-alquilo. La reacción de acoplamiento se puede realizar usando métodos conocidos de la técnica anterior, tales como reacciones de acoplamiento catalizadas por metal, por ejemplo, una reacción de acoplamiento
- 15 Sonogashira catalizada por paladio (consulte Malleron, J-L., Fiaud, J-C., Legros, J-Y. Handbook of Palladium Catalyzed Organic Reactions, San Diego: Academic Press, 1997). Alternativamente, el compuesto de fórmula II se

prepara a partir del compuesto dihalo vecinal de fórmula IIa (donde Z representa halo) mediante deshidrohalogenaciones en tándem.

Una estrategia similar a la anterior se puede usar para la síntesis de compuestos de fórmula I como se muestra en el esquema 6, esto es, acoplar la unidad estructural etinilo del anillo de piridina de fórmula VIII al anillo fenilo en la fórmula XI, o la unidad estructural etinilo de anillo de fenilo de fórmula X al anillo de piridina en la fórmula VI; en la que W, R₁, R₂ y R₃ son como se definieron previamente.

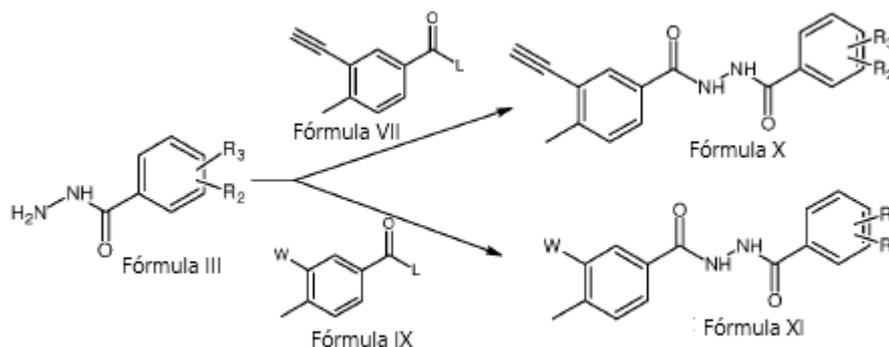
5



Esquema 6

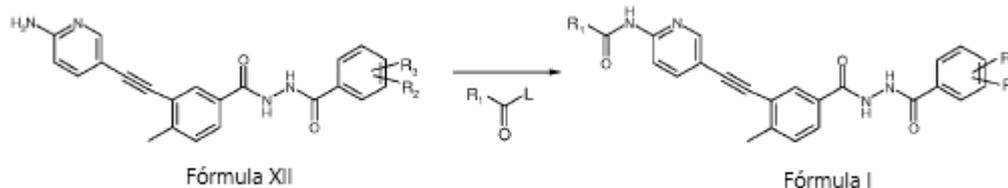
Los compuestos de fórmula X y fórmula XI se pueden preparar convenientemente por acilación de la hidrazida de fórmula III con los compuestos de fórmula VII y Fórmula IX, respectivamente, como se muestra en el esquema 7; en donde L, W, X, R₁, R₂ y R₃ son como se definieron previamente.

10



Esquema 7

Los compuestos de fórmula I también se pueden preparar por acilación de la amina de fórmula XII como se muestra en el esquema 8.



Esquema 8

15

Cuando los compuestos de partida anteriores VI, VII, VIII y IX contienen grupos funcionales que pueden interferir con la reacción de acoplamiento, se protegen usando grupos protectores apropiados que pueden eliminarse convenientemente más tarde.

Los datos de caracterización para algunos de los compuestos representativos de fórmula I se proporcionan en la tabla-1.

20

Tabla-1.

ID del Comp.	Nombre IUPAC	¹ H NMR (δ ppm) en DMSO-d ₆ como disolvente
I.1	(5-{5-[N'-(2-cloro-6- metilbenzoil)hidrazinocarbonil]-2-metil- feniletinil}-piridin-2-il)amida del ácido ciclopropanocarboxílico	0.89 (m, 4H), 1.13-1.16 (t, 1H, J = 7.0 Hz), 2.52 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.53 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.92-7.95 (m, 1H), 8.02-8.05 (m, 1H), 8.18-8.22 (m, 2H), 8.62 (m, 1H), 10.52 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).
I.2	N-(5-{5-[N'-(2-cloro-6-metil benzoil) idrazinocarbonil]-2-metil-feniletinil}-piridin-2-il)-2-imetilaminoacetamida	2.42 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.93 (s, 6H), 4.28 (br, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.56 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.60-7.68 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.14-8.18 (m, 3H), 8.69 (m, 1H), 9.99 (br, 1H), 10.53 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 11.46 (s, 1H).
I.3	N-(5-{5-[N'-(2-cloro-6-metilbenzoil) hidrazinocarbonil]-2-metil-feniletinil}-piridin-2-il)-3-(4-metil-piperazin-1-il)propionamida	2.52 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 3.07 (m, 2H), 3.70-3.73 (m, 8H), 7.31-7.34 (m, 1H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.56 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.95 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.09 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.18-8.21 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 11.80 (m, 2H).
I.4	N-(5-{5-[N'-(2-cloro-6-metilbenzoil) hidrazinocarbonil]-2-metil-feniletinil}-piridin-2-il)-2-(4-dimetilamino piperidin-1-il)acetamida	1.70-1.73 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.27-2.33 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.66 (br, 5H), 2.91-2.97 (m, 3H), 3.03-3.06 (m, 3H), 7.32-7.33 (m, 1H), 7.38-7.39 (m, 2H), 7.55 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.94 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.08-8.11 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.63 (m, 1H), 10.26 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 10.72 (s, 1H).
I.5	N-(5-{5-[N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)hidrazina carbonil]-2-metil-fenil etinil}-piridin-2-il)-2-(3-dimetilaminopirrolidin-1-il)acetamida	2.55 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.72-2.86 (m, 6H), 2.93-3.00 (m, 2H), 4.10 (br, 2H), 4.43 (br, 2H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.56 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.94-7.97 (m, 1H), 8.14-8.19 (m, 3H), 8.69 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 11.45 (s, 1H).
I.6	N-(5-{5-[N'-(2-cloro-6-metilbenzoil) hidrazinocarbonil]-2-metil-feniletinil}-piridin-2-il)acetamida	2.18 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.40-7.41 (m, 2H), 7.55 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.93-7.95 (m, 1H), 8.03-8.06 (m, 1H), 8.18-8.23 (m, 2H), 8.61 (m, 1H), 10.53 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 10.82 (s, 1H).
I.7	[5-(2-metil-5-{N'-(4-(4- metil piperazin-1-il)metil) benzoil}-hidrazinocarbonil)feniletinil]piridin-2-il] amida del ácido ciclopropanocarboxílico	0.88-0.90 (m, 4H), 1.36 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.41 (br, 6H), 2.69-2.72 (m, 3H), 2.92-2.97 (m, 3H), 3.61 (br, 3H), 7.50-7.55 (m, 3H), 7.87-7.92 (m, 3H), 8.00-8.02 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.58 (s, 1H), 10.70 (br, 2H), 11.15 (s, 1H).

I.8	[5-(2-metil-5-{N'-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometilbenzoil]-hidrazinocarbonil}feniletinil)piridin-2-il] amida del ácido ciclopropanocarboxílico	0.73-0.74 (m, 4H), 1.92 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 7.41 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.62 (br, 1H), 7.77 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.87-7.89 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 10.96 (s, 1H).
I.9	1-(5-{5-[N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)hidrazinocarbonil]-2-metilfeniletinil}-piridin-2-il)-3-ciclopropilurea	0.51-0.72 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 7.33-7.39 (m, 3H), 7.55-7.64 (m, 2H), 7.93 (m, 3H), 8.15 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 10.70 (s, 1H).
I.10	N-(5-{5-[N'-(2-(cloro-6-metilbenzoil)hidrazinocarbonil]-2-metilfeniletinil)-piridin-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida	2.52 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.40-7.41 (m, 2H), 7.57 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.12 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.19 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 12.34 (s, 1H).
I.11	[5-(2-metil-5-[N'-[4-(4-metilpiperazin-1-il-metil)-3-trifluorometilbenzoil]-hidrazinocarbonil}feniletinil)piridin-2-il] amida del ácido ciclopropanocarboxílico	0.89-0.90 (m, 4H), 2.09 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.38-2.51 (br, 6H), 2.61 (br, 5H), 3.22 (m, 2H), 7.56 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.91-7.93 (m, 1H), 7.99 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.02-8.05 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.24-8.26 (m, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 10.70 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).
I.12	N-(5-{5-[N'-(2-(cloro-6-metilbenzoil)hidrazinocarbonil]-2-metilfeniletinil)-piridin-2-il]butiramida	0.96 (t, 3H), 1.65 (m, 2H), 2.47 (t, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.53 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.92-7.95 (m, 1H), 8.02-8.05 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 10.52 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 10.76 (s, 1H).

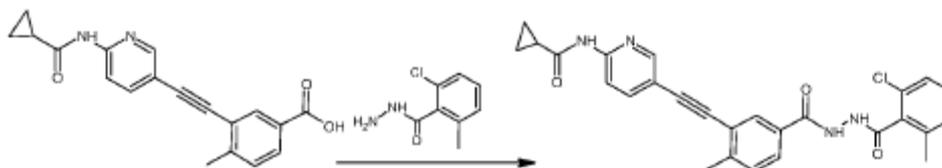
Los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar trastornos mediados por tirosina quinasas.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar la invención en su alcance. Los métodos de preparación de algunos de los compuestos de partida usados en los ejemplos se describen como ejemplos de referencia.

5

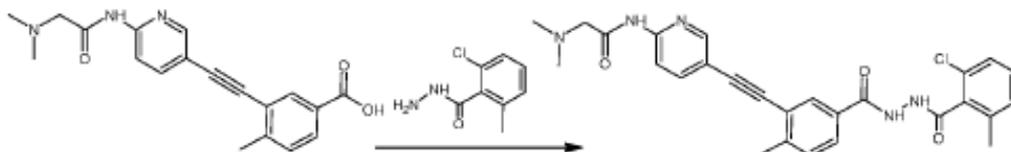
Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de (5-{5-[N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)hidrazinocarbonil]-2-metil-feniletinil}-piridin-2-il)amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Fórmula I.1)



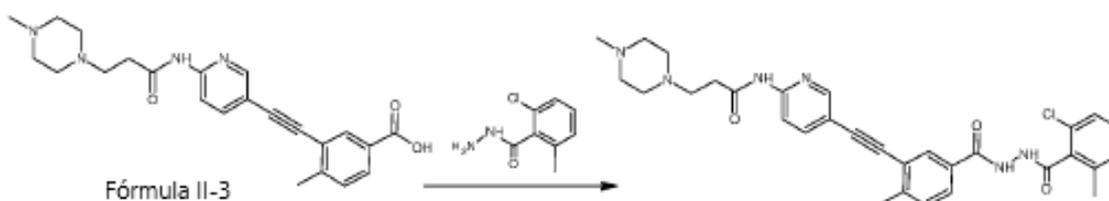
- 10 Una mezcla del ácido 3-({6-[(ciclopropilcarbonil)amino]piridin-3-il}etinil)-4-metilbenzoico, clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol en N, N-dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó 2-cloro-6-metilbenzohidrazida y la mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La concentración y la trituración del residuo con agua produjeron un sólido que se filtró, se lavó con agua y finalmente se secó al vacío para obtener un sólido de color blanco.

Ejemplo 2: *N*-(5-{5-[*N'*-(2-cloro-6-metilbenzoil)hidrazinocarbonil]-2-metil-feniletinil}-piridin-2-il)-2-dimetilaminoacetamida (Fórmula 1.2)



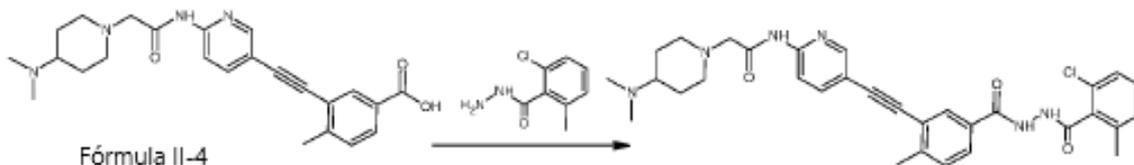
5 A partir del ácido 3-[(6-((dimetilamino)acetil)amino)piridin-3-il]etinil]-4-metilbenzoico, el compuesto de la fórmula 1.2 se preparó mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo 3: *N*-(5-{5-[*N'*-(2-cloro-6-metilbenzoil)hidrazinocarbonil]-2-metil-feniletinil}-piridin-2-il)-3-(4-metil-piperazin-1-il)propionamida (Fórmula 1.3)



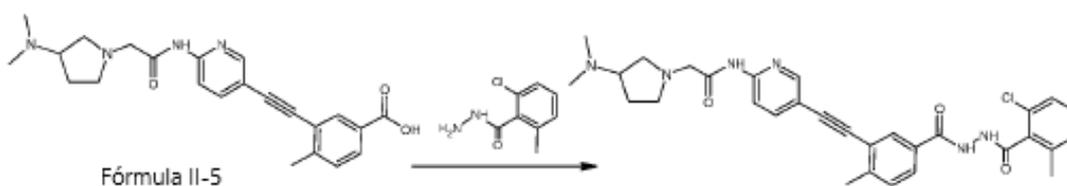
10 A partir del compuesto de fórmula II-3, el compuesto de fórmula 1.3 se preparó mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo 4: *N*-(5-{5-[*N'*-(2-cloro-6-metil-benzoil)hidrazinocarbonil]-2-metil-feniletinil}-piridin-2-il)-2-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)acetamida (Fórmula 1.4):



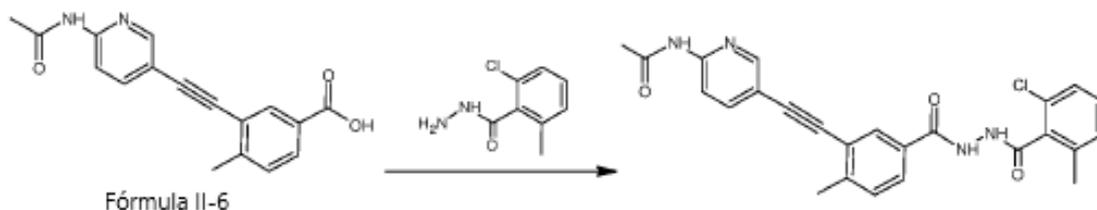
15 A partir del compuesto de fórmula II-4, el compuesto de fórmula 1.4 se preparó mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo 5: *N*-(5-{5-[*N'*-(2-cloro-6-metil-benzoil)hidrazinocarbonil]-2-metil-feniletinil}-piridin-2-il)-2-(3-dimetilaminopirrolidin-1-il)acetamida (Fórmula 1.5):



20 A partir del compuesto de fórmula II-5, el compuesto de fórmula 1.5 se preparó mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo 6: *N*-(5-{5-[*N'*-(2-cloro-6-metil-benzoil)hidrazinocarbonil]-2-metil-feniletinil}-piridin-2-il)acetamida (Fórmula 1.6)



A partir del ácido 3-[[6-(acetilamino)piridin-3-il]etnil]-4-metilbenzoico, el compuesto de fórmula 1.6 se preparó mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo 7: 1-(5-{5-[N'-(2-cloro-6-metil-benzoil)-hidrazinocarbonil]-2-metil-feniletinil}-piridin-2-il)-3-ciclopropil urea (1.9)

- 5 Se agregó una solución de 2-amino-5-yodopiridina en DMF a una mezcla agitada de difenilfosforilazida, ácido ciclopropano carboxílico y trietilamina en tolueno a una temperatura de 25 a 30 °C y se agitó a 120-125 °C, durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo al 20% en hexano) para proporcionar la 1-ciclopropil-3-(5-yodo-piridin-2-il) urea.
- 10 Una mezcla de N'-(3-etinil-4-metil benzoil) hidrazida, 1-ciclopropil-3-(5-yodopiridin-2-il)urea del ácido 2-cloro-6-metilbenzoico, Pd(Pd)₂Cl₂, CuI y trietilamina en DMF se calentaron a 90 °C, durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con metanol al 2% en MDC) para proporcionar el compuesto base.

Actividad farmacológica

- 15 Ensayo de proliferación celular *in vitro*

Se incubaron células K562/U937 (2x10⁴ por pocillo) con los compuestos de prueba/vehículo en un volumen total de 200 µl de medio a 37 °C con 5% de CO₂. El día 4, se agregaron 20 µL de MTT 5 mg/ml y las células se incubaron durante 4-5 horas seguido de la adición de 100 µL de SDS al 10% preparado en HCl 0.06N. Las células se incubaron durante la noche a 37 °C con 5% de CO₂. El día 5, la densidad óptica se midió a 570 nm con 630 nm como longitud de onda de referencia. La densidad óptica en los pocillos tratados con vehículo se comparó con la de los pocillos tratados con el compuesto de prueba.

- 20

Los resultados para los compuestos representativos de fórmula I se proporcionan en la tabla-2.

Tabla-2

ID del Comp.	c-Abl quinasa (células K562); % de inhibición		
	100 nM	10nM	1nM
I.1	87.0	91.1	84.7
I.2	82.9	82.5	71.6
I.3	87.9	85.5	75.0
I.4	86.9	81.4	76.5
I.5	82.1	81.7	71.4
I.6	91.0	91.6	88.4
I.7	85.9	78.6	24.6
I.8	86.1	84.0	68.9
I.9	87.8	83.6	61.0
I.10	73.3	78.5	39.8

ES 2 774 501 T3

I.11	57.2	58.3	54.0
I.12	ND	80.6	33.6
ND: No determinado			

Quinasa Abl (T315I) (humana) mutada

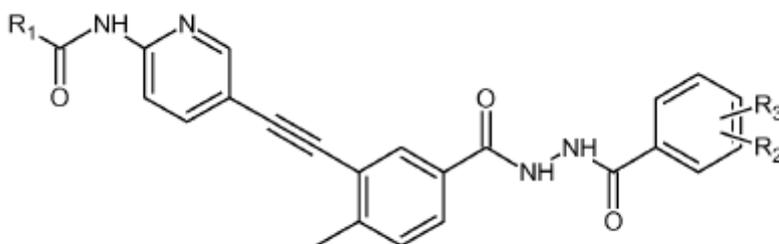
- 5 En un volumen de reacción final de 25 μ L, se incubó Abl mutado (T315I) (humano) (5-10 mU) con MOPS 8 mM pH 7.0, EDTA 0.2 mM, EAIYAAPFAKKK 50 μ M, Mg(OAc)₂ 10 mM y [γ -³³P-ATP] [actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración según sea necesario). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla de MgATP. Después de la incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de 5 μ L de una solución de ácido fosfórico al 3%. Luego se colocan 10 μ L de la reacción sobre una esterilla de filtro P30 y se lavan tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el recuento de centelleo.
- 10 Los compuestos de fórmula I mostraron una buena acción inhibitoria sobre la línea celular mutada Abl T315I. Los datos de actividad en la línea celular Abl T315I mutada para algún compuesto representativo se proporcionan en la tabla-3.

Tabla 3

ID del Comp.	Abl-T315I	
	% Inhibición	
	30 nM	3 nM
I.1	98.0	87.0
I.2	87.0	50.0
I.3	94.0	59.0
I.4	95.0	70.0
I.5	96.0	66.0
I.6	89.0	68.0

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



Fórmula I

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en la que,

5 R_1 se selecciona entre -cicloalquilo C_{3-6} , -alquilo C_{1-6} - NH_2 , -alquilo C_{1-6} - NH (alquilo C_{1-6}), -alquilo C_{1-6} - N (alquilo C_{1-6}) $_2$, -alquilo C_{1-6} , heterociclilo-alquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , - NH (cicloalquilo C_{3-6}) y heterociclilo en el que heterociclilo es un anillo no aromático de 5-6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados individualmente de N, O o S;

10 R_1 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de -alquilo C_{1-4} , halógeno, NH (alquilo C_{1-6}), N (alquilo C_{1-6}) $_2$, e hidroxilo;

15 R_2 y R_3 se seleccionan individualmente de un grupo de hidrógeno, halógeno, -alquilo C_{1-4} , -haloalquilo C_{1-4} , heterociclilo-alquilo C_{1-4} y heteroarilo en el que, heterociclilo es un anillo no aromático de 5-6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S y no está sustituido o está sustituido con -alquilo C_{1-4} y heteroarilo es un anillo aromático de 5-6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S y está no sustituido o sustituido con -alquilo C_{1-4} .

2. El compuesto de fórmula I de la reivindicación 1, en el que, R^1 es -cicloalquilo C_{3-6} ;

R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -alquilo C_{1-4} o -haloalquilo C_{1-4} .

3. El compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 seleccionado de un grupo de:

20 (5-(5-[N' -(2-cloro-6-metilbenzoil)hidrazinocarbonil]-2-metil-feniletinil]-piridin-2-il)amida del ácido ciclopropanocarboxílico;

N -(5-{5-[N' -(2-cloro-6-metilbenzoil)hidrazinocarbonil]-2-metil-feniletinil]-piridin-2-il)-2-dimetilaminoacetamida;

N -(5-{5-[N' -(2-cloro-6-metilbenzoil)hidrazinocarbonil]-2-metil-feniletinil]-piridin-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propionamida;

25 N -(5-{5-[N' -(2-cloro-6-metil-benzoil)hidrazinocarbonil]-2-metil-feniletinil]-piridin-2-il)-2-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)acetamida;

N -(5-{5-[N' -(2-cloro-6-metil-benzoil)hidrazinocarbonil]-2-metil-feniletinil]-piridin-2-il)-2-(3-dimetilaminopirrolidin-1-il)acetamida;

N -(5-{5-[N' -(2-cloro-6-metil-benzoil)hidrazinocarbonil]-2-metil-feniletinil]-piridin-2-il)acetamida;

30 ácido ciclopropanocarboxílico [5-(2-metil-5-{ N' -[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)benzoil]-hidrazinocarbonil]feniletinil)piridin-2-il]amida;

[5-(2-metil-5-{ N' -[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometilbenzoil]-hidrazinocarbonil]feniletinil)piridin-2-il]amida del ácido ciclopropanocarboxílico;

1-(5-{5-[N' -(2-cloro-6-metilbenzoil)hidrazinocarbonil]-2-metilfeniletinil]-piridin-2-il)-3-ciclopropilurea;

35 N -(5-{5-[N' -(2-cloro-6-metilbenzoil)hidrazinocarbonil]-2-metilfeniletinil]-piridin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida;

[5-(2-metil-5-[N' -[4-(4-metilpiperazin-1-il-metil)-3-trifluorometilbenzoil]-hidrazinocarbonil]feniletinil)piridin-2-il]amida del ácido ciclopropanocarboxílico;

N-(5-{5-[*N'*-(2-(cloro-6-metilbenzoil)hidrazinocarbonil]-2-metilfeniletinil)-piridin-2-il]butiramida;

4. El compuesto de fórmula I según la reivindicación 3 seleccionado de un grupo de:

(5-(5-[*N'*-(2-cloro-6-etilbenzoil)hidrazinocarbonil]-2-metil-feniletinil)-piridin-2-il)amida del ácido ciclopropanocarboxílico;

5 [5-(2-metil-5-{*N'*-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)benzoil]-hidrazinocarbonil}feniletinil)piridin-2-il]amida del ácido ciclopropanocarboxílico;

[5-(2-metil-5-{*N'*-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometilbenzoil]-hidrazinocarbonil}feniletinil)piridin-2-il]amida del ácido ciclopropanocarboxílico;

10 [5-(2-metil-5-[*N'*-[4-(4-metilpiperazin-1-il-metil)-3-trifluorometilbenzoil]-hidrazinocarbonil}feniletinil)piridin-2-il]amida del ácido ciclopropanocarboxílico.