



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 633**

51 Int. Cl.:
C07C 243/38 (2006.01)
A61K 31/15 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07702867 .8**
96 Fecha de presentación : **18.01.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1984324**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.10.2008**

54 Título: **Hidrazidas de ácido amigdalico.**

30 Prioridad: **14.02.2006 DE 10 2006 006 648**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.10.2011

73 Titular/es: **MERCK PATENT GmbH**
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es: **Gericke, Rolf;**
Klein, Markus;
Mederski, Werner;
Beier, Norbert y
Lang, Florian

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 365 633 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

Hidrazidas de ácido amigdalico

La presente invención se basa en la tarea de hallar nuevos compuestos con características valiosas, especialmente aquellas que pueden ser utilizadas para la obtención de medicamentos.

5 La presente invención comprende compuestos y la utilización de compuestos en los cuales juega un papel la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales de quinasas, especialmente, de la quinasa humana h-sgk regulada por el volumen celular (human serum and glucocorticoid dependent kinase o SGK), asimismo, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, así como la utilización de los compuestos para el tratamiento de enfermedades asociadas a la SGK.

10 La SGK forma, junto con las isoformas SGK-1, SGK-2 y SGK-3 una familia de las proteínas quinasa serina/treonina (WO 02/17893).

Los compuestos acordes a la invención son, preferentemente, inhibidores selectivos de la SGK-1. Asimismo pueden ser inhibidores de la SGK-2 y/o de la SGK-3.

15 La presente invención comprende, en particular, compuestos que inhiben, regulan y/o modulan la trasducción de señales de la SGK, composiciones que contienen dichos compuestos, así como procedimientos para su utilización en el tratamiento de enfermedades asociadas a la SGK y afecciones como la diabetes (por ejemplo, diabetes mellitus, nefropatía diabética, neuropatía diabética, angiopatía diabética y microangiopatía), adiposidad, síndrome metabólico (dislipidemia), hipertensión sistémica y pulmonar, enfermedades del sistema cardiovascular (por ejemplo, fibrosis cardíacas tras infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca y arteriosclerosis) y enfermedades renales (como glomerulosclerosis, nefrosclerosis, nefritis, nefropatía y fallas en la eliminación de electrolitos), en general, en todo tipo de fibrosis y procesos inflamatorios (como cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, pancreatitis fibrosa, reumatismo y artrosis, enfermedad de Crohn, bronquitis crónica, fibrosis radiogénica, esclerodermatitis, fibrosis quística, formación de cicatrices y enfermedad de Alzheimer).

20 Los compuestos acordes a la invención también pueden inhibir el crecimiento de células tumorales y la metástasis tumoral y por ello son adecuados para la terapia tumoral.

Los compuestos acordes a la invención también se pueden utilizar en el tratamiento de úlceras pépticas, especialmente en formas generadas por el estrés.

25 Los compuestos acordes a la invención se utilizan, además, para el tratamiento de coagulopatías, como disfibrinogenemia, hipoproconvertinemia, hemofilia B, deficiencia de Stuart-Prower, carencia del complejo protrombínico, coagulopatía de consumo, hiperfibrinólisis, inmunocoagulopatía o coagulopatías complejas, como así también en el caso de irritabilidad neuronal, por ejemplo, epilepsia. Los compuestos acordes a la invención también pueden ser utilizados en el tratamiento de un glaucoma o cataratas.

30 Los compuestos acordes a la invención se utilizan, además, en el tratamiento de infecciones bacterianas así como en una terapia antiinfecciosa. Los compuestos acordes a la invención también pueden ser utilizados terapéuticamente para el incremento de la capacidad de aprendizaje y la atención. Además, los compuestos acordes a la invención contrarrestan el envejecimiento celular y el estrés e incrementan de ese modo la expectativa de vida y mantienen un buen estado físico en edad avanzada.

Los compuestos acordes a la invención se utilizan, además, en el tratamiento de tintinus.

35 Por ello es deseable la identificación de compuestos reducidos que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la trasducción de señales de la SGK, lo cual también es un objetivo de la presente invención.

Se descubrió que los compuestos acordes a la invención y sus sales, en el caso de una buena compatibilidad, poseen características farmacológicas muy valiosas.

Presentan, especialmente, las características inhibitoras de la SGK.

40 Son, por ello objeto de la presente invención, los compuestos acordes a la invención como medicamentos y/o sustancias activas medicinales para el tratamiento y/o la profilaxis de las afecciones mencionadas y la utilización de compuestos acordes a la invención para la obtención de un producto farmacéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de las afecciones mencionadas y también un procedimiento para el tratamiento de las afecciones

mencionadas que comprende la administración de uno o múltiples compuestos acordes a la invención, a un paciente con la necesidad de dicha administración.

5 El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, a una especie de primates, especialmente, humanos; roedores, inclusive ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, ganado vacuno, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para investigaciones experimentales, asimismo, facilitan un modelo para el tratamiento de una enfermedad del ser humano.

10 Para identificar un recorrido de transmisión de datos y para comprobar las interacciones entre diferentes recorridos de transmisión de datos, diferentes científicos desarrollaron modelos o sistemas de modelos adecuados, por ejemplo, modelos de cultivos celulares (por ejemplo, Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo, White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para comprobar determinados niveles de cascadas de transmisión de datos pueden utilizarse compuestos que interactúan, para modular la señal (por ejemplo, Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos acordes a la invención también pueden ser utilizados como reactivos para pruebas de vía de señalización en animales y/o modelos de cultivos celulares o en las enfermedades clínicas mencionadas en la presente declaración.

15 La medición de la actividad de la quinasa es una técnica conocida por el especialista. Los sistemas de prueba genéricos para determinar la actividad de la quinasa con sustratos, por ejemplo, histona (por ejemplo, Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o la proteína básica de mielina, están descritos en la literatura (por ejemplo, Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

20 Para la identificación de inhibidores de la quinasa se cuenta con diferentes sistemas de análisis. En el análisis de la proximidad del centelleo (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y el análisis Flash Plate se mide la fosforilización radioactiva de una proteína o péptido como sustrato con \square ATP. Si existe una relación inhibitoria no se comprobará ninguna señal radioactiva o una resolución reducida. Asimismo, son útiles como procedimientos de análisis las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en tiempo homogénea (HTR-FRET) y la tecnología de polarización fluorescente (FP) (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

Otros procedimientos de análisis no radioactivos ELISA utilizan fosfoanticuerpos específicos (Phospho-AK). El Phospho- AK sólo une el sustrato fosforilizado. Este enlace puede ser comprobado con un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa, a través de quimioluminiscencia (Ross et al., 2002, Biochem. J., 2002, 366, 977-981).

30 ESTADO ACTUAL DE LA TÉCNICA

En la memoria WO 00/62781 se describe la utilización de medicamentos que contienen sustancias inhibitoras de la quinasa humana H-SGK regulada por el volumen celular.

En la memoria WO 2005037773 se describen azinilaminoazoles como inhibidores de SGK. En la memoria WO 2006 105850 se describen acilhidrazoles como inhibidores de la SGK.

35 Otras hidrazidas de ácido acilamidgálico se describen como fungicidas en la memoria WO96/17840 y en P. Lebel, Tetrahedron 1988, 44, 4805-4814. Las benzohidrazidas de bencilidos con un efecto antibacterial están descritas en la memoria WO 02/070464 A2. La utilización de acilhidrazidas para el tratamiento de infecciones bacterianas está publicado en la memoria WO01/70213. Otros derivados de acilhidrazona, entre otros, para el tratamiento de complicaciones de la diabetes, se publican en la memoria JP 11-106371.

40 Los derivados aromáticos de la acilhidrazona de sustitución metoxi, para el tratamiento de cáncer están descritos por T.Kametani et al. en Yakugaku Zasshi (1963), 83, 851-855 y en Yakugaku Zasshi (1963), 83, 844-847.

Otros derivados aromáticos de la acilhidrazona como intensificadores de sedantes y para reducir la presión sanguínea se describen en la memoria JP 41-20699.

45 La utilización de inhibidores de la quinasa en la terapia antiinfecciosa está descrita por C.Doerig en Cell. Mol. Biol. Lett.vol.8, n° 2A, 2003, 524-525.

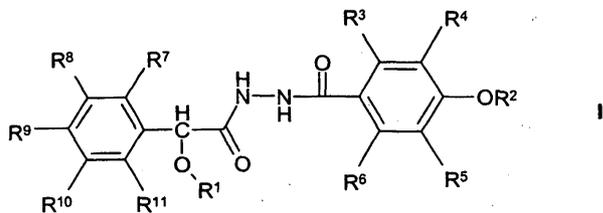
La utilización de inhibidores de la quinasa en adiposidad está descrita por N.Perrotti en J. Biol. Chem. 2001, marzo, 23; 276 (12):9406-9412.

En las siguientes referencias bibliográficas se describe la utilización de inhibidores de la SGK en el tratamiento de enfermedades:

- 1: Chung EJ, Sung YK, Farooq M, Kim Y, Im S, Tak WY, Hwang YJ, Kim YI, Han HS, Kim JC, Kim MK. Gene expression profile analysis in human hepatocellular carcinoma by cDNA microarray. *Mol Cells*. 2002; 14:382-7.
- 2: Brickley DR, Mikosz CA, Hagan CR, Conzen SD. Ubiquitin modification of serum and glucocorticoid-induced protein kinase-1(SGK-1). *J Biol Chem*. 2002;277:43064-70.
- 5 3: Fillon S, Klingel K, Wamtses S, Sauter M, Gabrysch S, Pestel S, Tanneur V, Waldegger S, Zipfel A, Viebahn R, Haussinger D, Broer S, Kandolf R, Lang F. Expression of the serine/threonine kinase hSGK1 in chronic viral hepatitis. *Cell Physiol Biochem*. 2002;12:47-54.
- 4: Brunet A, Park J, Tran H, Hu LS, Hemmings BA, Greenberg ME. Protein kinase SGK mediates survival signals by phosphorylating the forkhead transcription factor FKHRL1 (FOXO3a). *Mol Cell Biol* 2001;21:952-65
- 10 5: Mikosz CA, Brickley DR, Sharkey MS, Moran TW, Conzen SD. Glucocorticoid receptor-mediated protection from apoptosis is associated with induction of the serine/threonine survival kinase gene, sgk-1. *J Biol Chem*. 2001;276: 16649-54.
- 6: Zuo Z, Urban G, Scammell JG, Dean NM, McLean TK, Aragon 1, Honkanen RE. Ser/Thr protein phosphatase type 5 (PP5) is a negative regulator of glucocorticoid receptor-mediated growth arrest. *Biochemistry*. 1999;38: 8849-57.
- 15 7: Buse P, Tran SH, Luther E, Phu PT, Aponte GW, Firestone GL. Cell cycle and hormonal control of nuclear cytoplasmic localization of the serum- and glucocorticoid-inducible protein kinase, Sgk, in mammary tumor cells. A novel convergence point of anti-proliferative and proliferative cell signalling pathways. *J Biol Chem*. 1999;274:43064-70. 7253-63.
- 8: M. Hertweck, C. Gobel, R. Baumeister: C.elegans SGK-1 is the critical component in the Akt/PKB Kinase complex to control stress response and life span. *Developmental Cell*, Vol. 6, 577-588, abril, 2004.
- 20

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención comprende compuestos de la fórmula I



en donde

25 R^1, R^2 son, independientemente entre sí, H, CHO o acetilo,

R^3, R^4, R^5, R^6 ,

$R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ son, respectivamente, independientemente entre sí H, A, OSO_2A , Hal, NO_2 , OR^{12} , $N(R^{12})_2$, CN, O-COA, $-[C(R^{12})_2]_nCOOR^{12}$, $O-[C(R^{12})_2]_nCOOR^{12}$, SO_3H , $-[C(R^{12})_2]_nAr$, $-CO-Ar$, $O-[C(R^{12})_2]_nAr$, $-[C(R^{12})_2]_nHet$, $-[C(R^{12})_2]_nC=CH$, $O-[C(R^{12})_2]_nC\equiv CH$, $-[C(R^{12})_2]_nCON(R^{12})_2$, $-[C(R^{12})_2]_nCONR^{12}N(R^{12})_2$, $O-[C(R^{12})_2]_nCON(R^{12})_2$, $O-[C(R^{12})_2]_nCONR^{12}N(R^{12})_2$, $NR^{12}COA$, $NR^{12}CON(R^{12})_2$, $NR^{12}SO_2A$, $N(SO_2A)_2$, COR^{12} , $S(O)mAr$, SO_2NR^{12} o $S(O)mA$,

30

R^3 y R^4 juntos también son $CH=CH-CH=CH$,

R^3 y R^4 , R^7 y R^8 o R^8 y R^9 también son juntos alquileo con 3, 4 o 5 átomos de C,

en donde uno o dos grupos CH_2 pueden estar reemplazados por oxígeno,

A es alquilo no ramificado o de cadena ramificada, con 1-6 átomos de C,

35 en donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

o alquilo cíclico con 3 a 7 átomos de C,

Ar es fenilo, naftilo o bifenilo insustituido o mono, bi o trisustituido por Hal, A, OR¹², N(R¹²)₂, NO₂, CN, fenilo, CON(R¹²)₂, NR¹²COA, NR¹²CON(R¹²)₂, NR¹²SO₂A, COR¹², SO₂N(R¹²)₂, S(O)mA, -[C(R¹²)₂]_n-COOR¹² y/o -O[C(R¹²)₂]_n-COOR¹²,

- 5 Het puede ser un heterociclo aromático saturado o insaturado con 1 a 4 átomos N, O y/o S, insustituido o mono, bi o trisustituido por Hal, A, OR¹², N(R¹²)₂, NO₂, CN, COOR¹², CON(R¹²)₂, NR¹²COA, NR¹²SO₂A, COR¹², SO₂NR¹², S(O)mA, =S, =NR¹² y/u oxígeno carbonilo (=O),

R¹² es H o A,

Hal es F, Cl, Br o I,

- 10 m es 0, 1 o 2,

n es 0, 1, 2 o 3,

o es 1, 2 o 3

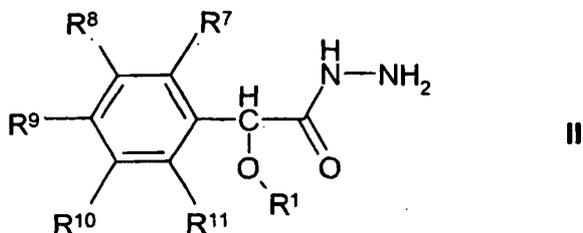
así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

- 15 Es objeto de la presente invención los compuestos de la fórmula 1 y sus sales, así como un procedimiento para la obtención de los compuestos de la fórmula 1 acorde a las reivindicaciones 1-16,

así como sus solvatos, sales y estereoisómeros de uso farmacéutico,

caracterizados porque

- a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II

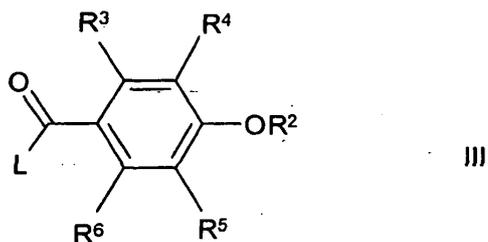


- 20 b)

en donde

R¹, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula III



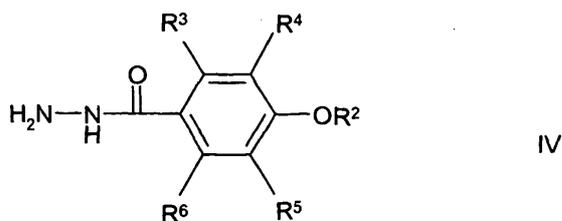
- 25 en donde

L es Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado de modo funcionalmente reactivo,

R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y

o

b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV

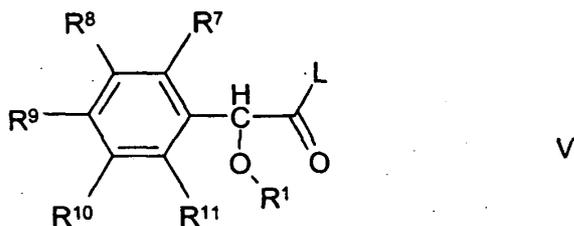


5

en donde

R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula V



10 en donde

L es Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado de modo funcionalmente reactivo,

R¹, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

o

15 c) en un compuesto de la fórmula I se convierte un radical R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y/o R¹¹ en otro radical R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y/o R¹¹,

disociando un éter a través de la hidrólisis o hidrogenólisis y/o convirtiendo una base o ácido de la fórmula I en una de sus sales.

20 El objeto de la presente invención también son los estereoisómeros (isómeros E, Z), así como los hidratos y solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden acumulaciones de moléculas de disolventes inertes en los compuestos que se conforman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcoholatos.

Se entiende por derivados de uso farmacéutico, por ejemplo, las sales de los compuestos acordes a la invención.

25 La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad del medicamento o de una sustancia activa farmacéutica que provoca una respuesta medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano, que, por ejemplo, es buscado o deseado por un investigador o médico.

Por otro lado, la expresión "cantidad de acción terapéutica" es una cantidad que, en comparación con el sujeto correspondiente, que no presenta esta cantidad, tiene las siguientes consecuencias: tratamiento de curación

mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de un cuadro de una enfermedad, un estado de una enfermedad, una dolencia, una molestia o de efectos secundarios o también la reducción del avance de una enfermedad, dolencia o molestia.

5 La denominación "cantidad de acción terapéutica" también comprende las cantidades efectivas para elevar la función fisiológica normal.

El objeto de la invención son también las mezclas de los compuestos acordes a la invención, de la fórmula I, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo, en una relación de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

10 De modo especialmente preferido se trata de mezclas de compuestos estereoisómeros, especialmente, los compuestos acordes a la invención se encuentran presentes en forma de racemato.

Para todos los radicales que se presentan múltiples veces, vale que su significados son independientes entre sí.

En todos los casos, si no se indica expresamente lo contrario, los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} tienen los significados indicados en la fórmula I.

15 A es alquilo, es no ramificado (lineal) o de cadena ramificada y presenta 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos C. A es, preferentemente, metilo, además, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o terc.-butilo, asimismo, también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, preferentemente, por ejemplo, trifluormetilo.

20 A es, de modo especialmente preferido, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferentemente, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, tert.-butilo, pentilo, hexilo, trifluormetilo, pentafluoretilo o 1,1,1-trifluoretilo.

Ac es acetilo, Bn es bencilo, Ms es $-\text{SO}_2\text{CH}_3$.

R^1 es, preferentemente, H, CHO o acetilo, especialmente, H.

R^2 es, preferentemente, H,

25 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} son, respectivamente, independientemente entre sí, H, A, Hal, OR¹² o O-[C(R¹²)₂]_nAr.

R^3 es, de modo especialmente preferido, H, A o Hal,

R^6 es, de modo especialmente preferido, OH,

R^8 es, de modo especialmente preferido, OH, A, fenoxi o Hal.

30 R^4 , R^5 , R^7 , R^9 , R^{10} , R^{11} significan, de modo especialmente preferido H o A.

R^7 , R^{10} , R^{11} son, de modo especialmente preferido, independientemente entre sí, H o Hal.

R^{12} es, de modo especialmente preferido, H.

35 Ar es, por ejemplo, fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-tert.-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(n-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(n-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p- acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(n,n-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)- fenilo, o-, m- o p-(n,n-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-flúorfenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p- clorofenilo, o-, m- o p-(metil-sulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonyl)-fenilo, o-, m- o p-cianfenilo, o-, m- o p-ureidofenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p- carboxifenilo, o-, m- o p-carboximetil-fenilo, o-, m- o p-carboximetoxi-fenilo, preferentemente, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2- nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3- diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-

yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-flúor-3-clorofenilo, 2-flúor-4-bromfenilo, 2,5-diflúor-4-bromfenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-flúor-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

- 5 Ar es, preferentemente, por ejemplo, fenilo insustituido o mono, bi o trisustituido por Hal, A, OR², SO₂A, COOR² o CN, de modo especialmente preferido, fenilo insustituido o mono, bi o trisustituido por Hal y/o A, especialmente, Ar es fenilo.

- 10 Het significa, independientemente de otras sustituciones, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, preferentemente, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-benzimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalino, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2h-benzo-[1,4]oxazinilo, preferentemente, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

Los radicales heterociclos también pueden estar parcial o totalmente hidrogenados.

- 20 Entonces Het también puede ser, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxano-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, -2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-3,4-dihidro-2h-benzo[1,4]oxazinilo, de modo preferido, 2,3-metiloendioxifenilo, 3,4-metiloendioxifenilo, 2,3-etiloendioxifenilo, 3,4-etiloendioxifenilo, 3,4-(difluormetiloendioxi) fenilo, 2,3-dihidrobencofurano-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metiloendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, de modo preferido, 2,3-dihidrobencofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo.

- 30 Het es, preferentemente, un heterociclo mononuclear saturado, insaturado o aromático con 1 a 2 átomos N y/u O, que puede ser insustituido o mono, bi o trisustituido por A, Hal, OH y/o OA,

Het es, de modo especialmente preferido, un heterociclo saturado mononuclear con 1 a 2 átomos de N y/u O, que puede ser insustituido o mono o bisustituido por A,

- 35 En otro modo de realización, Het es, de modo especialmente preferido, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperazinilo.

En otro modo de realización, Het es, de modo especialmente preferido, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo insustituido o mono o bi o trisustituido por A, Hal, OH y/u OA.

- 40 Los compuestos de la fórmula I pueden presentar uno o múltiples centros quirales y por ello se presentan en diferentes formas estereoisómeras. La fórmula I comprende todas estas formas.

- 45 Correspondientemente, el objeto de la invención comprende, especialmente, aquellos compuestos de la fórmula I en los cuales al menos uno de los radicales mencionados presenta uno de los significados preferidos indicados. Algunos conjuntos preferido de compuestos pueden ser expresados por las siguientes fórmulas parciales Ia a Ig, que se corresponden con la fórmula I y en las cuales los radicales no especificados poseen el significado de la fórmula I, en donde, sin embargo, significan lo siguiente:

En Ia, R¹ es H o CHO,

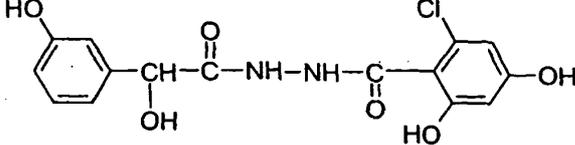
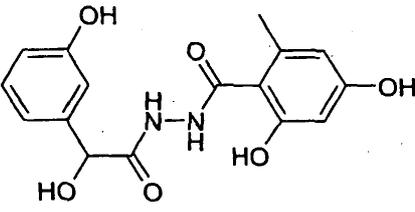
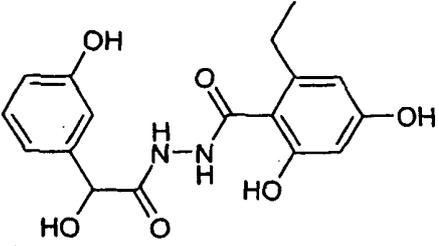
R² es H,

en Ib, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ son, respectivamente, independientemente entre sí,

H, A, Hal, OR¹² o O-[C(R¹²)₂]_nAr;

- en Ic, R⁶ es OH;
- en Id, R³ es H, A o Hal,
- en Ie R⁸ es OH, A, fenoxi o Hal,
- en If R⁴, R⁵, R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹¹ es H o A,
- 5 en Ig R⁷, R¹⁰, R¹¹ son, respectivamente independientemente entre sí, H o Hal,
- en Ih Ar es fenilo insustituido o mono, bi o trisustituido por Hal y/o A
- en Ii Ar es fenilo;
- en Ij Het es un heterociclo mononuclear saturado, insaturado o aromático con 1 a 2 átomos N y/u O
que puede ser insustituido o mono, bi o trisustituido por A, Hal, OH y/o OA
- 10 en Ik, Het es un heterociclo saturado mononuclear con 1 a 2 átomos de N y/u O, que puede ser insustituido o mono o bisustituido por A,
- en Il Het es furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo insustituido o mono o bi o trisustituido por A, Hal, OH y/u OA.
- en Im, R¹ es H o CHO,
- 15 R² es H,
- R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ son, respectivamente, independientemente entre sí, H, A, Hal, OR¹² o O-[C(R¹²)₂]_nAr,
- en In, R¹ es H o CHO,
- R² es H,
- 20 R³ es H, A o Hal,
- R⁴, R⁵, R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹¹ son H o A,
- R⁶ es OH,
- R⁸ es OH, A, fenoxi o Hal,
- en Io R¹ es H, CHO o acetilo,
- 25 R² es H,
- R³ es H, A o Hal,
- R⁴, R⁵, R⁷, R¹⁰, R¹¹ son, respectivamente independientemente entre sí, H, A o Hal,
- R⁶ es OH,
- R⁸ es OH, A, fenoxi o Hal,
- 30 R⁹ es H, Hal o OA,
- R⁸ y R⁹ juntos también son metilendioxi,
- así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

De modo especialmente preferido, los compuestos de la fórmula I están seleccionados del conjunto

Nº	fórmula estructural
"A15"	 <p><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3-hidroxi-fenil)-acetil]-2- cloro-4,6-dihidroxi-benzohidrazida</p>
"A16"	 <p><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3-hidroxi-fenil)-acetil]-2-metil-4,6-dihidroxi-benzohidrazida</p>
"A17"	 <p><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3-hidroxi-fenil)-acetil]-2-etil-4,6-dihidroxi-benzohidrazida</p>

5 Los compuestos acordes a la invención y también las materias primas para su obtención se obtienen por lo demás a través de métodos conocidos, como los descritos en la bibliografía (por ejemplo, en obras fundamentales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Métodos de la química orgánica), Editorial Georg-Thieme, Stuttgart), a saber, en condiciones de reacción conocidas y adecuadas para dichas conversiones. A su vez, también se pueden utilizar variantes conocidas no mencionadas en mayor detalle aquí.

Las materias primas también pueden ser conformadas in situ, de modo que no son aisladas de la mezcla de reacción, sino que son convertidas inmediatamente hasta obtener los compuestos acordes a la invención.

10 Los compuestos iniciales en general son conocidos. Si son nuevos, también pueden ser obtenidos mediante métodos conocidos.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse, preferentemente, convirtiendo una hidrazida de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III.

15 La conversión se lleva a cabo con métodos conocidos por el especialista. La conversión se realiza, en general, en un disolvente inerte, eventualmente, en presencia de un agente enlazante ácido, preferentemente, una base orgánica como DIPEA, trietilamina, dimetilalanilina, piridina o quinolina, o de un excedente del componente carboxi de la fórmula III.

20 Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos como hexano, éter de petróleo, bencol, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracoloro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o tert.-butanol; éteres como

- 5 dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléter como etilenglicolmonometiléter o monoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicoldimetiléter (diglimos); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DM- SO); carbono-azufre; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; compuestos de nitrógeno como nitrometano o nitrobenzol; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados.
- Como disolvente se prefieren especialmente el agua o DMF.
- También puede ser adecuada la adición de un hidróxido o un carbonato o bicarbonato alcalino o alcalinotérreo, u otra sal en un ácido débil de metales alcalinos o alcalinotérreos, preferentemente, del potasio, sodio, calcio o cesio.
- 10 El tiempo de reacción se encuentra, según las condiciones aplicadas, entre unos minutos y 14 días, la temperatura de reacción, entre, aproximadamente, -30° y 140°, normalmente, entre -10° y 90°, de modo especialmente preferido, entre 0° y 70°.
- 15 En los compuestos de la fórmula III, L es, preferentemente, Cl, Br, I o un grupo OH libre o derivado con capacidad de reacción, por ejemplo, un éster activado, un imidazolido o alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de C, (preferentemente, metilsulfoniloxi o trifluormetilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de C (preferentemente, fenilo- o p-tolilsulfoniloxi).
- Dichos radicales para la activación del grupo carboxi en típicas reacciones de acilización se conocen en la literatura (por ejemplo, en las obras estándar como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, (Métodos de la química orgánica), Editorial Georg-Thieme, Stuttgart).
- Los ésteres activados se forman, adecuadamente, in situ, por ejemplo, agregando HOBt o N-hidroxisuccinimida.
- 20 Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse además, preferentemente, convirtiendo una hidrazida de la fórmula IV con un compuesto de la fórmula V.
- La conversión se realiza, en general, en un disolvente inerte, en presencia de un agente enlazante ácido, preferentemente, una base orgánica como DIPEA, trietilamina, dimetilalanilina, piridina o quinolina, o de un excedente del componente carboxi de la fórmula V.
- 25 Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos como hexano, éter de petróleo, benzol, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloro de carbono, cloroforno o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o tert.-butanol; éteres como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléter como etilenglicolmonometiléter o monoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicoldimetiléter (diglimos); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DM- SO); carbono-azufre; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; compuestos de nitrógeno como nitrometano o nitrobenzol; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados.
- 30 También puede ser adecuada la adición de un hidróxido o un carbonato o bicarbonato alcalino o alcalinotérreo, u otra sal en un ácido débil de metales alcalinos o alcalinotérreos, preferentemente, del potasio, sodio, calcio o cesio.
- 35 El tiempo de reacción se encuentra, según las condiciones aplicadas, entre unos minutos y 14 días, la temperatura de reacción, entre, aproximadamente, -30° y 140°, normalmente, entre -10° y 90°, de modo especialmente preferido, entre 0° y 70°.
- 40 En los compuestos de la fórmula V, L es, preferentemente, Cl, Br, I o un grupo OH libre o derivado con capacidad de reacción, por ejemplo, un éster activado, un imidazolido o alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de C, (preferentemente, metilsulfoniloxi o trifluormetilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de C (preferentemente, fenilo- o p-tolilsulfoniloxi).
- Dichos radicales para la activación del grupo carboxi en típicas reacciones de acilización se conocen en la literatura (por ejemplo, en las obras estándar como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, (Métodos de la química orgánica), Editorial Georg-Thieme, Stuttgart).
- 45 Los ésteres activados se forman, adecuadamente, in situ, por ejemplo, agregando HOBt o N-hidroxisuccinimida.
- Los compuestos de la fórmula I se pueden obtener, asimismo, convirtiendo un radical R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y/o R¹¹ en otro radical R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y/o R¹¹, disociando un éter a través de la hidrólisis o hidrogenólisis.

La disociación de un éter se lleva a cabo con métodos conocidos por el especialista.

Un método estándar para la disociación de éter, por ejemplo, de un metiléter, es el uso de tribromuro de boro.

5 Los grupos de separación hidrogenolítica, por ejemplo, la disociación de un éter de bencilo, pueden ser disociados, por ejemplo, mediante el tratamiento con hidrógeno, en presencia de un catalizador (por ejemplo, de un catalizador de metal noble, como paladio, convenientemente, sobre un portador como el carbón). Como disolventes son adecuados los mencionados, especialmente, por ejemplo, los alcoholes como metanol o etanol o amidas, como DMF. La hidrogenólisis se lleva a cabo, en general, a temperaturas de entre, aproximadamente, 0 y 100° y a presiones de entre, aproximadamente, 1 y 200 bar, preferentemente, a 20-30° y a 1-10 bar.

10 Los ésteres pueden ser saponificados, por ejemplo, con ácido acético o con NaOH o KOH en agua, agua-THF o agua-dioxano a temperaturas de entre 0 y 100°.

Sales farmacéuticas y otras formas

15 Los compuestos acordes a la invención mencionados se pueden utilizar en su forma no salina definitiva. Por otro lado, la presente invención también comprende la utilización de estos compuestos en forma de sus sales farmacológicamente inocuas, que pueden ser derivadas de diferentes ácidos y bases, orgánicos o inorgánicos, según modos conocidos de proceder. Formas salinas farmacéuticamente inofensivas de los compuestos de la fórmula I se obtienen, en gran parte, de manera convencional. Si el compuesto de la fórmula I contiene un grupo de ácido carboxílico, se puede formar una de sus sales adecuadas convirtiendo el compuesto con una base adecuada para obtener una sal de adición de base. Tales bases son, por ejemplo, óxidos de metales alcalinos, entre ellos, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio, hidróxido de metales alcalinotérreos como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinotérreos, por ejemplo, etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I también se encuentran entre ellas. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I, se pueden formar las sales de adición de ácido, tratando estos compuestos con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente inofensivos, por ejemplo, hidrógenos halogenados, como bromuro de hidrógeno, cloruro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como alquilsulfonatos y monoarilsulfonatos, como etano-sulfonato, tolueno-sulfonato y benzol-sulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales, como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Correspondientemente, entre las sales de adición de ácido, farmacéuticamente inofensivas, de los compuestos de la fórmula I se hallan las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, benzolsulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforado, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorbenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxi-etansulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metapofato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalinsulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, penilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, sin que la lista sea excluyente.

40 Además, entre las sales básicas de los compuestos acorde a la invención se encuentran las sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, de hierro (III), de hierro (II), de litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), de potasio, de sodio y de cinc, sin que la lista sea excluyente. Entre las sales mencionadas anteriormente se prefiere el amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos como calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I, derivadas de bases orgánicas no tóxicas, farmacológicamente inocuas, se encuentran las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, entre ellas, también aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas así como resinas de intercambio iónico, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual no significa que la lista sea excluyente.

55 Los compuestos de la presente invención, que contienen grupos básicos que contienen nitrógeno, se pueden cuaternizar con los agentes como alquilohalogenuros (C₁-C₄), por ejemplo, metil, etil, isopropil y tert. butilcloruro, bromuro y yoduro; di (C₁-C₄) alquilsulfatos, por ejemplo, dimetil, dietil y diamilsulfatos, alquilohalogenuros (C₁₀-C₁₈), por ejemplo, decil, dodecil, lauril, miristil y estearilcloruro, bromuro y yoduro; así como arilo-(C₁-C₄) alquilohalogenuros, por ejemplo, bencilcloruro y fenetilbromuro. Con tales sales se pueden obtener compuestos acordes a la invención que se pueden mezclar tanto con agua como con aceite.

Entre las sales farmacéuticas mencionadas preferidas se encuentran el acetato, trifluoracetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosolato y trometamina, lo cual no debe significar que la lista sea excluyente.

- 5 Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula I se obtienen poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, obteniendo la sal de manera usual. La base libre se puede regenerar de manera usual gracias a la puesta en contacto de la forma salina con una base y el aislamiento de la base libre. Las formas de base libres se diferencian, en cierto sentido, de sus correspondientes formas salina en lo que respecta a determinadas cualidades físicas, como la solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden a sus respectivas formas de base libres.

Como ya hemos mencionado, las sales de adición de base farmacéuticamente inofensivas de los compuestos de la fórmula I se obtienen con metales o aminas como los metales alcalinos y los metales alcalinotérreos o las aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaina.

- 15 Las sales de adición de base de los compuestos ácidos, acordes a la invención, de la fórmula I, se obtienen poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente del base deseada, obteniendo la sal de manera usual. El ácido libre se puede regenerar de manera usual gracias a la puesta en contacto de la forma salina con un ácido y el aislamiento del ácido libre. Las formas de ácidos libres se diferencian, en cierto sentido, de sus correspondientes formas salina, en lo que respecta a determinadas cualidades físicas, como la solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden a sus respectivas formas de ácidos libres.

- 20 Si un compuesto acorde a la invención contiene más de un grupo que puede formar aquellas sales farmacéuticamente inofensivas, la invención también comprende múltiples sales. Entre las típicas formas salinas múltiples se encuentran, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y trihidrocloruro, dicha lista no es restrictiva.

- 25 Teniendo en cuenta lo anterior podemos ver que en este contexto se entiende por "sal farmacéuticamente inofensiva" una sustancia activa que contiene un compuesto de la fórmula I en forma de una de sus sales, especialmente, cuando esta forma salina le otorga características farmacológicas mejoradas a la sustancia activa, en comparación con la forma libre de la sustancia u otra forma salina de la sustancia que se utilizó anteriormente. La forma salina farmacológicamente inocua de la sustancia activa también puede otorgarle a esta sustancia activa una primera característica farmacocinética deseada, que no presentaba anteriormente, e incluso puede influir positivamente en la farmacodinámica de esta sustancia activa en relación con su acción terapéutica en el cuerpo.

- 30 Debido a su estructura molecular, los compuestos acordes a la invención de la fórmula I pueden ser quirales y, por ello, se pueden presentar en diferentes formas enantiomeras. Se pueden encontrar en forma racémica o en forma ópticamente activa.

Dado que se puede diferenciar la efectividad farmacéutica de los racematos o de los estereoisómeros de los compuestos acordes a la invención, puede ser deseable utilizar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o incluso ya los productos intermedios, en compuestos enantiómeros, pueden ser separados mediante medidas químicas o físicas conocidas por el especialista, o ser utilizados como tales en la síntesis.

- 40 En el caso de las aminas racémicas, a partir de la mezcla se forman diastereómeros, a través de la conversión con un separador de acción óptica. Como separadores son adecuados, por ejemplo, ácidos de acción óptica, como formas R y S de ácido dextrotartárico, ácido diacetildextrotartárico, ácido dibenzoildextrotartárico, ácido amigdalico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos adecuados de protección N (por ejemplo, N-benzoilprolina o N-benzolsulfonilprolina) o los diferentes ácidos sulfónicos de alcanfor, de acción óptica. También es ventajosa una separación cromatográfica enantiomérica mediante un separador de acción óptica (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de hidratos de carbono o polímeros metacrilato de derivación quiral fijados en gel de sílice). Como eluyentes son adecuados, para ello, las mezclas acuosas o alcohólicas de disolventes, por ejemplo, hexano/isopropanol/ acetoniitrilo, por ejemplo, en una proporción de 82:15:3.

- 45 El objeto de la presente invención es, además, la utilización de los compuestos y/o sus sales fisiológicamente inocuas para la obtención de medicamentos (preparaciones farmacéuticas), especialmente, en procesos no químicos. Además, se pueden dosificar en forma adecuada junto con, al menos, un excipiente o coadyuvante sólido, líquido y/o semilíquido y, eventualmente, en combinación con una o múltiples sustancias activas.

Son objeto de la invención, asimismo, los medicamentos que contienen, al menos, un compuesto acorde a la invención y/o sus solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, así como, eventualmente, excipientes y/o adyuvantes.

5 Las formulaciones farmacéuticas pueden ser suministradas en forma de unidades de dosificación que contienen una cantidad predeterminada de sustancia activa por unidad de dosificación. Una unidad de este tipo puede contener, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferentemente, 1 mg a 700 mg, de modo especialmente preferido, 5 mg a 100 mg de un compuesto acorde a la invención, según el estado de la enfermedad por tratar, la vía de suministro y la edad, el peso y el estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden ser suministradas en forma de unidades de dosificación predeterminadas que contienen una cantidad determinada de sustancia activa por unidad de dosificación. Las formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una dosis parcial, como indicado anteriormente, o una fracción correspondiente, de una sustancia activa. Además, dichas formulaciones farmacéuticas pueden obtenerse con un procedimiento conocido en el sector farmacéutico.

15 Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar a la vía de suministro adecuada deseada, por ejemplo, a la vía oral (inclusive bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (inclusive bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (inclusive subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas formulaciones pueden ser obtenidas con todos los procedimientos conocidos en el sector farmacéutico, por ejemplo, mezclando la sustancia activa con el o los portadores o sustancias auxiliares.

20 Las formulaciones adaptadas al suministro oral pueden ser suministradas en unidades separadas, por ejemplo, en cápsulas o pastillas; en polvo o en granulado; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o comidas espumantes; o en emulsiones líquidas de aceite en agua o agua en aceite.

25 Por ejemplo, en el caso de la administración por vía oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente activo se puede combinar con un portador inerte, oral, no tóxico y farmacológicamente inocuo, por ejemplo, etanol, glicerina, agua o similar. El polvo se obtiene mezclando el compuesto, triturando hasta alcanzar un tamaño fino adecuado, con un portador farmacéutico, triturado de manera similar, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible, como el almidón o la manita. También se puede agregar un saborizante, conservantes, agentes de dispersión y colorantes.

30 Las cápsulas se fabrican obteniendo una mezcla en polvo como la descrita anteriormente y rellenando con ella capsulas de gelatina moldeadas. A la mezcla en polvo se le puede agregar, antes del proceso de llenado, lubricantes y deslizantes, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida. Un agente efervescente o solubilizador, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o de potasio, también pueden ser agregados para mejorar la disponibilidad del medicamento tras la ingesta.

35 Además, en el caso de que así se desee o cuando sea necesario, se pueden incorporar a la mezcla sustancias aglutinantes, lubricantes y efervescentes así como colorantes adecuados. Entre los aglutinantes adecuados se encuentran el almidón, gelatina, azúcares naturales, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, goma natural y sintética, por ejemplo, acacia, traganto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, entre otros. Entre los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación se encuentran el oleato de sodio, el estearato de sodio, el estearato de magnesio, el benzoato de sodio, el acetato de sodio, el cloruro de sodio, entre otros. Entre los agente efervescentes se encuentran, sin limitarnos a ello, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano, entre otros. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, fabricando una mezcla en polvo, granulando o secando por prensado, agregando un lubricante y un agente efervescente y prensando todo hasta obtener comprimidos. Una mezcla en polvo se obtiene mezclando un compuesto reducido de manera adecuada con un disolvente o una base, como se ha descrito anteriormente y, eventualmente, con una sustancia aglutinante, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de disolución, por ejemplo, parafina, un acelerador de resorción, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un absorbente, por ejemplo, bentonita, caolina o fosfato de dicalcio. La mezcla en polvo se puede granular humedeciéndola con un sustancia aglutinante, por ejemplo, un jarabe, una pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales de polímeros o de celulosa y prensándola por un tamiz. Como alternativa al granulado, la mezcla en polvo se puede pasar por una máquina pastilladora, en la cual se forman trozos de forma irregular que son rotos para obtener granulados. Los granulados pueden ser engrasados mediante la adición de ácido esteárico, una sal esteárica, talco o aceite mineral, para evitar la adherencia en los moldes de pastillas. La mezcla engrasada es prensada luego formando pastillas. Los compuestos acordes a la invención también pueden ser combinados con una sustancia soporte de corriente libre, inerte, y luego son prensados directamente formando pastillas, sin pasar por los pasos de granulado o prensado en seco. Puede presentar una capa de protección transparente o no transparente, que consiste en un sellado de goma laca, una capa de azúcar o material polímero y una capa de brillo de cera. A dichos revestimientos se les pueden 55 agregar colorantes para poder distinguir entre diferentes unidades de dosificación.

Los líquidos orales, por ejemplo, jarabes y elixires, pueden ser obtenidos en forma de unidades de dosificación, de modo que una cantidad determinada presente una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden

- 5 obtener disolviendo los compuestos en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se obtienen utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden ser formuladas a través de dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden agregar solubilizadores y emulsionantes, por ejemplo, alcoholes estearílicos etoxilados y éter de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes, por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, o similares.
- Las formulaciones de unidades de dosificación para la administración oral también pueden ser incorporadas, eventualmente, en microcápsulas. La formulación también se puede obtener prolongando o retardando la liberación, por ejemplo, revistiendo o incorporando el material particular en polímeros, ceras, o similares.
- 10 Los compuestos acordes a la invención así como sus sales y solvatos también pueden suministrarse en forma de sistemas de suministro con liposomas, por ejemplo, vehículos unilamelares pequeños, vehículos unilamelares grandes y vehículos multilamelares. Los liposomas pueden ser formados por diferentes fosfolípidos, por ejemplo, colesteroína, estearilamina o fosfatodilcolinas.
- 15 Los compuestos acordes a la invención y sus sales y solvatos también pueden ser suministrados utilizando anticuerpos monoclonales como portadores individuales, a los que se acoplan las moléculas de unión. Los compuestos también pueden ser acoplados a polímeros solubles como soportes adecuados de medicamentos. Tales polímeros pueden ser polivinilpirrolidona, copolímero del Pirano, fenol de polihidroxipropilmetacrilamida, fenol de polihidroxietilaspirtamida o polilisina de óxido de polietileno, sustituida con radicales de palmitoilo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables, adecuados para lograr una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepípsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoéster, poliactalos, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.
- 20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica pueden suministrarse como parche independiente, con un contacto estrecho con la epidermis del receptor. De este modo se puede suministrar, por ejemplo, la sustancia activa del parche mediante iontoforesis, como se describe en líneas generales en Pharmaceutical Research (Investigación farmacéutica), 3(6), 318 (1986).
- 25 Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden estar formulados como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, sprays, aerosoles o aceites.
- 30 Para el tratamiento del ojo, o de otro tejido externo, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican, preferentemente, como pomada o crema tópicas. En el caso de la formulación de una pomada, la sustancia activa puede aplicarse con una base de crema parafínica o que se puede mezclar con agua. De modo alternativo, la sustancia activa puede ser formulada con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.
- Entre las formulaciones farmacéuticas adecuadas a la aplicación tópica en el ojo se encuentran las gotas para los ojos, en las cuales la sustancia activa está disuelta o suspendida en un portador adecuado, especialmente, en un solvente acuoso.
- 35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica comprenden pastillas para chupar, pastillas y enjuagues bucales.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración rectal pueden ser suministradas en forma de supositorios o enemas.
- 40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las que la sustancia de soporte es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con un tamaño de partículas en el rango de, por ejemplo, 20-500 micrómetros, suministrado del mismo modo que el rapé, es decir, por inhalación rápida a través de las vías nasales desde un recipiente con el polvo, que se sostiene cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración como spray nasal o gotas para la nariz con un líquido como sustancia soporte comprenden soluciones de la sustancia activa en agua o aceite.
- 45 Las formulaciones farmacéuticas adecuadas a la administración por inhalación comprenden polvillos o nieblas de partículas finas que pueden ser obtenidas mediante diferentes tipos de dosificadores bajo presión, con aerosoles, nebulizadores o insufladores.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden ser aplicadas en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray.

Entre las formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral se encuentran las soluciones inyectables estériles acuosas u no acuosas, los antioxidantes, búferes, bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación se isotoniza con la sangre del receptor por tratar; así como las suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes suspensores y espesantes. Las formulaciones pueden ser
5 suministradas en recipientes de dosis única o de múltiples dosis, por ejemplo, en ampollas y botellitas selladas, y almacenadas en estado secado en frío (liofilizado), de modo que para la inyección sólo sea necesario agregar el líquido portante, por ejemplo, agua, momentos antes del uso. Las soluciones para inyección y suspensiones obtenidas acorde a la receta pueden ser obtenidas a partir de polvos, granulados y pastillas estériles.

Se entiende que las formulaciones pueden contener, además de los componentes mencionados, otros medios usuales en el área de la especialidad, en lo que respecta al tipo respectivo de formulación; por ejemplo, las
10 formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener saborizantes.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención depende de una serie de factores, inclusive, por ejemplo, de la edad y del peso del ser humano o animal, del estado preciso de la enfermedad que requiere el tratamiento, así como de su grado de complejidad, la composición de la formulación, así como de la
15 vía de administración, y es determinada, finalmente, por el médico o veterinario que realiza el tratamiento. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto acorde a la invención para el tratamiento se encuentra, en general, en el rango de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y, especialmente, en el rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Es decir, para un mamífero adulto de 70 kg de peso, la cantidad real por día se hallaría, usualmente, entre 70 y 700 mg, asimismo, esta cantidad puede ser administrada en una dosis única por
20 día o, usualmente, en una serie de dosis parciales (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis total por día sea la misma. Una cantidad efectiva de una sal o de un solvato puede ser determinada como parte de la cantidad efectiva del compuesto acorde a la invención en sí. Se puede suponer que las dosificaciones similares son adecuadas para el tratamiento de otros estados de enfermedades diferentes de los mencionados.

Son objeto de la invención, asimismo, los medicamentos que contienen, al menos, un compuesto acorde a la
25 invención y/o sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, y, al menos, otra sustancia de acción medicinal.

El objeto de la invención es, asimismo, un set (kit) conformado por paquetes separados de (a) una cantidad efectiva de un compuesto acorde a la invención y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus
mezclas en todas las proporciones, y (b) una cantidad efectiva de otra sustancia de acción medicinal.

El set contiene recipientes adecuados, como cajitas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El set puede contener,
30 por ejemplo, ampollas separadas en las cuales se encuentra una cantidad efectiva de un compuesto acorde a la invención y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad efectiva de otra sustancia activa medicinal, disuelta o en forma liofilizada.

UTILIZACIÓN

Los presentes compuestos son adecuados como sustancias activas farmacéuticas para mamíferos, especialmente,
35 para seres humanos, para el tratamiento de enfermedades asociadas a la SGK.

Es objeto de la presente invención, por ello, la utilización de compuestos acordes a la invención, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, para la obtención
40 de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las cuales juegan un papel la inhibición, regulación y/o modulación de la trasducción de señales de quinasas. Se prefiere, en este caso, la SGK.

Se prefiere la utilización de compuestos acordes a la reivindicación I, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, para la obtención de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las cuales se influye la inhibición de la SGK, a través de los compuestos acordes a la reivindicación I.

La presente invención comprende la utilización de los compuestos acordes a la invención, acorde a la reivindicación
45 1, y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inofensivos para la obtención de un medicamento para el tratamiento o la prevención de diabetes (por ejemplo, diabetes mellitus, nefropatía diabética, neuropatía diabética, angiopatía diabética y microangiopatía), adiposidad, síndrome metabólico (dislipidemia), hipertensión sistémica y pulmonar, enfermedades del sistema cardiovascular (por ejemplo, fibrosis cardíacas tras infarto de miocardio, hipertrofia
50 cardíaca, insuficiencia cardíaca y arteriosclerosis) y enfermedades renales (como glomerulosclerosis, nefrosclerosis, nefritis, nefropatía y fallas en la eliminación de electrolitos), en general, en todo tipo de fibrosis y procesos inflamatorios (como cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, pancreatitis fibrosa, reumatismo y artrosis, enfermedad de Crohn, bronquitis crónica, fibrosis radiogénica, esclerodermatitis, fibrosis quística, formación de cicatrices y enfermedad de Alzheimer).

Los compuestos acordes a la invención también pueden inhibir el crecimiento de cáncer, células tumorales y la metástasis tumoral y por ello son adecuados para la terapia tumoral.

5 Los compuestos acordes a la invención se utilizan, además, para el tratamiento de coagulopatías, como disfibrinogenemia, hipoproconvertinemia, hemofilia B, deficiencia de Stuart-Prower, carencia del complejo protrombínico, coagulopatía de consumo, hiperfibrinólisis, inmunocoagulopatía o coagulopatías complejas, como así también en el caso de irritabilidad neuronal, por ejemplo, epilepsia. Los compuestos acordes a la invención también pueden ser utilizados en el tratamiento de un glaucoma o cataratas.

10 Los compuestos acordes a la invención se utilizan, además, en el tratamiento de infecciones bacterianas así como en una terapia antiinfecciosa. Los compuestos acordes a la invención también pueden ser utilizados terapéuticamente para el incremento de la capacidad de aprendizaje y la atención.

15 Se prefiere la utilización de compuestos acordes a la reivindicación 1, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, para la obtención de un medicamento para el tratamiento o la prevención de diabetes, adiposidad, síndrome metabólico (dislipidemia), hipertensión sistémica y pulmonar, enfermedades del sistema cardiovascular y enfermedades renales, en general, en todo tipo de fibrosis y procesos inflamatorios, cáncer, células tumorales, metástasis tumorales, coagulopatías, irritabilidad neuronal, glaucoma, cataratas, infecciones bacterianas así como en una terapia antiinfecciosa, para incrementar la capacidad de aprendizaje y la atención, así como para el tratamiento y la profilaxis del envejecimiento celular y el estrés.

20 En el caso de la diabetes se trata, preferentemente, de diabetes mellitus, nefropatía diabética, neuropatía diabética, angiopatía diabética y microangiopatía.

En el caso de las enfermedades cardiovasculares se trata, preferentemente, de fibrosis cardíacas tras infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca y arteriosclerosis.

En el caso de las enfermedades renales se trata de glomerulosclerosis, nefrosclerosis, nefritis, nefropatía y fallas en la eliminación de electrolitos.

25 En el caso de fibrosis y procesos inflamatorios se trata de cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, pancreatitis fibrosa, reumatismo y atrosis, enfermedad de Crohn, bronquitis crónica, fibrosis radiogénica, esclerodermatitis, fibrosis quística, formación de cicatrices y enfermedad de Alzheimer.

ANÁLISIS

30 Los compuestos acordes a la invención, descritos en los ejemplos, se evaluaron en los análisis descritos en adelante, y se descubrió que presentan una acción inhibitoria de la quinasa. Se conocen otros análisis por la literatura y podrían ser realizados de manera sencilla por el especialista (véase, por ejemplo, Dhanabal et al., Cancer Res. 59:189-197; Xin et al., J. Biol. Chem. 274:9116-9121; Sheu et al., Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk et al., Dev. Biol. 38:237-248; Gimbrone et al., J. Natl. Cancer Inst. 52:413-427; Nicosia et al., In Vitro 18:538- 549).

35 La inhibición de la proteína quinasa SGK1 se puede determinar por medio de un procedimiento de pruebas de enlace con filtros.

40 En adelante, y anteriormente, todas las indicaciones de temperatura se efectúan en °C. En los siguientes ejemplos, "procesamiento usual" significa: En caso de ser necesario, se agrega agua, en caso de ser necesario, se regulan, según la constitución del producto final, los valores de pH entre 2 y 10, se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica mediante sulfato de sodio, se evapora y se purifica por cromatografía en gel de sílice y/o a través de cristalización. Valores R_f en gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

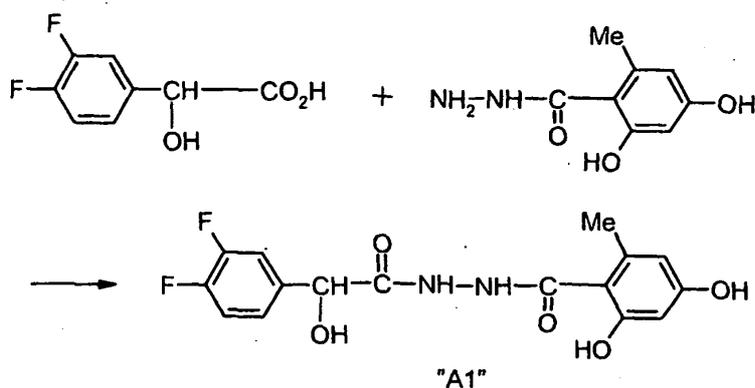
Espectrometría de masas (MS): EI (ionización de choque electrónico) M⁺

FAB (bombardeo con átomos acelerados) (M+H)⁺

ESI (ionización por electrospray) (M+H)⁺ (si no se indica lo contrario)

45 Ejemplo 1

La obtención de *N*'-[2-(3,4-difluor-fenil)-2-hidroxi-acetil]-2,4-dihidroxi-6-metil-benzohidrazida ("A1") se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema:

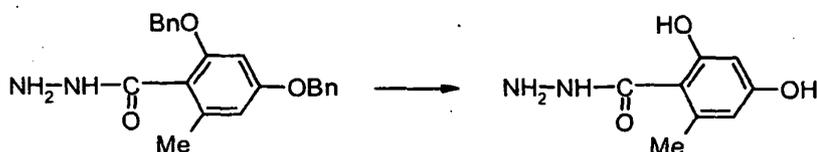


1.1



Se monoacila N_2H_5OH con ácido 2,4-dibenciloxi-6-metil-benzico. Producto obtenido: 2,4-dibenciloxi-6-metil-benzohidrazida (63 %); F. 136-137°.

1.2

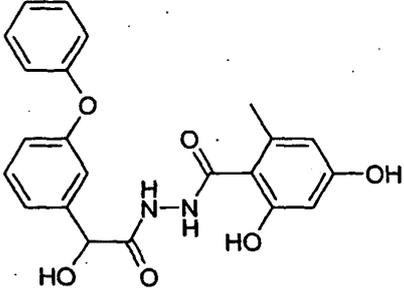
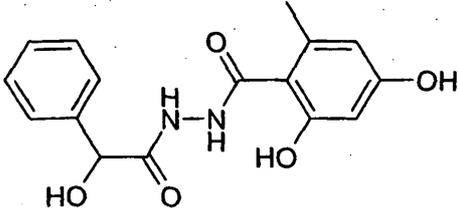
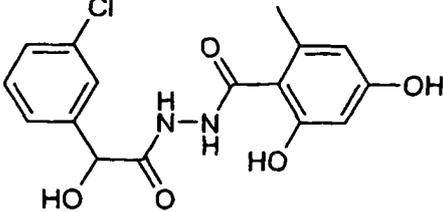


5 Se hidrogena la 2,4-dibenciloxi-6-metil-benzohidrazida. Producto obtenido: 2,4-dihidroxi-6-metil-benzohidrazida (89 %); F. 226° (descomposición).

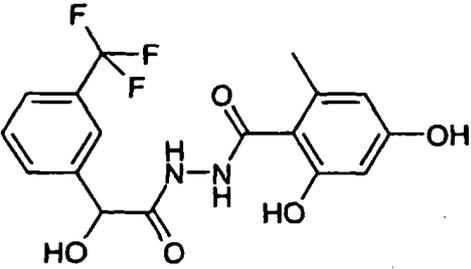
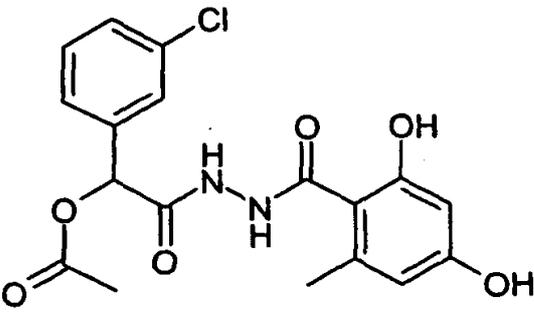
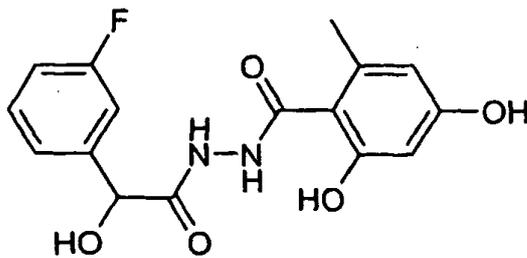
10 1.3 282 mg de ácido 3,4-difluoramigdalico, 410 mg de 2,4-dihidroxi-6-metil-benzohidrazida, 431 mg de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimidasa (WSCD) y 164 mg de 1-hidroxibenzotriazoles (HOBt) se agitan 3 h en 1.5 ml de DMF. Se procede de manera habitua y se efectúa la cromatografía en gel de sílice. Las fracciones unitarias que contienen el producto se reúnen, reducen y se cristalizan a partir de EtOAc/éter de petróleo. Resultado: 250 mg de "A1" (46 %), F. 220 C.

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos:

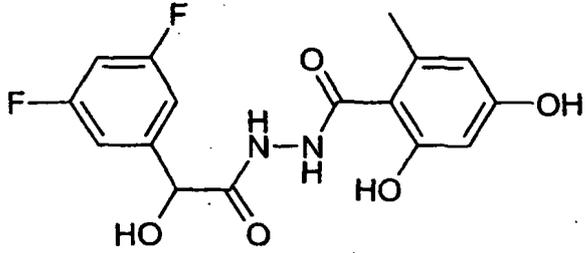
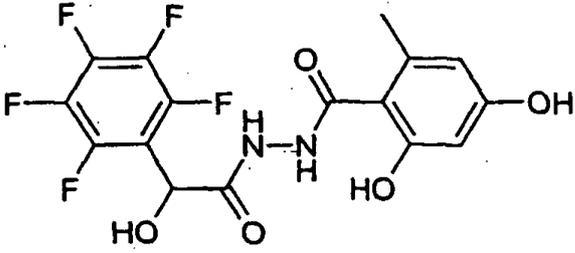
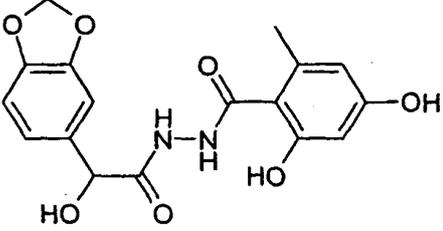
15

N°	fórmula estructural	F. [°C]
"A2"	 <p data-bbox="405 696 1189 725"><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3-fenoxi-fenil)-acetil]-2,4-dihidroxi-6-metil-benzohidrazida</p>	177-178
"A3"	 <p data-bbox="405 1039 1075 1068"><i>N'</i>-(2-hidroxi-2-fenil-acetil)-2,4-dihidroxi-6-metil-benzohidrazida</p>	188-189
"A4"	 <p data-bbox="405 1382 1174 1411"><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3-cloro-fenil)-acetil]-2,4-dihidroxi-6-metil-benzohidrazida</p>	215

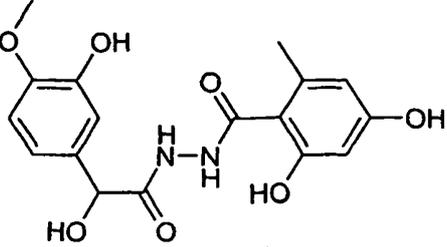
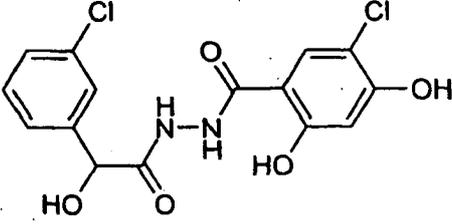
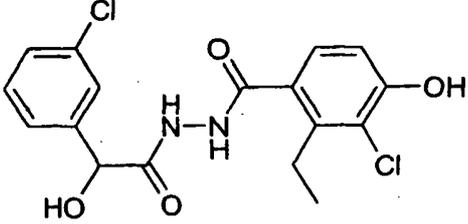
(continuación)

No	fórmula estructural	F. [°C]
"A5"	 <p data-bbox="379 728 1209 757"><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3-trifluórmetil-fenil)-acetil]-2,4-dihidroxi-6-metil-benzohidrazida</p>	226
"A6"	 <p data-bbox="379 1220 1157 1249"><i>N'</i>-[2-acetoxi-2-(3-cloro-fenil)-acetil]-2,4-dihidroxi-6-metil-benzohidrazida</p>	98-100
"A7"	 <p data-bbox="379 1635 1141 1664"><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3-flúor-fenil)-acetil]-2,4-dihidroxi-6-metil-benzohidrazida</p>	215-216

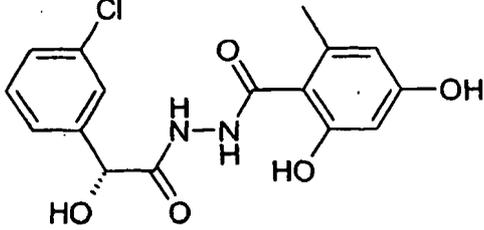
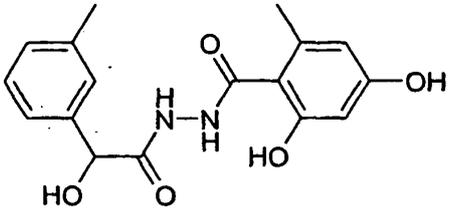
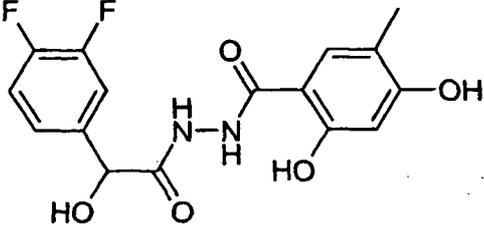
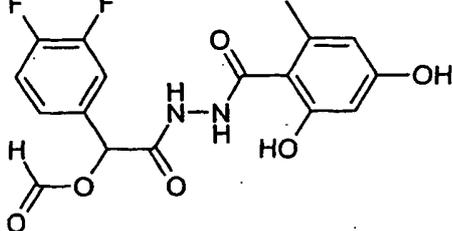
(continuación)

No	fórmula estructural	F. [°C]
"A8"	 <p data-bbox="352 719 1142 748"><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3,5-difluor-phenil)-acetil]2,4-dihidroxi-6-metil-benzohidrazida</p>	215-217
"A9"	 <p data-bbox="352 1133 1254 1162"><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(2,3,4,5,6-pentafluor-phenil)-acetil]-2,4-dihidroxi-6-metil-benzohidrazida</p>	224-225
"A10"	 <p data-bbox="352 1503 1203 1532"><i>N'</i>-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-hidroxi-acetil)-2,4-dihidroxi-6-metil-benzohidrazida</p>	215-216

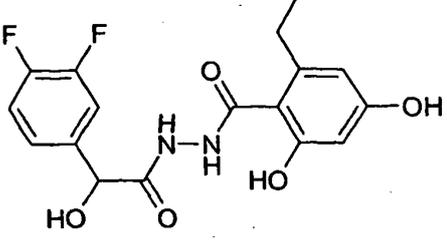
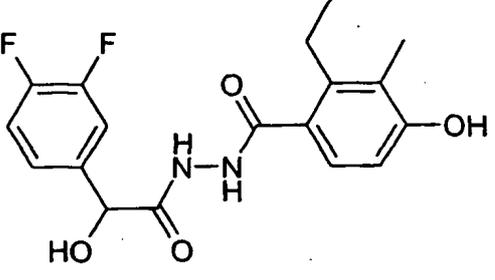
(continuación)

No	fórmula estructural	F. [°C]
"A11"	 <p data-bbox="279 689 1161 719"><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-acetil]-2,4-dihidroxi-6-metil-benzohidrazida</p>	126-128
"A12"	 <p data-bbox="279 1037 1058 1066"><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3-cloro-fenil)-acetil]-2,4-dihidroxi-5-cloro-benzohidrazida</p>	221-222
"A13"	 <p data-bbox="279 1391 1082 1420"><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3-cloro-fenil)-acetil]-3-cloro-2-etil-4-hidroxi-benzohidrazida</p>	164-165

(continuación)

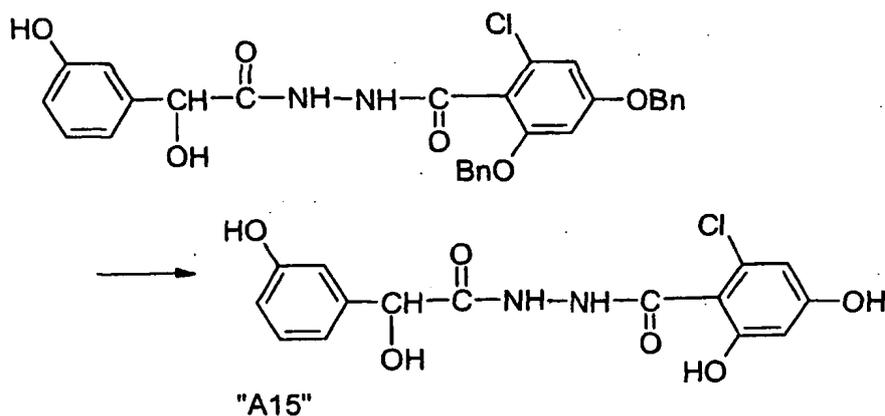
No	fórmula estructural	F. [°C]
"A14"	 <p data-bbox="309 685 1123 712"><i>N'</i>-[(R)-2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-acetil]-2,4-dihidroxi-6-metil-benzohidrazida</p>	234-235
"A19"	 <p data-bbox="309 1059 1075 1086"><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3-metil-fenil)-acetil]-2,4-dihidroxi-6-metil-benzohidrazida</p>	222-223
"A20"	 <p data-bbox="309 1384 1107 1411"><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3,4-difluor-fenil)-acetil]-2,4-dihidroxi-5-metil-benzohidrazida</p>	202-203
"A21"	 <p data-bbox="309 1727 1123 1753"><i>N'</i>-[2-formiloxi-2-(3,4-difluor-fenil)-acetil]-2,4-dihidroxi-6-metil-benzohidrazida</p>	92-93 (descomposición)

(continuación)

No	fórmula estructural	F. [°C]
"A22"	 <p><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3,4-difluor-phenil)-acetil]-2,4-dihidroxi-6-etil-benzohidrazida</p>	189-191
"A23"	 <p><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3,4-difluor-phenil)-acetil]-4-hidroxi-2-etil-3-metil-benzohidrazida</p>	191

Ejemplo 2

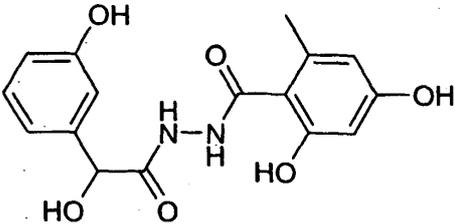
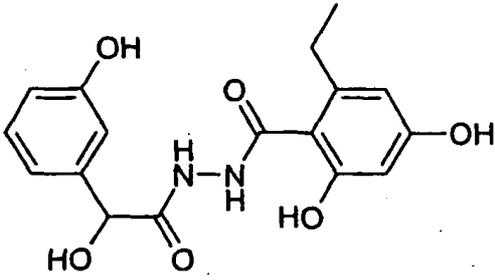
- 5 Obtención de *N'*-[2-hidroxi-2-(3-hidroxi-phenil)-acetil]-2- cloro-4,6-dihidroxi-benzohidrazida ("A15")



- 10 720 mg de *N'*-[2-hidroxi-2-(3-hidroxi-phenil)-acetil]-2- cloro-4,6-dihbenciloxi-benzohidrazida en 20 ml de THF + 0,2 ml de HCl al 32 % se hidrogenan en 360 mg de Pd/C con la cantidad calculada de H₂. La solución de hidrogenación se reduce y se efectúa la cromatografía en gel de sílice. Las fracciones unitarias que contienen el producto se reúnen, reducen y se cristalizan a partir de EtOAc.

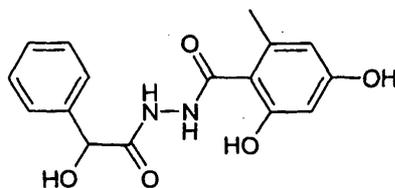
Resultado: 310 mg (65%) de "A15" F. 230-231 °.

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos:

N°	fórmula estructural	F. [°C]
"A16"	 <p><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3-hidroxi-fenil)-acetil]-2-metil-4,6-dihidroxi-benzohidrazida</p>	214-215
"A17"	 <p><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3-hidroxi-fenil)-acetil]-2-etil-4,6-dihidroxi-benzohidrazida</p>	233-234

Ejemplo 3

Obtención de *N'*-(2-hidroxi-2-fenil-acetil)-2-metil-4,6-dihidroxi-benzohidrazida ("A18")



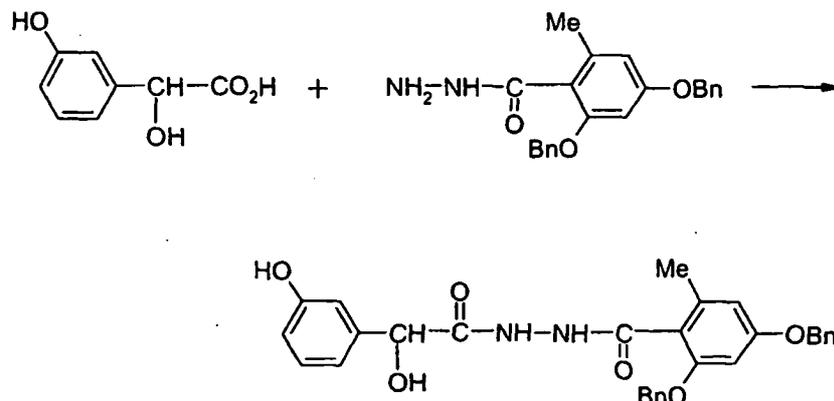
"A18"

- 5 1,6 g de ácido 2,4-dihidroxi-6-metil-benzoico se someten a reflujo con 4 ml de SOCl₂ hasta obtener una solución transparente. El SOCl₂ se extrae, posteriormente se evapora 2 veces con CH₂Cl₂ hasta secar. El cloruro ácido se disuelve en 3 ml de DMF y se agrega 1,14 g de hidrazida de ácido amigdalico. Tras agitar 2 horas a temperatura ambiente se vierte sobre H₂O, se extrae con EtOAc, se seca y se reduce a un volumen pequeño. Resultado: 1,49 g (50 %) de "A18" F. 188-189 °.
- 10 Obtención alternativa (ejemplo 4):
- 1,82 g de 2,4-dihidroxi-6-metil-benzohidrazida se disuelven en 10 ml de DMF. Se agrega lentamente 1,71 g de cloruro de ácido amigdalico. Tras agitar 2 horas a temperatura ambiente se vierte sobre H₂O, se extrae con EtOAc, se seca y se reduce a un volumen pequeño. Resultado: 2,16 g (68%) de "A18" F. 188-189 °.

Síntesis de los precursores

15 Ejemplo 5

N'-[2-hidroxi-2-(3-hidroxifenil)-acetil]-2,4-dibenciloxi-6-metil-benzohidrazida



La sustancia se obtiene a partir de 2,4-dibenciloxi-6-metil-benzohidrazida y de ácido 3-hidroxi-amigdalico con un 47 % de rendimiento, análogo al ejemplo 1, F. 181-182° (a partir de Me₂COH/ Et₂O).

De manera análoga se obtienen los compuestos:

- 5 *N'*-[2-hidroxi-2-(3-hidroxi-fenil)-acetil]-2-cloro-4,6-dibenciloxi-benzo-hidrazida, F. 160-162° (de Me₂COH/ Et₂O), 61 % de rendimiento y *N'*-[2-hidroxi-2-(3-hidroxi-fenil)-acetil]- 2,4-dibenciloxi-6-etil-benzohidrazida, F. 205-206° (de Me₂COH/ Et₂O), 90 % de rendimiento.

Ejemplo 6

2,4-bis-benciloxi-6-etil-benzaldehido



10

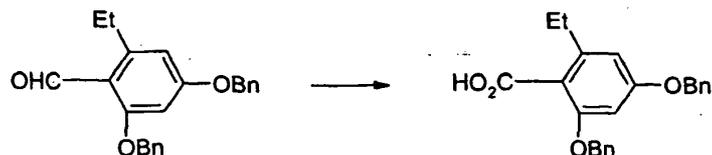
1,9 g de dihidroxi-6-etil-benzaldehido, 3,48 ml de cloruro de bencilo y 4,7 g de K₂CO₃ se mezclan en 5,2 ml de DMF durante 2 h a 90°. El resultado se diluye con EtOAc y se lava con agua. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄, se reduce y se somete a cromatografía en gel de sílice. Las fracciones unitarias que contienen el producto se reúnen y reducen. El producto restante oleoso se solidifica tras unos días de reposo. Se lo trata con éter/éter de petróleo 1:1 y se obtienen 3,5 g (88 %) de 2,4-bis-benciloxi-6-etilbenzaldehido, que se colorea en contacto con el aire.

15

El ácido 3-cloro-2-etilo-4-hidroxi-benzoico se bencila de manera análoga: Se obtiene ácido 3-cloro-2-etilo-4-benciloxi-benzoico con un rendimiento de 78 %, F. 208-210°.

Ejemplo 7

Ácido 2,4-bis-benciloxi-6-etil-benzoico



20

3,3 g de 2,4-bis-benciloxi-6-etil-benzaldehido se disuelven en 63 ml de DMSO. Se le agrega lentamente y bajo refrigeración una solución de 7,9 g de NaClO₂ y 7,9 g de NaHCO₃ en 32 ml de agua, sin superar la temperatura de

40 °C. Se continua agitando 2 h, luego se diluye con más agua y se extrae dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas son lavadas con agua, secadas con Na₂SO₄ reducidas, sometidas a cromatografía en gel de sílice y cristalizadas a partir de Me₂COH:

Producto obtenido 2,21 g (64 %) de ácido 2,4-bis-benciloxi-6-etil-benzoico, F. 126-127°.

5 Pueden obtenerse, de manera análoga:

Ácido 2,4-bis-benciloxi-6-cloro-benzoico, F. 135-136° (35 %) y ácido 3-cloro-2-etilo-4-hidroxi-benzoico a partir de 3-cloro-2-etilo-4-hidroxibenzaldehído: Resultado -51% F. 138-139 °.

Ejemplo 8

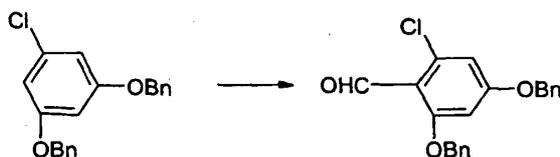
2,4-dibenciloxi-6-etil-benzohidrazida.

10 La sustancia se obtiene acorde al método representado en el ejemplo 1 a partir de ácido 2,4-bis-benciloxi-6-etil-benzoico y hidróxido de hidrazinio: Resultado 75 % F. 140-141 °.

De modo análogo también se obtiene 2,4-dibenciloxi-6-cloro-benzohidrazida: Producto obtenido 61 %, F. 166-167° y 4-benciloxi-3-cloro-2-etilo-benzohidrazida. Resultado 85% F. 182-184 °.

Ejemplo 9

15 2,4-bis-benciloxi-6-cloro-benzaldehído



20 12 g de cloro-3,5-dibenciloxi-benzol se disuelven en 40 ml de DMF. A 5-10° se agregan por goteo 12 ml de POCl₃. Se deja reposar 90 min a temperatura ambiente, luego continua la reacción durante la noche a 80 °C. La solución se reduce en el rotavapor, luego se dispone sobre 200 ml de agua helada. Se extrae tres veces con EtOAc, se lava con agua, se seca y se reduce. La cromatografía en gel de sílice arroja como resultado 8,2 g (63 %) de 2,4-bis-benciloxi-6-cloro-benzaldehído, cristalizado a partir de (Me₂C)₂₀, F. 85-86°.

Ejemplo 10

Ácido acetoxi-(3-cloro-fenil)-acético

25 1 g de ácido 3-cloroamigdalico racémico con 2 ml de cloruro de acetilo. Se obtiene una solución transparente que se reduce tras 2 h en el rotavapor y se cristaliza con (Me₂C)₂₀/éter de petróleo. Resultado: 670 mg (55%) F. 118°.

Ejemplo 11

3-cloro-2-etil-4-hidroxi-benzohidrazida.

El compuesto se obtiene por hidrogenación de 300 mg de 3-cloro-2-etil-4-benciloxi-benzohidrazida en 10 ml de MeOH y 145 ml de HCl al 32 % en Pd/Cu. Resultado: 165 mg (78%), 233-235° (EtOAc/MeCN).

30 Pueden obtenerse, de manera análoga: 5-cloro-2,4-dihidroxi-benzohidrazida, resultado 84 %, F. 260°.

Ejemplo 12

3-cloro-2-etil-4-hidroxi-benzaldehído.



A 4 g de 2-etil-4-hidroxibenzaldehído, disuelto en 80 ml de CHCl_3 y 1,5 ml de HCl concentrado, se agregan por goteo 3,4 g de *N*-clorosuccinimida en 40 ml de CHCl_3 en un lapso de tiempo de 45 min. Se agita durante 1 h más, se lava con agua, se seca y se reduce.

- 5 La cromatografía de gel de sílice arroja como resultado 1 g (20 %) de 3-cloro-2-etil-4-hidroxibenzaldehído (F. 85° , sustancia polar en gel de sílice con éter/éter de petróleo 1:1) junto con 5-cloro-2-etil-4-hidroxibenzaldehído (F. 83° , polaridad media) y 3,5-dicloro-2-etil-4-hidroxibenzaldehído (F. $117-118^\circ$, no polar).

Los siguientes ejemplos corresponden a preparaciones farmacéuticas:

Ejemplo A: Frascos para inyección

- 10 Una solución de 100 g de una sustancia activa acorde a la invención y 5 g de di sodio hidrogeno fosfato es regulada en 3 l de agua bidestilada con 2 n de ácido clorhídrico hasta alcanzar un pH de 6,5, es sometida a filtración estéril, trasvasada a frascos para inyección, liofilizada en condiciones estériles y cerrada estérilmente. Cada frasco para inyección contiene 5 mg de sustancia activa.

Ejemplo B: Supositorios

- 15 Se funde una mezcla de 20 g de una sustancia activa acorde a la invención con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se la vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de sustancia activa.

Ejemplo C: Solución

- 20 Se prepara una solución de 1 g de una sustancia activa acorde a la invención, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se regula a un pH de 6,8, se completa hasta alcanzar 1 l y se esteriliza a través de radiación. Esta solución puede ser utilizada en forma de gotas para los ojos.

Ejemplo D: Pomada

Se mezclan 500 mg de una sustancia activa acorde a la invención con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Pastillas

- 25 Una mezcla de 1 kg de sustancia activa, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de fécula de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se prensan de manera usual para obtener pastillas, de modo tal que cada pastilla contenga 10 mg de sustancia activa.

Ejemplo F: Grageas

- 30 De manera análoga al ejemplo E, se prensan los comprimidos que luego son revestidos de manera habitual con un baño de sacarosa, fécula de patata, talco, traganto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

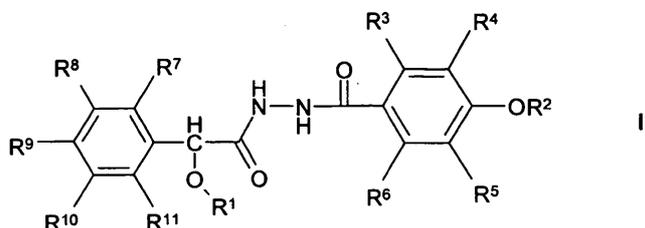
2 kg de sustancia activa se rellenan de manera habitual en cápsulas de gelatina rígida, de modo que cada cápsula contenga 20 mg de la sustancia activa.

Ejemplo H: Ampollas

- 35 Una solución de 1 kg de sustancia activa acorde a la invención en 60 l de agua bidestilada es sometida a filtrado estéril, trasvasada a ampollas, liofilizada en condiciones estériles y cerrada. Cada ampolla contiene 10 mg de sustancia activa.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



en donde

5 R^1 , R^2 son, respectivamente, independientemente entre sí, H, CHO o acetilo,

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} son, respectivamente, independientemente entre sí H, A, OSO₂A, Hal, NO₂, OR¹², N(R¹²)₂, CN, O-COA, -[C(R¹²)₂]_nCOOR¹², O-[C(R¹²)₂]_oCOOR¹², SO₃H, -[C(R¹²)₂]_nAr, -CO-Ar, O-[C(R¹²)₂]_nAr, -C(R¹²)₂Het, -[C(R¹²)₂]_nC≡CH, O-[C(R¹²)₂]_nC≡CH, -[C(R¹²)₂]_nCON(R¹²)₂, -[C(R¹²)₂]_nCONR¹²N(R¹²)₂, O-[C(R¹²)₂]_nCON(R¹²)₂, O-[C(R¹²)₂]_oCONR¹²N(R¹²)₂, NR¹²COA, NR¹²CON(R¹²)₂, NR¹²SO₂A, N(SO₂A)₂, COR¹², S(O)mAr, SO₂NR¹² o S(O)mA,

10

R^3 y R^4 juntos también son CH=CH-CH=CH,

R^3 y R^4 , R^7 y R^8 o R^8 y R^9 también son juntos alquileo con 3, 4 o 5 átomos de C,

en donde uno o dos grupos CH₂ pueden estar reemplazados por oxígeno,

A es alquilo no ramificado o de cadena ramificada, con 1-6 átomos de C,

15 en donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

o alquilo cíclico con 3 a 7 átomos de C,

Ar es fenilo, naftilo o bifenilo insustituido o mono, bi o trisustituido por Hal, A, OR¹², N(R¹²)₂, NO₂, CN, fenilo, CON(R¹²)₂, NR¹²COA, NR¹²CON(R¹²)₂, NR¹²SO₂A, COR¹², SO₂N(R¹²)₂, S(O)mA, -[C(R¹²)₂]_n-COOR¹² y/o -O[C(R¹²)₂]_o-COOR¹²,

20 Het puede ser un heterociclo aromático saturado o insaturado con 1 a 4 átomos N, O y/o S, insustituido o mono, bi o trisustituido por Hal, A, OR¹², N(R¹²)₂, NO₂, CN, COOR¹², CON(R¹²)₂, NR¹²COA, NR¹²SO₂A, COR¹², SO₂NR¹², S(O)mA, =S, =NR¹² y/u oxígeno carbonilo (=O),

R^{12} es H o A,

Hal es F, Cl, Br o I,

25 m es 0, 1 o 2,

n es 0, 1, 2 o 3,

o es 1, 2 o 3,

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

30 2. Compuestos conforme a la reivindicación 1, en donde

R^1 es H o CHO,

R^2 es H,

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

3. Compuestos conforme a la reivindicación 1 o 2, en donde

5 $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ son, respectivamente, independientemente entre sí, H, A, Hal, OR^{12} o $O-[C(R^{12})_2]_nAr$,

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

4. Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 1-3, en los cuales R^6 es OH,

10 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

5. Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 1-4, en donde R^3 es H, A o Hal,

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

6. Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 1-5, en donde R^8 es OH, A, fenoxi o Hal,

15 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

7. Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 1-6, en los cuales $R^4, R^5, R^7, R^9, R^{10}, R^{11}$ son H o A,

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

20 **8.** Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 1-7, en los cuales R^7, R^{10}, R^{11} son, respectivamente independientemente entre sí, H o Hal,

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

25 **9.** Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 1-8, en donde Ar, es fenilo insustituido o mono o bisustituido por Hal, y/o A,

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

10. Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 1-9, en los cuales Ar es fenilo,

30 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

11. Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 1-10, en donde

Het es un heterociclo mononuclear saturado, insaturado o aromático con 1 a 2 átomos N y/u O, que puede ser insustituido o mono, bi o trisustituido por A, Hal, OH y/o OA,

35 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

12. Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 1-11, en donde

Het es un heterociclo saturado mononuclear con 1 a 2 átomos de N y/u O, que puede ser insustituido o mono o bisustituido por A,

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

13. Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 1-12, en donde

5 Het es furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo insustituído o mono o bi o trisustituído por A, Hal, OH y/u OA.

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

14. Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 1-13, en los cuales R¹ es H o CHO

R² es H,

10 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ son, respectivamente, independientemente entre sí,

H, A, Hal, OR¹² o O-[C(R¹²)₂]_nAr;

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

15. Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 1-14, en los cuales R¹ es H o CHO

15 R² es H,

R³ es H, A o Hal,

R⁴, R⁵, R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹¹ es H o A,

R⁶ es OH,

R⁸ es OH, A, fenoxi o Hal,

20 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

16. Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 1-15, en los cuales R¹ es H o CHO

R² es H,

R³ es H, A o Hal,

25 R⁴, R⁵, R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹¹ es H, A o Hal,

R⁸ y R⁹ juntos también son metilendioxi,

R⁶ es OH,

R⁸ es OH, A, fenoxi o Hal,

30 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

17. Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 1-16, en donde

R¹ es H, CHO o acetilo,

R² es H,

R³ es H, A o Hal,

R⁴, R⁵, R⁷, R¹⁰, R¹¹ son, respectivamente independientemente entre sí, H, A o Hal,

R⁶ es OH,

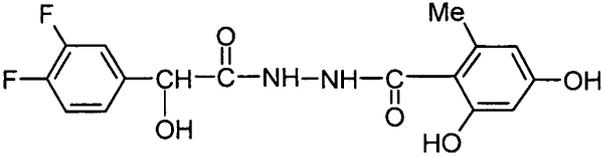
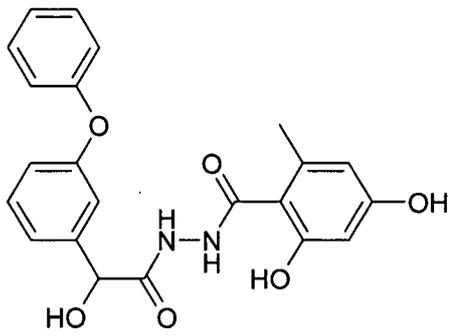
R⁸ es OH, A, fenoxi o Hal,

R⁹ es H, Hal o OA,

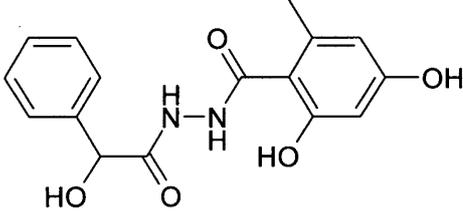
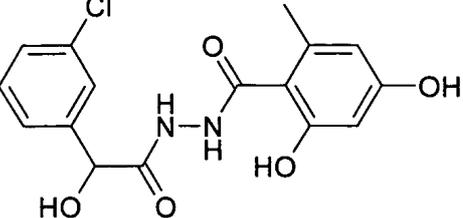
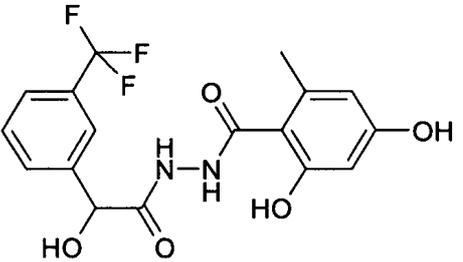
5 R⁸ y R⁹ juntos también son metilendioxi,

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

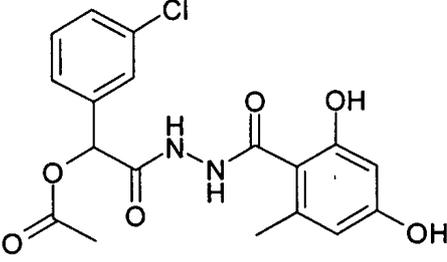
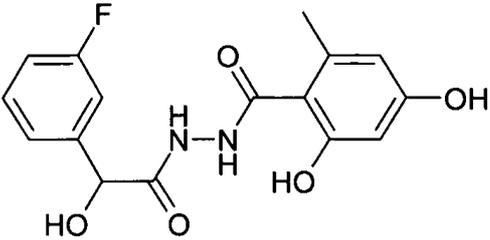
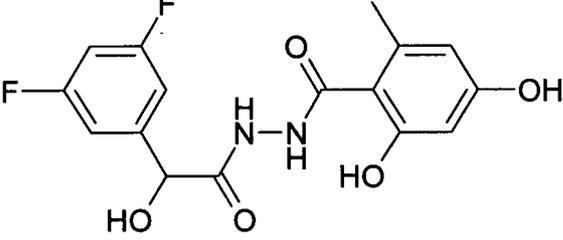
18. Compuestos conforme a la reivindicación 1, seleccionados del grupo de

N°	fórmula estructural nombre
"A1"	 <p data-bbox="263 952 1061 985"><i>N'</i>-[2-(3,4-difluor-phenil)-2-hidroxi-acetil]-2,4-dihidroxi-6-metil-benzohidrazida</p>
"A2"	 <p data-bbox="271 1444 1053 1478"><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3-fenoxi-fenil)-acetil]-2,4-dihidroxi-6-metil-benzohidrazida</p>

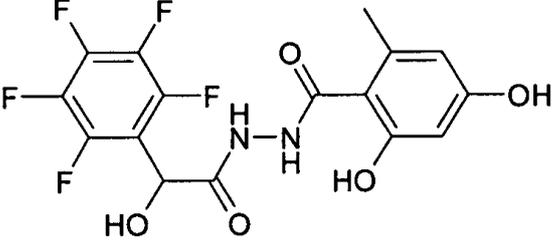
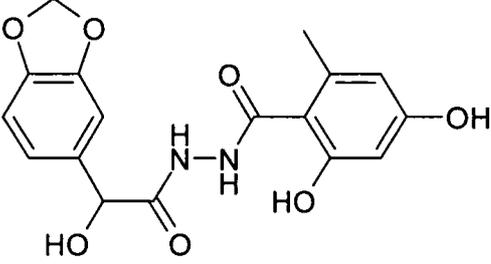
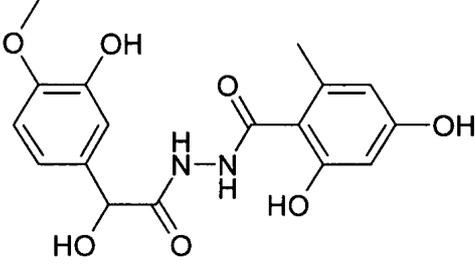
(continuación)

No	fórmula estructural nombre
"A3"	 <p data-bbox="517 645 1190 674"><i>N'</i>-(2-hidroxi-2-fenil-acetil)-2,4-dihidroxi-6-metil-benzohidrazida</p>
"A4"	 <p data-bbox="472 1003 1238 1032"><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3-cloro-fenil)-acetil]-2,4-dihidroxi-6-metil-benzohidrazida</p>
"A5"	 <p data-bbox="440 1424 1270 1453"><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3-trifluormetil-fenil)-acetil]-2,4-dihidroxi-6-metil-benzohidrazida</p>

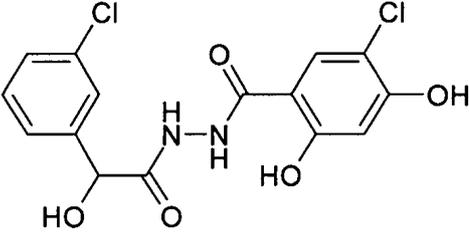
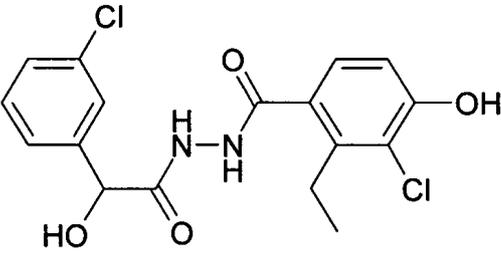
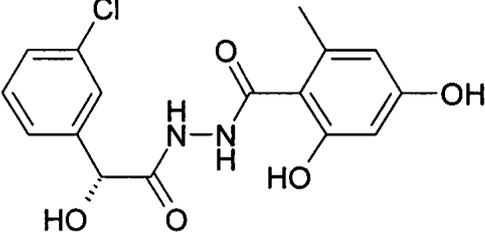
(continuación)

No	fórmula estructural nombre
"A6"	 <p data-bbox="464 696 1241 725"><i>N'</i>-[2-acetoxi-2-(3-cloro-fenil)-acetil]-2,4-dihidroxi-6-metil-benzohidrazida</p>
"A7"	 <p data-bbox="472 1077 1232 1106"><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3-flúor-fenil)-acetil]-2,4-dihidroxi-6-metil-benzohidrazida</p>
"A8"	 <p data-bbox="459 1429 1246 1458"><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3,5-diflúor-fenil)-acetil]-2,4-dihidroxi-6-metil-benzohidrazida</p>

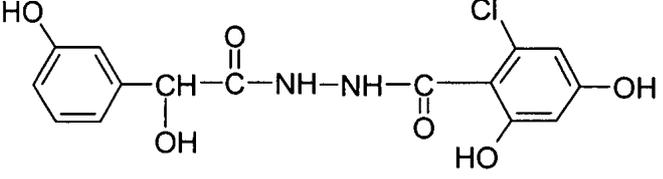
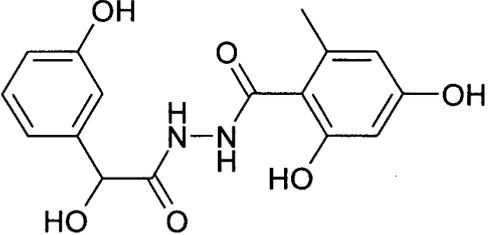
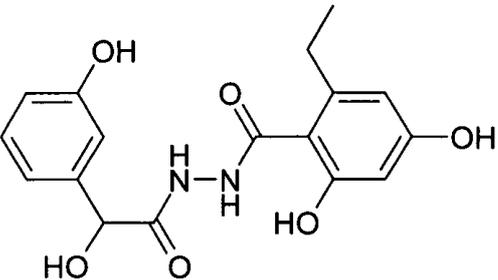
(continuación)

No	fórmula estructural nombre
"A9"	 <p data-bbox="411 719 1313 745"><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(2,3,4,5,6-pentafluor-fenil)-acetil]-2,4-dihidroxi-6-metil-benzohidrazida</p>
"A10"	 <p data-bbox="440 1133 1283 1160"><i>N'</i>-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-hidroxi-acetil)-2,4-dihidroxi-6-metil-benzohidrazida</p>
"A11"	 <p data-bbox="419 1547 1303 1574"><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-acetil]-2,4-dihidroxi-6-metil-benzohidrazida</p>

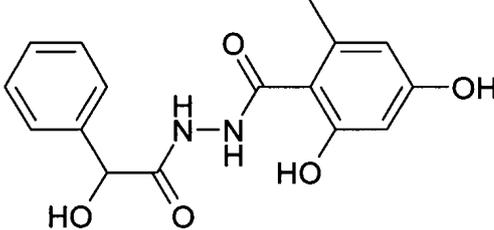
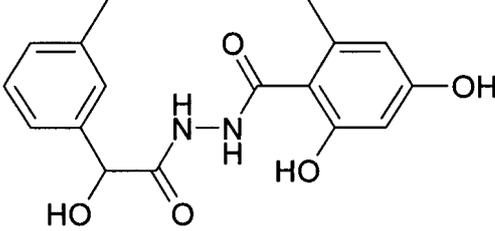
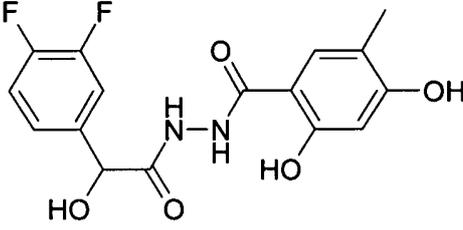
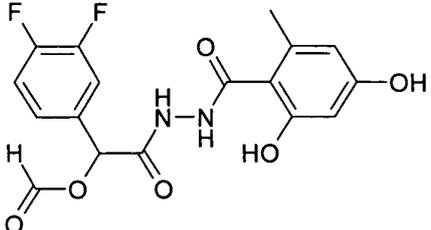
(continuación)

No	fórmula estructural nombre
"A12"	 <p data-bbox="472 707 1254 734"><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3- cloro-fenil)-acetil]-2,4-dihidroxi-5- cloro-benzohidrazida</p>
"A13"	 <p data-bbox="462 1093 1264 1120"><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3- cloro-fenil)-acetil]-3- cloro-2-etil-4-hidroxi-benzohidrazida</p>
"A14"	 <p data-bbox="456 1469 1270 1496"><i>N'</i>-[(R)-2-(3- cloro-fenil)-2-hidroxi-acetil]-2,4-dihidroxi-6-metil-benzohidrazida</p>

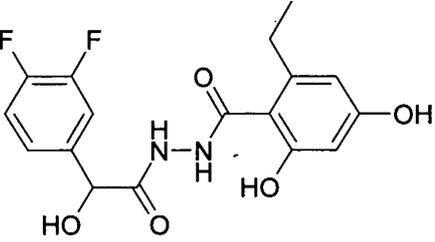
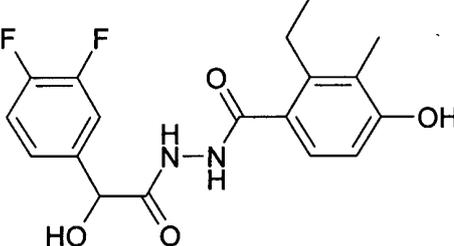
(continuación)

No	fórmula estructural nombre
"A15"	 <p data-bbox="464 607 1257 638"><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3-hidroxi-fenil)-acetil]-2- cloro-4,6-dihidroxi-benzohidrazida</p>
"A16"	 <p data-bbox="464 965 1257 996"><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3-hidroxi-fenil)-acetil]-2-metil-4,6-dihidroxi-benzohidrazida</p>
"A17"	 <p data-bbox="464 1368 1257 1400"><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3-hidroxi-fenil)-acetil]-2-etil-4,6-dihidroxi-benzohidrazida</p>

(continuación)

No	fórmula estructural nombre
"A18"	 <p data-bbox="523 656 1198 685"><i>N'</i>-(2-hidroxi-2-fenil-acetil)-2-metil-4,6-dihidroxi-benzohidrazida</p>
"A19"	 <p data-bbox="480 1055 1241 1084"><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3-metil-fenil)-acetil]-2,4-dihidroxi-6-metil-benzohidrazida</p>
"A20"	 <p data-bbox="459 1391 1257 1420"><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3,4-difluor-fenil)-acetil]-2,4-dihidroxi-5-metil-benzohidrazida</p>
"A21"	 <p data-bbox="451 1727 1265 1756"><i>N'</i>-[2-formiloxi-2-(3,4-difluor-fenil)-acetil]-2,4-dihidroxi-6-metil-benzohidrazida</p>

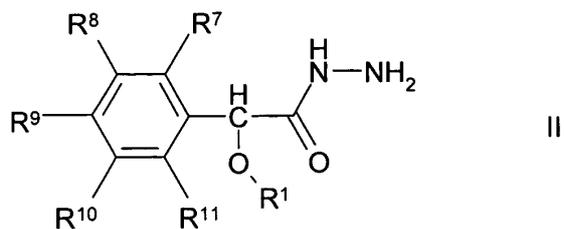
(continuación)

No	fórmula estructural nombre
"A22"	 <p data-bbox="472 669 1251 698"><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3,4-difluor-phenil)-acetil]-2,4-dihidroxi-6-etil-benzohidrazida</p>
"A23"	 <p data-bbox="453 1028 1270 1057"><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3,4-difluor-phenil)-acetil]-4-hidroxi-2-etil-3-metil-benzohidrazida</p>

5 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

19. Procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula I, acorde a las reivindicaciones 1-18, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, **caracterizado porque**

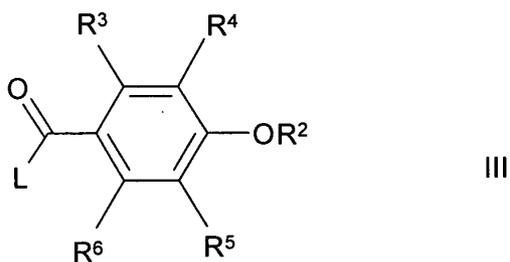
a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



10 en donde

R^1 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula III



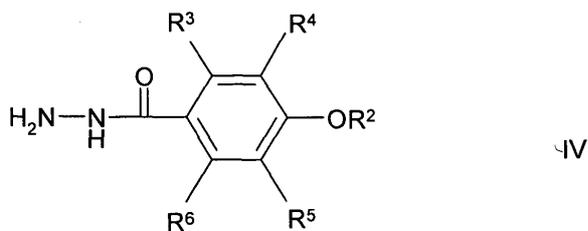
en donde

L es Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado de modo funcionalmente reactivo,

R², R³, R⁴ y R⁵ tienen el significado indicado en la reivindicación 1

5 o

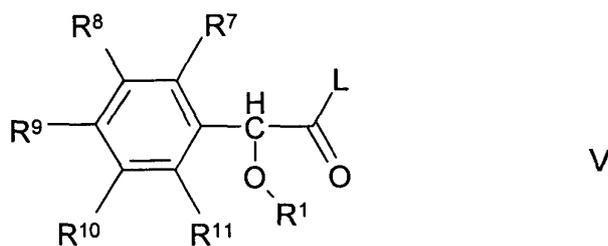
b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV



en donde

R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y

10 con un compuesto de la fórmula V



en donde

L es Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado de modo funcionalmente reactivo,

R¹, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

15 o

c) en un compuesto de la fórmula I se convierte un radical R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y/o R¹¹ en otro radical R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y/o R¹¹,

disociando un éter a través de la hidrólisis o hidrogenólisis y/o convirtiendo una base o ácido de la fórmula I en una de sus sales.

- 5 **20.** Medicamentos que contienen, al menos, un compuesto acorde a la reivindicación 1-18 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, así como, eventualmente, excipientes y/o adyuvantes.
- 21.** Utilización de compuestos acorde a la reivindicación 1-18, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, para la obtención de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en las cuales juegan un papel la inhibición, regulación y/o modulación de la trasducción de señales de quinasas.
- 10 **22.** Utilización acorde a la reivindicación 21, en el cual la quinasa es SGK.
- 23.** Utilización acorde a la reivindicación 22 de compuestos acordes a la reivindicación 1-18, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, para la obtención de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las cuales se influye mediante la inhibición de la SGK, a través de los compuestos acordes a la reivindicación 1-18.
- 15 **24.** Utilización acorde a la reivindicación 23 de compuestos acordes a la reivindicación 1-18, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, para la obtención de un medicamento para el tratamiento o la prevención de diabetes, adiposidad, síndrome metabólico (dislipidemia), hipertensión sistémica y pulmonar, enfermedades del sistema cardiovascular y enfermedades renales, en general, en todo tipo de fibrosis y procesos inflamatorios, cáncer, células tumorales, metástasis tumorales, coagulopatías, irritabilidad neuronal, glaucoma, cataratas, infecciones bacterianas así como en una terapia antiinfecciosa, para incrementar la capacidad de aprendizaje y la atención, así como para el tratamiento y la profilaxis del envejecimiento celular y el estrés y para el tratamiento del tinnitus.
- 20 **25.** Utilización acorde a la reivindicación 24, en donde, en el caso de la diabetes se trata de diabetes mellitus, nefropatía diabética, neuropatía diabética, angiopatía diabética y microangiopatía.
- 25 **26.** Utilización acorde a la reivindicación 24, en donde, en el caso de las enfermedades cardiovasculares se trata de fibrosis cardíacas tras infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca y arteriosclerosis.
- 27.** Utilización acorde a la reivindicación 24, en donde, en el caso de las enfermedades renales se trata de glomerulosclerosis, nefrosclerosis, nefritis, nefropatía y fallas en la eliminación de electrolitos.
- 30 **28.** Utilización acorde a la reivindicación 24, en donde en el caso de fibrosis y procesos inflamatorios se trata de cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, pancreatitis fibrosa, reumatismo y artrosis, enfermedad de Crohn, bronquitis crónica, fibrosis radiogénica, esclerodermatitis, fibrosis quística, formación de cicatrices y enfermedad de Alzheimer.
- 29.** Medicamento que contiene, al menos, un compuesto acorde a la reivindicación 1-18, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, y, al menos, otra sustancia de acción medicinal.
- 35 **30.** Set (kit), que consiste en empaques separados de
- (a) una cantidad efectiva de un compuesto acorde a la reivindicación 1-18, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones,
- y
- (b) una cantidad efectiva de otra sustancia de acción medicinal.