

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 213**

51 Int. Cl.:

**C07C 243/38** (2006.01)

**A61K 31/166** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.11.2009 PCT/EP2009/007827**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.06.2010 WO10060522**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2009 E 09744090 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2349983**

54 Título: **Derivados de difluorofenil-diacilhidrazida**

30 Prioridad:

**26.11.2008 DE 102008059133**

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

**29.03.2017**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**FUCHSS, THOMAS;  
GRAEDLER, ULRICH;  
BEIER, NORBERT;  
GERICKE, ROLF y  
LANG, FLORIAN**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

Observaciones :

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

ES 2 607 213 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**

Derivados de difluorofenil-diacilhidrazida

Antecedentes de la invención

5 La invención se basó en el objetivo de encontrar compuestos nuevos con propiedades valiosas, en particular aquellos que pueden utilizarse para la producción de fármacos.

10 La presente invención se refiere a compuestos en los que desempeña un papel la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales de cinasas, en particular de la cinasa humana h-sgk (*human serum and glucocorticoid dependent kinase*, cinasa dependiente de suero humano y glucocorticoides o SGK) regulada por el volumen celular, además a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, así como al uso de los compuestos para el tratamiento de enfermedades debidas a SGK.

La SGK con las isoformas SGK-1, SGK-2 y SGK-3 son una familia de serina/treonina proteína cinasas (documento WO 02/17893).

Los compuestos según la invención son preferiblemente inhibidores selectivos de la SGK-1. Además pueden ser inhibidores de la SGK-2 y/o SGK-3.

15 En detalle la presente invención se refiere a compuestos que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales de SGK, a composiciones que contienen estos compuestos, así como a procedimientos para su uso para el tratamiento de enfermedades y afecciones debidas a SGK como diabetes (por ejemplo diabetes mellitus, nefropatía diabética, neuropatía diabética, microangiopatía y angiopatía diabética), obesidad, síndrome metabólico (dislipidemia), hipertensión sistémica y pulmonar, enfermedades cardiovasculares (por ejemplo fibrosis cardíacas tras infarto de miocardio, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca, arteriosclerosis) y enfermedades renales (por ejemplo glomeruloesclerosis, nefroesclerosis, nefritis, nefropatía, alteración de la excreción de electrolitos), en general en cualquier tipo de fibrosis y procesos inflamatorios (por ejemplo cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, pancreatitis fibrosante, reumatismo y artrosis, enfermedad de Crohn, bronquitis crónica, fibrosis actínica, esclerodermatitis, fibrosis quística, cicatrización, enfermedad de Alzheimer).

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

Los compuestos según la invención también se usan para el tratamiento de úlceras pépticas, en particular en formas, que se desencadenan por estrés.

30 Los compuestos según la invención se usan además para el tratamiento de coagulopatías, como por ejemplo disfibrinogenemia, hipoproconvertinemia, hemofilia B, deficiencia de Stuart-Prower, déficit de complejo de protrombina, coagulopatía de consumo, hiperfibrinólisis, inmunocoagulopatía o coagulopatías complejas, así como en el caso de excitabilidad neuronal, por ejemplo epilepsia. Los compuestos según la invención también pueden utilizarse de manera terapéutica en el tratamiento de un glaucoma o catarata.

35 Los compuestos según la invención se usan además en el tratamiento de infecciones bacterianas así como en una terapia antiinfecciosa. Los compuestos según la invención también pueden utilizarse de manera terapéutica para aumentar la capacidad de aprendizaje y la concentración. Además, los compuestos según la invención actúan en contra del envejecimiento celular y del estrés y aumentan por tanto la esperanza de vida y la buena forma física en la vejez.

Los compuestos según la invención se usan además en el tratamiento de acúfenos.

40 Por tanto es deseable la identificación de pequeños compuestos que inhiban, regulen y/o modulen específicamente la transducción de señales de SGK, y constituye un objetivo de la presente invención.

Se encontró que los compuestos según la invención y sus sales tienen propiedades farmacológicas muy valiosas con una buena tolerancia.

En particular presentan propiedades inhibitoras de SGK.

45 Además, los compuestos según la invención también pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias y proliferativas, SIDA, asma, rinitis y enfermedad de Crohn.

El objeto de la presente invención son por ello compuestos según la invención como fármacos y/o principios activos de fármacos en el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas y el uso de compuestos según la invención para la producción de un producto farmacéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas así como un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas que comprende la administración de uno o más compuestos según la invención a un paciente que necesita una administración de este tipo.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, especialmente seres humanos; animales roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, ganado vacuno, perros, gatos, etc. Los modelos de animales son de interés para los ensayos experimentales, poniendo a disposición un modelo para el tratamiento de una enfermedad del ser humano.

Para la identificación de una ruta de transmisión de señales y para comprobar las interacciones entre diferentes rutas de transmisión de señales, 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 la determinación de determinadas etapas en la cascada de transmisión de señales pueden utilizarse compuestos que interaccionan entre sí para modular la señal (por ejemplo Stephens *et al.*, Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos según la invención también pueden utilizarse como reactivos para someter a prueba las rutas de transmisión de señales dependientes de cinasa en animales y/o modelos de cultivos celulares o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

La medición de la actividad cinasa es una técnica muy conocida para el experto. En la bibliografía se describen sistemas de prueba genéricos para la determinación de la actividad cinasa con sustratos, por ejemplo histona (por ejemplo Alessi *et al.*, FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o la proteína básica de la mielina (por ejemplo Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

Para la identificación de inhibidores de cinasa están a disposición diferentes sistemas de ensayo. En el ensayo de proximidad de centelleo (Sorg *et al.*, J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y el ensayo FlashPlate se mide la fosforilación radiactiva de una proteína o péptido como sustrato con  $\gamma$ ATP. En caso de existir una unión inhibidora no puede comprobarse una señal radiactiva o puede comprobarse una señal radiactiva reducida. Además, como procedimientos de ensayo son útiles las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia con resolución en el tiempo homogénea (HTR-FRET) y de polarización de fluorescencia (FP) (Sills *et al.*, J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

Otros procedimientos de ensayo ELISA no radiactivos utilizan fosfo-anticuerpos (fosfo-Ac) específicos. El fosfo-Ac se une sólo al sustrato fosforilado. Esta unión puede comprobarse con un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa mediante quimioluminiscencia (Ross *et al.*, Biochem. J., 2002, 366, 977-981).

Puede mostrarse que los compuestos según la invención presentan una acción antiproliferativa *in vivo* en un modelo de tumor de xenotrasplante. Los compuestos según la invención se administran a un paciente con una enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo para inhibir el crecimiento tumoral, para reducir la inflamación asociada con una enfermedad linfoproliferativa, para inhibir el rechazo de un trasplante o daño neurológico debido a reparación tisular, etc. Los presentes compuestos son útiles para fines profilácticos o terapéuticos. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "tratar" se utiliza para hacer referencia tanto a la prevención de enfermedades como al tratamiento de afecciones existentes previamente. La prevención de la proliferación se consigue mediante la administración de los compuestos según la invención antes del desarrollo de la enfermedad evidente, por ejemplo para prevenir el crecimiento tumoral, prevenir el crecimiento metastásico, reducir las reestenosis asociadas con cirugía cardiovascular, etc. Como alternativa, los compuestos se utilizan para el tratamiento de enfermedades persistentes mediante la estabilización o mejora de los síntomas clínicos del paciente.

La susceptibilidad de una célula determinada con respecto al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse *in vitro* mediante pruebas. Normalmente se combina un cultivo de la célula con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo suficiente para posibilitar que los agentes activos induzcan muerte celular o inhiban la migración, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para las pruebas *in vitro* pueden usarse células cultivadas procedentes de una muestra de biopsia. Entonces se cuentan las células viables que quedan tras el tratamiento.

La dosis varía en función del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Normalmente basta con una dosis terapéutica para reducir considerablemente la población celular no deseada en el tejido objetivo, al tiempo que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento continúa, por lo general, hasta que existe una reducción considerable, por ejemplo una reducción de al menos aproximadamente el 50% de la carga celular y puede continuar hasta que ya no se compruebe esencialmente la presencia de ninguna célula no deseada en el organismo.

## Estado de la técnica

Otros derivados de acilhidrazida se describen en el documento WO 2006/105850 y en el documento WO 2007/093264 como inhibidores de SGK.

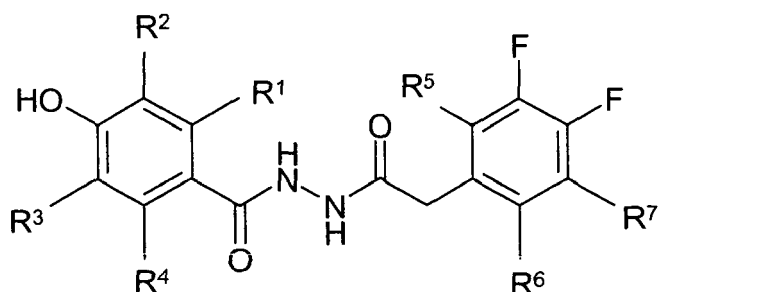
- 5 En el documento WO 00/62781 se describe el uso de fármacos que contienen inhibidores de cinasa humana hSGK regulada por el volumen celular. El uso de inhibidores de cinasa en la terapia antiinfecciosa se describe por C. Doerig en Cell. Mol. Biol. Lett. 2003, 8, (2A):524-525. El uso de inhibidores de cinasa en el caso de obesidad se describe por N. Perrotti en J. Biol. Chem. 2001; 276(12):9406-9412.

En las siguientes referencias bibliográficas se sugiere y/o describe el uso de inhibidores de SGK en el tratamiento de enfermedades:

- 10 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.
- 15 3: Fillon S, Klingel K, Warntges 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
- 20 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 I, Honkanen RE. Ser/Thr protein phosphatase type 5 (PP5) is a negative regulator of glucocorticoid receptor-mediated growth arrest. Biochemistry 1999; 38:8849-57.
- 25 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; 274:7253-63.
- 8: M. Hertweck, C. Göbel, 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 2004, 6:577-588

## 30 Sumario de la invención

La invención se refiere a compuestos de fórmula I



en la que

R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> significan en cada caso independientemente entre sí H, Hal, A o CN,

- 35 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> significan en cada caso independientemente entre sí H, Hal o A,

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> significan en cada caso independientemente entre sí H, A, OA, NHA o NA<sub>2</sub>,

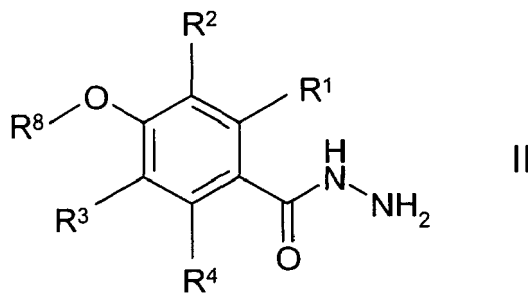
A significa alquilo con 1-6 átomos de C, en el que 1-5 átomos de H pueden estar sustituidos por F o cicloalquilo con 3-7 átomos de C,

Hal significa F, Cl, Br o I,

5 así como sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

Son objeto de la invención los compuestos de fórmula I y sus sales así como un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I así como de sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, caracterizado porque

a) se hace reaccionar un compuesto de fórmula II

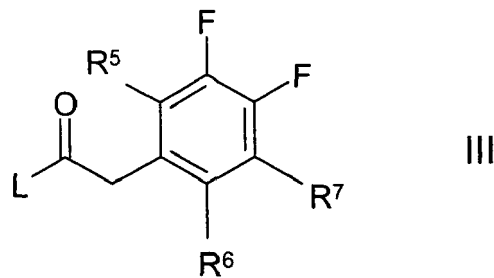


10 en la que

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y

R<sup>8</sup> significa un grupo protector de hidroxilo

con un compuesto de fórmula III



15 en la que

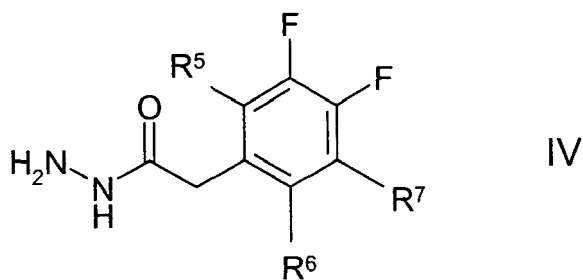
L significa Cl, Br, I o un grupo OH modificado funcionalmente de manera que puede reaccionar o libre y

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

y a continuación se separa R<sup>8</sup>,

o

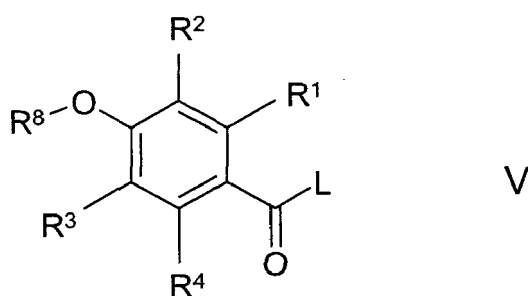
20 b) se hace reaccionar un compuesto de fórmula IV



en la que

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

con un compuesto de fórmula V



5

en la que

L significa Cl, Br, I o un grupo OH modificado funcionalmente de manera que puede reaccionar o libre y

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y

R<sup>8</sup> significa un grupo protector de hidroxilo,

10 y a continuación se separa R<sup>8</sup>

o

c) se libera a partir de uno de sus derivados funcionales mediante el tratamiento con un agente solvolyzante o hidrogenolizante,

y/o se convierte una base o ácido de fórmula I en una de sus sales.

15 Por compuestos de fórmula I se entienden también los hidratos y solvatos de estos compuestos, además de derivados farmacéuticamente útiles. También son objeto de la invención los estereoisómeros (isómeros E, Z) así como los hidratos y solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden fijaciones de moléculas de disolvente inertes a los compuestos, que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Solvatos son por ejemplo mono o dihidratos o alcoholatos.

20 Por derivados farmacéuticamente útiles se entienden, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención así como los denominados compuestos de profármaco.

Por derivados de profármaco se entienden compuestos de fórmula I modificados con, por ejemplo, grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos, que se separan rápidamente en el organismo para dar los compuestos según la invención eficaces.

25 A éstos pertenecen también los derivados poliméricos biodegradables de los compuestos según la invención, tal como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 1995, 115, 61-67.

La expresión "cantidad eficaz" significa la cantidad de un fármaco o de un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano, que busca o pretende, por ejemplo, un

investigador o médico.

Además la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente, que no ha recibido esta cantidad, tiene como consecuencia lo siguiente: tratamiento curativo mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de un cuadro clínico, de un estado patológico, de una afección, de una alteración o de efectos secundarios o también la disminución en la progresión de una enfermedad, de una afección o de una alteración.

La denominación "cantidad terapéuticamente eficaz" comprende también las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

También es objeto de la invención el uso de mezclas de los compuestos según la invención de fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros o enantiómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000.

De manera especialmente preferible se trata a este respecto de mezclas de compuestos estereoisoméricos, en particular los compuestos según la invención se encuentran como racemato.

Para todos los restos, que aparecen múltiples veces, sus significados son independientes entre sí.

Anteriormente y a continuación los restos o parámetros  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  tienen los significados indicados en la fórmula I, siempre que no se indique expresamente lo contrario.

A significa alquilo, no está ramificado (es lineal) o está ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C. A significa preferiblemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, además 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, más preferiblemente por ejemplo trifluorometilo.

A significa además cicloalquilo con 3-7 átomos de C, preferiblemente ciclopentilo o ciclohexilo.

$R^1$  y  $R^2$  significan preferiblemente A, de manera especialmente preferible, en cada caso independientemente entre sí metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo.

$R^3$  y  $R^4$  significan preferiblemente H.

$R^5$  significa preferiblemente H.

$R^6$  y  $R^7$  significan preferiblemente, en cada caso independientemente entre sí H u OA, de manera especialmente preferible, en cada caso independientemente entre sí, H, metoxilo, etoxilo, propoxilo o isopropoxilo.

Los compuestos de fórmula I pueden tener uno o varios centros quirales y por tanto estar presentes en diferentes formas estereoisoméricas. La fórmula I abarca todas estas formas.

Por consiguiente, son objeto de la invención en particular aquellos compuestos de fórmula I, en los que al menos uno de los restos mencionados tiene uno de los significados preferidos indicados anteriormente. Algunos grupos preferidos de compuestos pueden expresarse mediante las siguientes fórmulas parciales la a lf, que corresponden a la fórmula I y en las que los restos no designados detalladamente tienen el significado indicado en la fórmula I, en las que sin embargo

en la  $R^1$ ,  $R^2$  significan A;

en lb  $R^3$ ,  $R^4$  significan H;

en lc  $R^5$  significa H;

en ld  $R^6$ ,  $R^7$  significan en cada caso independientemente entre sí H u OA;

en le A significa metilo, etilo, propilo o isopropilo;

en lf  $R^1$ ,  $R^2$  significan A,

R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	significan H,
R <sup>5</sup>	significa H,
R <sup>6</sup> , R <sup>7</sup>	significan en cada caso independientemente entre sí H u OA,
A	significa alquilo con 1-6 átomos de C, en el que 1-5 átomos de H pueden estar sustituidos por F,
Hal	significa F, Cl, Br o I;

así como sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

5 Los compuestos según la invención y también las sustancias de partida para su producción se producen por lo demás según métodos en sí conocidos, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo en textos convencionales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), concretamente en condiciones de reacción, que son conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. A este respecto también pueden emplearse variantes en sí conocidas, no mencionadas en este caso en más detalle.

En caso deseado, las sustancias de partida pueden formarse también *in situ*, de modo que no se aíslan a partir de la mezcla de reacción, sino que inmediatamente se hacen reaccionar para dar los compuestos según la invención.

10 Los compuestos de partida son por regla general conocidos. En caso de que sean nuevos, podrán producirse sin embargo según métodos en sí conocidos.

Pueden obtenerse preferiblemente compuestos de fórmula I haciendo reaccionar una hidrazida de fórmula II con un compuesto de fórmula III.

15 La reacción tiene lugar según métodos conocidos para el experto. La reacción tiene lugar por regla general en un disolvente inerte, dado el caso en presencia de un agente de unión a ácido preferiblemente de una base orgánica tal como DIPEA, trietilamina, dimetilaminilina, piridina, quinolina o DBU o de un exceso del componente de hidrazida de fórmula II.

El grupo protector de hidroxilo R<sup>8</sup> significa preferiblemente bencilo, alilo, benciloximetilo, terc-butildimetilsililo (TBDMS), terc-butildifenilsililo (TBDPS), 3,4-dimetoxibencilo, p-metoxibencilo, 2-metoxietoximetilo (MEM), metoximetilo (MOM), tetrahidropiran-2-ilo (THP) o 2-(trimetilsilil)-etoximetilo (SEM).

20 Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos tales como tolueno o xileno; hidrocarburos clorados tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorocarbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol tales como monometil o monoetil éter de etilenglicol (metilglicol o etilglicol), dimetil éter de etilenglicol (diglima); amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro tales como nitrometano o nitrobeneno; ésteres tales como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados.

Se prefiere especialmente el DMF.

30 La reacción tiene lugar por regla general en presencia de un agente de unión a ácido preferiblemente de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metales alcalinos o alcalinotérreos o de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, preferiblemente de potasio, sodio, calcio o cesio. También puede ser favorable la adición de una base orgánica tal como trietilamina, dimetilaminilina, piridina, quinolina o DBU.

35 En los compuestos de fórmula III, L significa preferiblemente Cl, Br, I o un grupo OH modificado de manera que puede reaccionar o libre, como por ejemplo un éster activado (por ejemplo un éster pentafluorofenílico o de N-hidroxibenzotriazol), una imidazolida o alquilsulfoniloxilo con 1-6 átomos de C (preferiblemente metilsulfoniloxilo o trifluorometilsulfoniloxilo) o arilsulfoniloxilo con 6-10 átomos de C (preferiblemente fenil- o p-tolilsulfoniloxilo) o mediante la reacción con carbodiimidias (por ejemplo DAPECI) o sales de uronio y sus derivados (por ejemplo TOTU, ByPOP).

40 Los ésteres activados se forman convenientemente *in situ*, siendo favorables para su reacción dado el caso adiciones de HOBt, HOObt o N-hidroxisuccinimida.



Restos para la activación del grupo carboxilo en reacciones de acilación típicas se describen en la bibliografía (por ejemplo en textos convencionales tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart).

5 Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse además preferiblemente haciendo reaccionar una hidrazida de fórmula IV con un compuesto de fórmula V.

La reacción tiene lugar por regla general en un disolvente inerte, en presencia de un agente de unión a ácido preferiblemente de una base orgánica tal como DIPEA, trietilamina, dimetilanimilina, piridina, quinolina o DBU o de un exceso del componente de hidrazida de fórmula IV

Como disolventes inertes son adecuados los mencionados anteriormente.

10 También puede ser favorable la adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metales alcalinos o alcalinotérreos o de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, preferiblemente de potasio, sodio, calcio o cesio.

15 El tiempo de reacción se encuentra según las condiciones empleadas entre algunos minutos y varios días, la temperatura de reacción entre aproximadamente  $-30^{\circ}$  y  $140^{\circ}$ , normalmente entre  $-10^{\circ}$  y  $90^{\circ}$ , en particular entre aproximadamente  $0^{\circ}$  y aproximadamente  $70^{\circ}$ .

20 En los compuestos de fórmula IV, L significa preferiblemente Cl, Br, I o un grupo OH modificado de manera que puede reaccionar o libre, como por ejemplo un éster activado (por ejemplo un éster pentafluorofenílico o de N-hidroxibenzotriazol), una imidazolida o alquilsulfoniloxilo con 1-6 átomos de C (preferiblemente metilsulfoniloxilo o trifluorometilsulfoniloxilo) o arilsulfoniloxilo con 6-10 átomos de C (preferiblemente fenil- o p-tolilsulfoniloxilo) o mediante la reacción con carbodiimidias (por ejemplo DAPECI) o sales de uronio y sus derivados (por ejemplo TOTU, ByPOP).

En los compuestos de fórmula V,  $R^3$  tiene los significados preferidos mencionados anteriormente.

Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse además liberando compuestos de fórmula I a partir de uno de sus derivados funcionales mediante tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolizante.

25 Sustancias de partida preferidas para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellas que por lo demás corresponden a la fórmula I, pero que en lugar de contener uno o varios grupos amino y/o hidroxilo libres, contienen grupos amino y/o hidroxilo protegidos correspondientes, preferiblemente aquellos que en lugar de un átomo de H, que está unido con un átomo N, llevan un grupo protector de amino, en particular aquellos que en lugar de un grupo HN llevan un grupo  $R'-N$ , en el que  $R'$  significa un grupo protector de amino, y/o aquellos que en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo llevan un grupo protector de hidroxilo, por ejemplo aquellos que corresponden a la fórmula I, aunque en lugar de un grupo  $-COOH$  u  $OH$  llevan un grupo  $-COOR''$  u  $OR''$ , en la que  $R''$  significa un grupo protector de hidroxilo. También pueden estar presentes varios grupos amino y/o hidroxilo protegidos, iguales o diferentes, en la molécula de la sustancia de partida. En caso de que los grupos protectores existentes sean diferentes entre sí, pueden separarse en muchos casos de manera selectiva.

35 La expresión "grupo protector de amino" es en general conocida y se refiere a grupos, que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero que pueden eliminarse fácilmente, después de que se haya realizado la reacción química deseada en otras partes de la molécula. Para este tipo de grupos son típicos en particular grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo no sustituidos o sustituidos. Como los grupos protectores de amino se eliminan tras la reacción (o serie de reacciones) deseada, su tipo y tamaño no es por lo demás crítico; sin embargo se prefieren aquellos con 1-20, en particular 1-8 átomos de C. La expresión "grupo acilo" deberá entenderse en relación con el presente procedimiento en el sentido más amplio. Abarca grupos acilo derivados de ácidos sulfónicos o ácidos carboxílicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos así como en particular grupos alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo y sobre todo aralcoxycarbonilo. Ejemplos de este tipo de grupos acilo son alcanooilo como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanooilo como fenilacetilo; aroilo como benzoilo o toluilo; ariloxialcanooilo como POA; alcoxycarbonilo como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, BOC (terc-butiloxycarbonilo), 2-yodoetoxycarbonilo; aralquilo oxycarbonilo como CBZ ("carbobenzoxilo"), 4-metoxibenciloxycarbonilo, FMOC; arilsulfonilo como Mtr. Grupos protectores de amino preferidos son BOC y Mtr, además CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

50 La expresión "grupo protector de hidroxilo" también se conoce en general y se refiere a grupos, que son adecuados, para proteger un grupo hidroxilo frente a reacciones químicas, que sin embargo pueden eliminarse fácilmente, después de que se haya realizado la reacción química deseada en otras partes de la molécula. Para este tipo de grupos son típicos los grupos arilo, aralquilo o acilo no sustituidos o sustituidos, mencionados anteriormente, además también los grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no es crítico,

porque vuelven a eliminarse después de la reacción o serie de reacciones químicas deseadas; se prefieren grupos con 1-20, en particular 1-10 átomos de C. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo son entre otros bencilo, alilo, benciloximetilo, terc-butildimetilsililo (TBDMS), terc-butildifenilsililo (TBDPS), 3,4-dimetoxibencilo, p-metoxibencilo, 2-metoxietoximetilo (MEM), metoximetilo (MOM), tetrahidropiran-2-ilo (THP) o 2-(trimetilsilil)-etoximetilo (SEM).

- 5 La liberación de los compuestos de fórmula I a partir de sus derivados funcionales se consigue, según el grupo protector utilizado, por ejemplo con ácidos fuertes, convenientemente con TFA o ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos fuertes como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes como ácido tricloroacético o ácidos sulfónicos como ácido benceno- o p-toluenosulfónico. La presencia de un disolvente inerte adicional es posible, pero no siempre necesaria. Como disolventes inertes son adecuados preferiblemente los orgánicos, por ejemplo ácidos carboxílicos como ácido acético, éteres como tetrahidrofurano o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados como diclorometano, además también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, así como agua. Además se tienen en cuenta mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. TFA se utiliza preferiblemente en exceso sin adición de un disolvente adicional, ácido perclórico en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70% en la proporción 9:1. Las temperaturas de reacción para la separación se encuentran convenientemente entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50°, preferiblemente se trabaja entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

Los grupos BOC, OBut y Mtr pueden separarse por ejemplo preferiblemente con TFA en diclorometano o con HCl de aproximadamente 3 a 5 M en dioxano a 15-30°, el grupo Fmoc con una disolución de aproximadamente el 5 al 50% de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30°.

- 20 Grupos protectores que pueden eliminarse de manera hidrogenolítica (por ejemplo CBZ, bencilo) pueden separarse por ejemplo mediante tratamiento con hidrógeno o con formiato de amonio (en lugar de gas de hidrógeno) en presencia de un catalizador (por ejemplo de un catalizador de metal noble como paladio, convenientemente sobre un vehículo como carbón). Como disolventes son adecuados, a este respecto, los indicados anteriormente, en particular por ejemplo alcoholes como metanol o etanol o amidas como DMF o éteres tales como dioxano o tetrahidrofurano. La hidrogenólisis se realiza por regla general a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100° y presiones de entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferiblemente a 20-30° y 1-10 bar. Una hidrogenólisis del grupo bencilo se consigue, por ejemplo, con Pd/C a del 5 al 10% en tetrahidrofurano en una atmósfera de hidrógeno en condiciones normales.

- 30 Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorocarbono, trifluorometilbenceno, cloroformo o diclorometano; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol tales como monometil o monoetil éter de etilenglicol (metilglicol o etilglicol), dimetil éter de etilenglicol (diglima); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona (NMP) o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres tales como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados.

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

- 40 La separación de un éter tiene lugar con métodos conocidos para el experto.

Un método convencional para la separación de un éter, por ejemplo de un metil éter, es el uso de tribromuro de boro.

#### Sales farmacéuticas y otras formas

- 45 Los compuestos según la invención mencionados pueden utilizarse en su forma definitiva distinta a la de sal. Por otro lado la presente invención comprende también el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente inocuas, que pueden derivarse de diferentes ácidos y bases orgánicos e inorgánicos según las maneras de proceder conocidas en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente inocuas de los compuestos de fórmula I se producen en su mayor parte de manera convencional. Siempre que el compuesto de fórmula I contenga un grupo ácido carboxílico, puede formarse una de sus sales adecuadas haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la sal de adición de base correspondiente. Tales bases son por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinos, 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 fórmula I también se encuentran entre ellos. Con determinados compuestos de fórmula I pueden formarse sales de adición de ácido porque se tratan estos

compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente inocuos, por ejemplo halogenuros de hidrógeno como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes como sulfato, nitrato o fosfato y similares así como sulfonatos de alquilo y monoarilo como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. De manera correspondiente se encuentran entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente inocuas de los compuestos de fórmula I las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo que sin embargo no representa ninguna limitación.

Además, se encuentran entre las sales básicas de los compuestos según la invención las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, lo que sin embargo no pretende representar ninguna limitación. Entre las sales mencionadas anteriormente se prefieren amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de fórmula I, que se derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente inocuas, se encuentran las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas evidentemente también aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas así como resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), diciohexilamina, 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 de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo que sin embargo no pretende representar ninguna limitación.

Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos con contenido en nitrógeno, con agentes tales como halogenuros de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; halogenuros de alquilo (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como halogenuros de aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con sales de este tipo pueden producirse compuestos según la invención solubles tanto en agua como en aceite.

Entre las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que se prefieren se encuentran acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo que sin embargo no pretende representar ninguna limitación.

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de fórmula I se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, obteniéndose de este modo la sal de manera habitual. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de manera habitual. Las formas de bases libres se distinguen en cierto sentido de sus correspondientes formas de sal en cuanto a determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de bases libres.

Como se mencionó, las sales de adición de base farmacéuticamente inocuas de los compuestos de fórmula I se forman con metales o aminas tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de base de los compuestos ácidos según la invención se producen poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, obteniéndose la sal de manera habitual. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de manera habitual. Las formas de ácidos libres se distinguen en cierto sentido de sus formas de sal correspondientes en cuanto a determinadas propiedades físicas tales como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de ácidos libres.

Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente inocuas de este tipo, entonces la invención comprende también sales múltiples. Entre las formas de sal múltiples típicas se encuentran, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, lo que sin embargo no pretende representar ninguna limitación.

- En cuanto a lo indicado anteriormente se observa que por la expresión “sal farmacéuticamente inocua” en el presente contexto se entenderá un principio activo que contiene un compuesto de fórmula I en forma de una de sus sales, particularmente cuando esta forma de sal le confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas, en comparación con la forma libre del principio activo u otra forma de sal del principio activo que se utilizó con anterioridad. La forma de sal farmacéuticamente inocua del principio activo también puede otorgarle a este principio activo sólo una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede influir positivamente en la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.
- Los compuestos según la invención de fórmula I, debido a su estructura molecular, pueden ser quirales y de manera correspondiente pueden aparecer en diferentes formas enantioméricas. Por tanto, pueden estar presentes en forma racémica o en forma ópticamente activa.
- Puesto que puede distinguirse la eficacia farmacéutica de los racematos o de los estereoisómeros de los compuestos según la invención, puede ser deseable utilizar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o bien ya los productos intermedios pueden dividirse en compuestos enantioméricos, con medidas químicas o físicas conocidas para el experto, o ya utilizarse como tales en la síntesis.
- En el caso de aminas racémicas a partir de la mezcla mediante reacción con un agente de separación ópticamente activo, se forman diastereómeros. Como agentes de separación son adecuados, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, como las formas R y S de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos N-protegidos de manera adecuada (por ejemplo N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina) o los diferentes ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También es ventajosa una separación de enantiómeros por cromatografía con ayuda de un agente de separación ópticamente activo (por ejemplo dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de hidratos de carbono o polímeros de metacrilato derivatizados quirales fijados sobre gel de sílice). Como eluyentes son adecuados para ello mezclas de disolventes acuosas o alcohólicas como por ejemplo hexano/isopropanol/acetonitrilo por ejemplo en la proporción 82:15:3.
- Es objeto de la invención además el uso de los compuestos y/o sus sales fisiológicamente inocuas para la producción de un fármaco (preparación farmacéutica), en particular de manera no química. A este respecto pueden llevarse a una forma de dosificación adecuada junto con al menos un vehículo o excipiente sólido, líquido y/o semilíquido y dado el caso en combinación con uno o varios principios activos adicionales.
- Son objeto de la invención además fármacos que contienen al menos un compuesto según la invención y/o sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como dado el caso vehículos y/o excipientes.
- Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis, que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Una unidad de este tipo puede contener por ejemplo de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, de manera especialmente preferible de 5 mg a 100 mg de un compuesto según la invención, según el estado patológico tratado, la vía de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis, que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o dosis parcial, como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además tales formulaciones farmacéuticas pueden producirse con un procedimiento conocido en general en el sector farmacéutico.
- Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo la vía bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo la vía bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo la vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Las formulaciones de este tipo pueden producirse con todos los procedimientos conocidos en el sector farmacéutico, juntando por ejemplo el principio activo con el o los vehículos o excipientes.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración oral pueden administrarse como unidades separadas como, por ejemplo cápsulas o comprimidos; polvos o granulados; disoluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o mousses; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.
- De esta manera, puede combinarse, por ejemplo, en la administración oral en forma de comprimido o cápsula el componente de principio activo con un vehículo inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente inocuo como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua y similares. Se producen polvos triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un vehículo farmacéutico triturado de manera similar como, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible como, por ejemplo, almidón o manitol. Asimismo puede estar presente un saborizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo tal como se describió anteriormente y llenando con ella cubiertas de gelatina moldeadas. Pueden añadirse agentes de deslizamiento y lubricantes tales como, por ejemplo ácido silícico de alta dispersión, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. Asimismo puede añadirse un adyuvante de disolución o un solubilizante como, por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento tras la ingesta de la cápsula.

Además, en caso deseado o necesario, pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes y adyuvantes de disolución adecuados así como colorantes a la mezcla. Entre los aglutinantes apropiados se encuentran almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, como por ejemplo goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Entre los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación se encuentran oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Entre los adyuvantes de disolución se encuentran, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan preparando, por ejemplo, una mezcla de polvo, granulándola o comprimiéndola en seco, añadiendo un lubricante y un adyuvante de disolución y comprimiendo todo para dar comprimidos. Se prepara una mezcla de polvo mezclando el compuesto triturado de manera adecuada con un diluyente o una base, tal como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la disolución como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la resorción como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla de polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o disoluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación la mezcla de polvo puede hacerse pasar por una máquina de preparación de comprimidos, formándose grumos de forma no homogénea que se rompen en granulados. Los granulados pueden lubricarse por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, para evitar que se peguen a los moldes de vertido de comprimidos. La mezcla lubricada se comprime entonces para dar comprimidos. Los compuestos según la invención pueden combinarse también con un vehículo inerte de flujo libre y a continuación comprimirse directamente para dar comprimidos sin realizar las etapas de granulación o compresión en seco. También puede haber una capa de protección transparente o no transparente compuesta por un sellado de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos recubrimientos se les pueden añadir colorantes para poder diferenciar entre las diferentes unidades de dosificación.

Los líquidos orales, como por ejemplo una disolución, jarabes y elixires, pueden producirse en forma de unidades de dosificación, de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden producirse disolviendo el compuesto en una disolución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se producen utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes, como por ejemplo esencia de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

Las formulaciones de unidades de dosificación para la administración oral pueden incorporarse dado el caso en microcápsulas. La formulación también puede producirse de modo que se alargue o retarde la liberación, como por ejemplo mediante recubrimiento o inserción de material particulado en polímeros, cera y similares.

Los compuestos según la invención así como sus sales también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas, como por ejemplo vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diferentes fosfolípidos, como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos según la invención así como sus sales también pueden suministrarse utilizando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales, a los que se acoplan las moléculas de unión. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores de productos farmacéuticos específicos. Tales polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxiopropilmetacrilamidofenol, polihidroxiethylaspartamidofenol o poli(óxido de etileno)-polilisina, sustituidos con restos palmitoilo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de un producto farmacéutico, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli(épsilon-caprolactona), poli(ácido hidroxibutírico), polioroésteres, poliacetales, polidihidroxi piranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica pueden administrarse como parches independientes para un contacto más prolongado, estrecho con la epidermis del receptor. Así, por ejemplo, el principio activo puede suministrarse desde el parche por medio de iontoforesis, como se describe en general en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

5 Para tratamientos del ojo o de otros tejidos externos, por ejemplo la boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como ungüento o crema tópica. En el caso de una formulación para dar un ungüento, el principio activo puede utilizarse con una base de crema o bien de parafina o bien miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en el ojo pertenecen las gotas oftálmicas, estando el principio activo disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, en particular un disolvente acuoso.

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en la boca comprenden comprimidos para chupar, pastillas y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las que la sustancia portadora es un sólido, contienen un polvo grueso con un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se aspira el rapé, es decir mediante inhalación rápida por las vías nasales desde un recipiente con el polvo, que se sujeta muy cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para su administración como pulverización nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora comprenden disoluciones de principio activo en agua o aceite.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración mediante inhalación comprenden polvos de partículas finas o neblinas, que pueden generarse por medio de diferentes tipos de dosificadores a presión con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden administrarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización.

25 A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral pertenecen las disoluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación pasa a ser isotónica con la sangre del receptor que va a tratarse; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis individual o múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y almacenarse en estado secado por congelación (liofilizado), de modo que sólo es necesario añadir el líquido portador estéril, por ejemplo agua con fines de inyección, directamente antes de su uso. Las disoluciones inyectables y las suspensiones producidas según la receta pueden producirse a partir de polvos, granulados y comprimidos estériles.

35 Se entiende que las formulaciones además de los componentes mencionados en particular anteriormente pueden contener otros agentes habituales en el sector con respecto al tipo respectivo de formulación; así, por ejemplo, las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener saborizantes.

40 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención depende de una serie de factores, incluyendo por ejemplo la edad y el peso del ser humano o animal, el estado patológico exacto, que requiere el tratamiento, así como de su grado de gravedad, la naturaleza de la formulación así como la vía de administración, y en última instancia la determina el médico o veterinario que realiza el tratamiento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto según la invención para el tratamiento se encuentra en general en el intervalo de desde 0,1 hasta 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y de manera especialmente típica en el intervalo de desde 1 hasta 10 mg/kg de peso corporal por día. Por tanto, para un mamífero adulto de 70 kg de peso la cantidad real por día se encontraría habitualmente entre 70 y 700 mg, pudiendo administrarse esta cantidad como dosis individual por día o de manera más habitual en una serie de dosis parciales (como por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o un solvato o de un derivado fisiológicamente funcional de la misma puede determinarse como porcentaje de la cantidad eficaz del compuesto según la invención en sí misma. Puede suponerse que dosificaciones similares son adecuadas para el tratamiento de los demás estados patológicos mencionados anteriormente.

50 Son objeto de la invención además fármacos que contienen al menos un compuesto según la invención y/o sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y al menos un principio activo de fármaco adicional.

Es objeto de la invención también un conjunto (kit), compuesto por envases separados de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto según la invención y/o sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones,

y

5 (b) una cantidad eficaz de un principio activo de fármaco adicional.

El conjunto contiene recipientes adecuados, tales como cajas o cartones, frascos individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede contener por ejemplo ampollas separadas, en las que en cada caso hay una cantidad eficaz de un compuesto según la invención y/o sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad eficaz de un principio activo de fármaco adicional disuelta o en forma liofilizada.

Uso

Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, en particular para el ser humano, en el tratamiento de enfermedades debidas a SGK.

15 Por tanto, es objeto de la invención el uso de compuestos según la reivindicación 1, así como de sus derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para la producción de un fármaco para el tratamiento de enfermedades, en las que desempeña un papel la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales de cinasas.

En este sentido se prefiere SGK.

20 Se prefiere el uso de compuestos según la reivindicación 1, así como de sus derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para la producción de un fármaco para el tratamiento de enfermedades, que se ven influidas por la inhibición de SGK mediante los compuestos según la reivindicación 1.

25 La presente invención comprende el uso de los compuestos según la invención según la reivindicación 1 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la producción de un fármaco para el tratamiento o la prevención de diabetes (por ejemplo diabetes mellitus, nefropatía diabética, neuropatía diabética, microangiopatía y angiopatía diabética), obesidad, síndrome metabólico (dislipidemia), hipertensión sistémica y pulmonar, enfermedades cardiovasculares (por ejemplo fibrosis cardíacas tras infarto de miocardio, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca, arteriosclerosis) y enfermedades renales (por ejemplo glomeruloesclerosis, nefroesclerosis, nefritis, nefropatía, alteración de la excreción de electrolitos), en general en cualquier tipo de fibrosis y procesos inflamatorios (por ejemplo cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, pancreatitis fibrosante, reumatismo y artrosis, enfermedad de Crohn, bronquitis crónica, fibrosis actínica, esclerodermatitis, fibrosis quística, cicatrización, enfermedad de Alzheimer).

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

35 Los compuestos según la invención se usan además para el tratamiento de coagulopatías, como por ejemplo disfibrinogenemia, hipoproconvertinemia, hemofilia B, deficiencia de Stuart-Prower, déficit de complejo de protrombina, coagulopatía de consumo, hiperfibrinólisis, inmunocoagulopatía o coagulopatías complejas, así como en el caso de excitabilidad neuronal, por ejemplo epilepsia. Los compuestos según la invención también pueden utilizarse de manera terapéutica en el tratamiento de un glaucoma o catarata.

40 Los compuestos según la invención se usan además en el tratamiento de infecciones bacterianas así como en una terapia antiinfecciosa. Los compuestos según la invención también pueden utilizarse de manera terapéutica para aumentar la capacidad de aprendizaje y la concentración.

45 Se prefiere el uso de compuestos según la reivindicación 1, así como sus derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para la producción de un fármaco para el tratamiento o la prevención de diabetes, obesidad, síndrome metabólico (dislipidemia), hipertensión sistémica y pulmonar, enfermedades cardiovasculares y enfermedades renales, en general en cualquier tipo de fibrosis y procesos inflamatorios, cáncer, células tumorales, metástasis tumorales, coagulopatías, excitabilidad neuronal, glaucoma, catarata, infecciones bacterianas así como en una terapia antiinfecciosa, para aumentar la capacidad de aprendizaje y la concentración, así como para el tratamiento y la profilaxis del envejecimiento celular y estrés.

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

En el caso de enfermedades cardiovasculares se trata preferiblemente de fibrosis cardíacas tras infarto de miocardio, cardiomegalia, insuficiencia cardíaca y arteriosclerosis.

- 5 En el caso de enfermedades renales se trata preferiblemente de glomeruloesclerosis, nefroesclerosis, nefritis, nefropatía y alteración de la excreción de electrolitos.

En el caso de fibrosis y procesos inflamatorios se trata preferiblemente de cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, pancreatitis fibrosante, reumatismo y artrosis, enfermedad de Crohn, bronquitis crónica, fibrosis actínica, esclerodermatitis, fibrosis quística, cicatrización, enfermedad de Alzheimer.

10 Ensayos

Los compuestos según la invención descritos en los ejemplos se comprobaron en los ensayos descritos más abajo, y se encontró que presentan una acción inhibitoria de la cinasa. Por la bibliografía se conocen ensayos adicionales y podrían realizarse fácilmente por el experto (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). La inhibición de la proteína cinasa SGK1 puede determinarse con el procedimiento de unión al filtro.

- 15

Ensayo celular

Se siembran en placa células HeLa con una densidad de 10 - 20 x 10<sup>3</sup> células/cm<sup>2</sup> en MTP de 6 pocillos (Costar Corning, n.º 3506) en medio DMEM, complementado con suero de ternera fetal al 10% (FCS), glutamina 2 mM y piruvato de sodio 1 mM. Tras 24 horas a 37°C y CO<sub>2</sub> al 5% en un incubador celular se complementa cada pocillo por lo demás con 25 µl de una disolución en DMSO 100X del compuesto; se diluye esta disolución en el sobrenadante del cultivo celular 100 veces, lo que conduce a la concentración de inhibidor de SGK1 esperada con una concentración de DMSO al 1%. Se incuban las células 24 horas más en las mismas condiciones.

- 20

A continuación se retiran los sobrenadantes (mediante aspiración) y se lavan las células una vez con 1 ml/pocillo de solución salina tamponada con fosfato (PBS) helada. A cada pocillo se le añaden 250 µl del tampón de lisis helado (Tris/HCl 50 mM, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> activado 0,5 mM, glicerofosfato 10 mM, NaF 50 mM, pirofosfato de sodio 5 mM, Triton X100 al 1%, DTT 1 mM, PMSF 0,1 mM y microcistina 1 µM y en cada caso aprotinina, pepstatina o leupeptina 1 µg/ml). Se raspan las células del fondo del pocillo y se aspira la suspensión celular varias veces con una pipeta Eppendorf; de este modo se lisan y se homogeneizan las células. Se pasan los lisados celulares (250 µl/vial) a viales Eppendorf enfriados previamente (a -24°C). Se tratan las suspensiones celulares durante 1 - 2 s con ultrasonidos; se someten los lisados celulares a congelación ultrarrápida con nitrógeno líquido y se almacenan a -24°C. Se pasan alícuotas de 16 µl de los lisados celulares a 6 µl del tampón de muestra 4 X NuPage<sup>®</sup> LDS más 1 µl de β-mercaptoetanol y se calienta durante 10 min a 70°C. Para determinar el nivel de P-NDRG1 y de NDRG1 se cargan alícuotas de 20 µl de las muestras en un gel de SDS NuPage<sup>®</sup> (Bis-Tris-Gel al 4 - 12% (para la determinación de P-NDRG1) o Bis-Tris-Gel al 7% (para la determinación de NDRG1)) y se separan de manera correspondiente al tamaño de la proteína. Las bandas de proteína se pasan electroforéticamente a membranas de nitrocelulosa de 0,2 µm y usando antisueros frente a NDRG1 o NDRG1-fosfo-Thrx3, a una concentración de 1 µg/ml se someten a una inmunotransferencia. Ambos antisueros se obtuvieron del Prof. Sir Phil Cohen, Division of Signal Transduction Therapy, Universidad de Dundee, Escocia. Para la determinación de P-NDRG1 se vertieron 10 µg/ml del nonapéptido no fosforilado RSRSHSTSEG al tampón de incubación.

- 25

- 30

- 35

- 40

Se determinó la unión del anticuerpo primario usando anticuerpos anti-IG de cabra conjugados con peroxidasa de conejo (dilución 1:5000, Calbiochem), seguido de quimioluminiscencia potenciada (SuperSignal West Dura Extended Duration, Pierce). El nivel de P-NDRG1 se expresa de manera normalizada con respecto al nivel de NDRG1 en las muestras. Se determinan los niveles de NDRG1 según la separación de las membranas de nitrocelulosa usando el tampón de separación de inmunotransferencia de tipo Western RestoreTM y el procedimiento de Pierce.

- 45

En el caso de usar el antisuero frente a P-NDRG1 puede determinarse fácilmente una disminución del nivel de fosforilación de la proteína NDRG1. Se determina la disminución de la intensidad de la banda en la inmunotransferencia de tipo Western en el caso de usar el antisuero frente a P-NDRG1, se representa en un diagrama semilogarítmico frente a la concentración de medio de cultivo celular del inhibidor de SGK1 y se usa para la evaluación de la eficacia de inhibición intracelular (valor de CI50) del inhibidor de SGK1.

- 50

(Véase también: Exploitation of KESTREL to identify NDRG family members as physiological substrates for SGK1 and GSK3. Murray JT, Campbell DG, Morrice N, Auld GC, Shpiro N, Marquez R, Peggie M, Bain J, Bloomberg GB,



Grahammer F, Lang F, Wulff P, Kuhl D, Cohen P.; Biochem. J., 15 de diciembre de 2004; 384 (Pt 3):477-88).

Anteriormente y a continuación todas las temperaturas se indican en °C.

Abreviaturas:

EM = espectrometría de masas

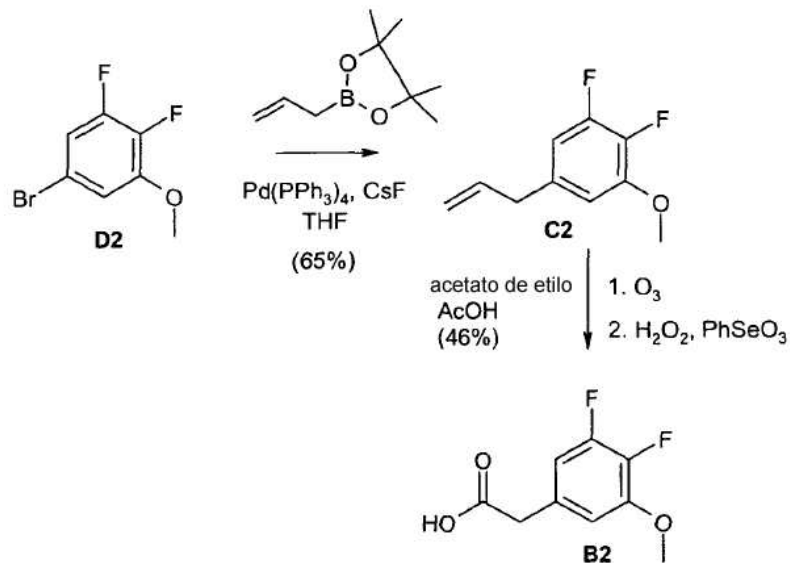
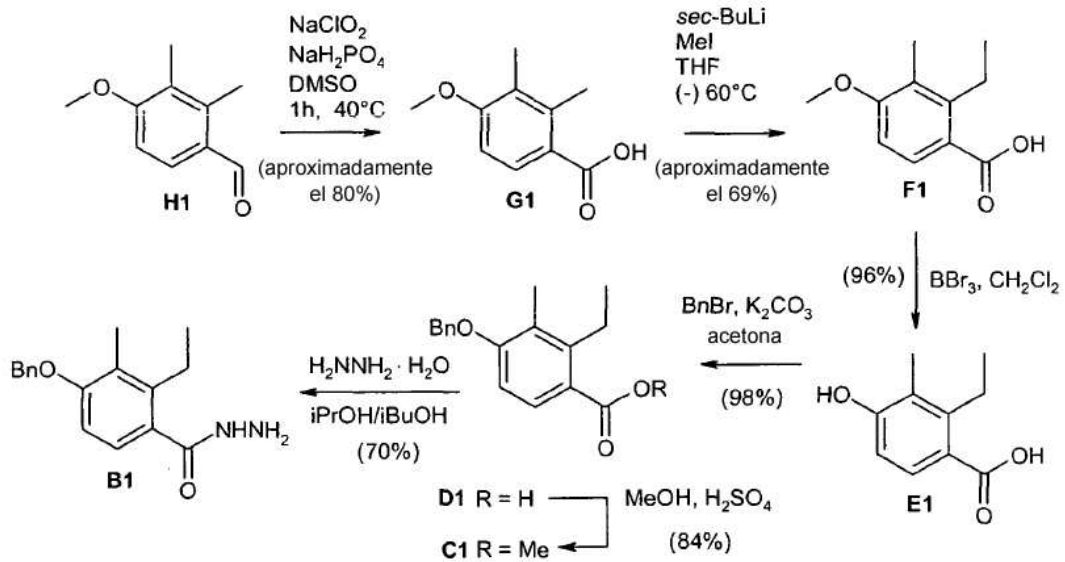
5 DAPECI (WSC) = clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida

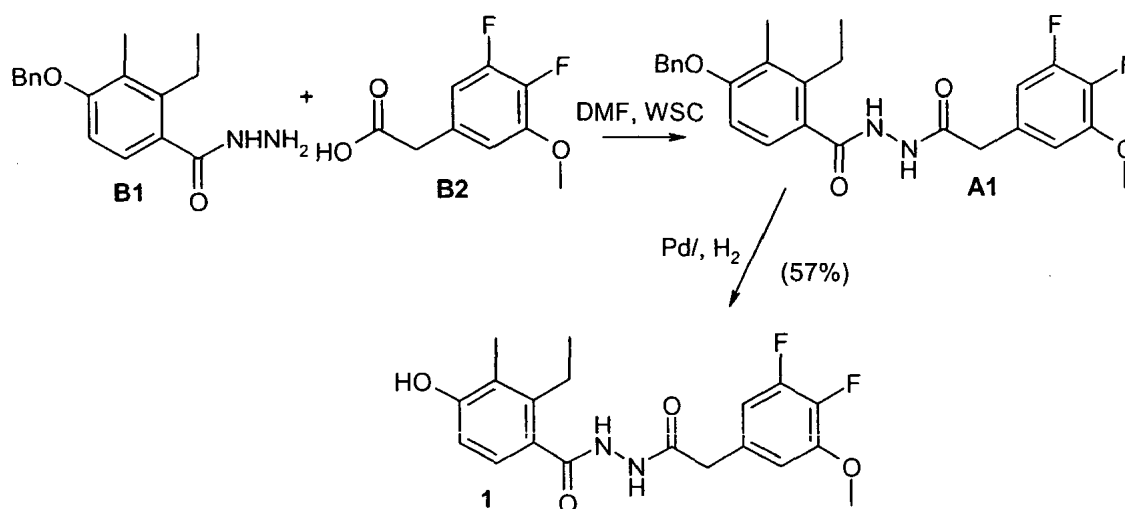
DMF = dimetilformamida

**Ejemplo 1**

N'-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-fenil)-acetil]-hidrazida del ácido 2-etil-4-hidroxi-3-metil-benzoico (1)

La síntesis tiene lugar de manera análoga a los siguientes esquemas:





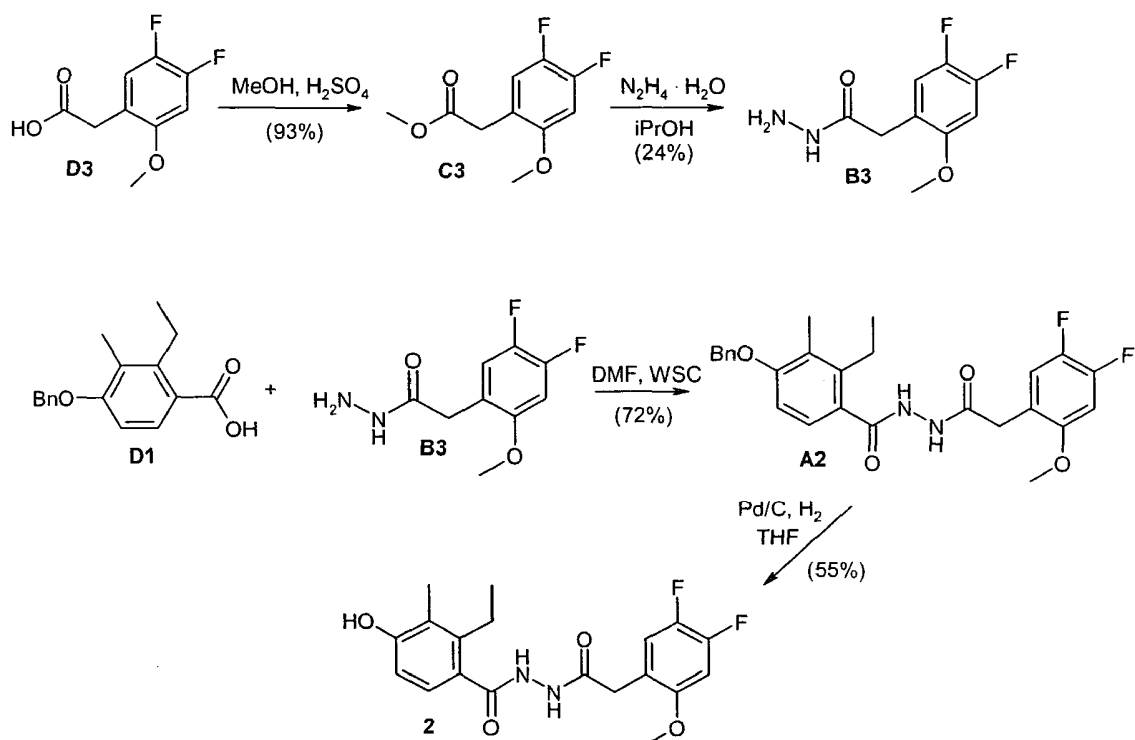
Se disuelven 320 mg de *N*-[2-(3,4-difluoro-5-metoxi-fenil)-acetil]-hidrazida del ácido 4-benciloxi-2-etil-3-metil-benzoico (A1) en 160 ml de metanol y se hidrogenan en un dispositivo H-Cube® (empresa ThalesNano) en Pd al 10%/C (cartucho de 30 x 4 mm) (flujo: 1 ml/min, modo: *full H<sub>2</sub>*, 30°C, presión normal). A continuación se concentra la disolución de reacción hasta sequedad y se purifica por medio de cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de disolventes: diclorometano / metanol al 0-10% en volumen). Se obtienen 148 mg del compuesto del título mediante secado por congelación a partir de acetonitrilo como liofilizado amorfo, incoloro; EM: 378,7 (MH<sup>+</sup>), 779,2 (2M+Na<sup>+</sup>); DC: R<sub>f</sub> = 0,50 (Kieselgel 60 F254 HPTLC, diclorometano/metanol 95:5 porcentajes en volumen), p.f. 217°C;

- 10 <sup>1</sup>H-RMN (500,13 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 10,05, 9,80, 9,56 (3 s, 3 H, OH, 2 NH), 7,06 (dt, 1 H, <sup>4</sup>J<sub>(H,F)</sub> = 7,2 Hz, <sup>5</sup>J<sub>(H,F)</sub> = 2,0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>(2',6')</sub> = 2,0 Hz, 6'-H), 7,04 (d, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>(5,6)</sub> = 8,2 Hz, 6-H), 6,95 (ddd, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>(H,F)</sub> = 11,1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>(H,F)</sub> = 6,7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>(2',6')</sub> = 2,0 Hz, 2'-H), 6,66 (d, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>(5,6)</sub> = 8,2 Hz, 5-H), 3,88 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,51 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,70 (q, 2 H, <sup>3</sup>J<sub>(CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>)</sub> = 7,5 Hz, CH<sub>2</sub> [Et]), 2,10 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,07 (t, 3 H, <sup>3</sup>J<sub>(CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>)</sub> = 7,5 Hz, CH<sub>3</sub> [Et]).

### Ejemplo 2

- 15 *N*'-[2-(3,4-Difluoro-6-metoxi-fenil)-acetil]-hidrazida del ácido 2-etil-4-hidroxi-3-metil-benzoico (2)

La síntesis tiene lugar de manera análoga al siguiente esquema:



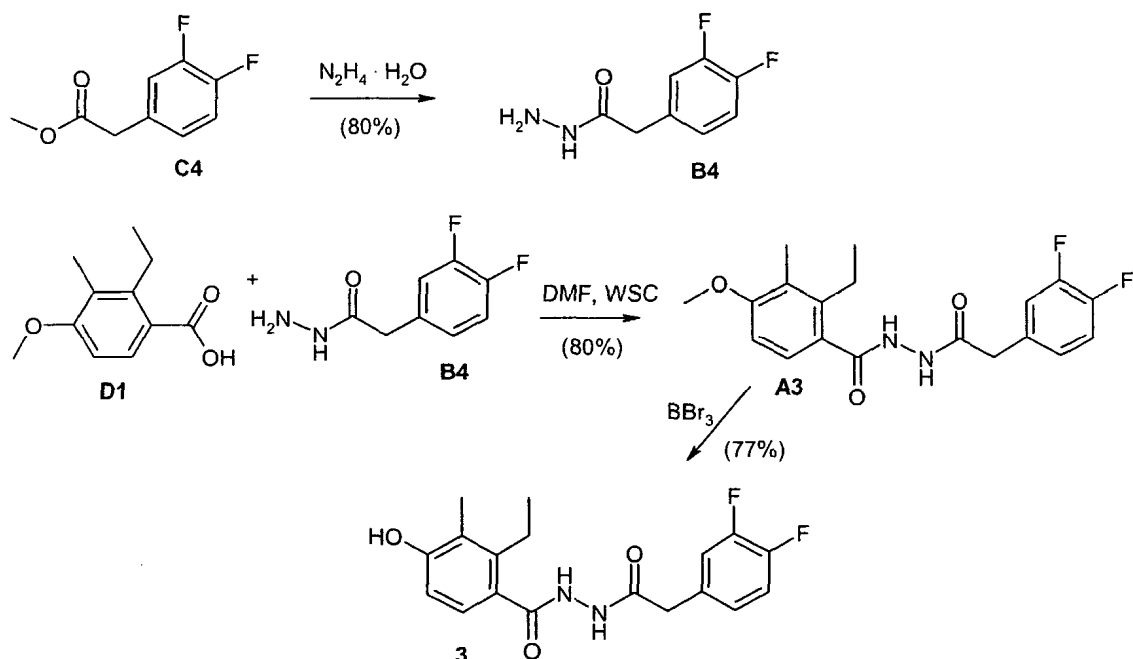
5 Se disuelven 110 mg de *N*-[2-(3,4-difluoro-6-metoxi-fenil)-acetil]-hidrazida del ácido 4-benciloxi-2-etil-3-metil-benzoico (A2) en 10 ml de tetrahidrofurano. A continuación se añaden 220 mg de Pd al 5%/C. Se agita de manera turbulenta la suspensión de reacción en condiciones normales 18 h en una atmósfera de hidrógeno, a continuación se aspira a través de tierra de diatomeas y se concentra el filtrado obtenido a este respecto hasta sequedad. Se precipita el residuo a partir de una mezcla de disolventes compuesta por 2-propanol/ciclohexano. Se separa el sólido incoloro y se seca a vacío a 70°C durante 2 h, aislándose 49 mg del compuesto del título con un punto de fusión de 220,7°C; EM: 378,27 (M<sup>+</sup>); DC: R<sub>f</sub> = 0,63 (metil-*terc*-butil éter);

10 <sup>1</sup>H-RMN (400,4 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 9,93, 9,76, 9,57 (3 s, 3 H, OH, 2 NH), 7,39 (dd, 1 H, <sup>3</sup>J(H,F) = 11,0 Hz, <sup>4</sup>J(H,F) = 9,7 Hz, 2'-H), 7,11 (dd, 1 H, <sup>3</sup>J(H,F) = 12,8 Hz, <sup>4</sup>J(H,F) = 7,0 Hz, 5'-H), 7,03 (d, 1 H, <sup>3</sup>J(6,5) = 8,2 Hz, 6-H), 6,65 (d, 1 H, <sup>3</sup>J(5,6) = 8,2 Hz, 5-H), 3,77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,46 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,70 (q, 2 H, <sup>3</sup>J(CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>) = 7,5 Hz, CH<sub>2</sub> [Et]), 2,10 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,07 (t, 3 H, <sup>3</sup>J(CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>) = 7,5 Hz, CH<sub>3</sub> [Et]).

### Ejemplo 3

*N*'-[2-(3,4-difluoro-fenil)-acetil]-hidrazida del ácido 2-etil-4-hidroxi-3-metil-benzoico (3)

15 La síntesis tiene lugar de manera análoga al siguiente esquema:



5 Se suspenden 270 mg de *N*-[2-(3,4-difluorofenil)-acetil]-hidrazida del ácido 2-etil-4-metoxi-3-metil-benzoico (A3) en 3,0 ml de diclorometano secado bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación se añaden gota a gota 1,0 ml de tribromuro de boro a temperatura ambiente. Después se agita la disolución de reacción amarilla anaranjada 18 h durante la noche. Tras finalizar la reacción, se vierte sobre hielo y a continuación se extrae dos veces con éster etílico del ácido acético (en cada caso 50 ml). Se combinan las fases orgánicas y se lavan una vez con agua, a continuación se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se aspiran y se concentra el filtrado obtenido a vacío hasta sequedad. Se precipita el residuo a partir de éster etílico del ácido acético. Se separa el sólido incoloro, amorfo, y se seca a vacío, aislándose 217 mg del compuesto del título con un punto de fusión de 242°C; EM: 719,2 (2M+Na<sup>+</sup>); DC: R<sub>f</sub> = 0,37 (diclorometano/etanol 10:1 porcentajes en volumen);

<sup>1</sup>H-RMN (400,13 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 10,09, 9,81, 9,61 (3 s, 3 H, OH, 2 NH), 7,42 - 7,34 (m, 2 H, 2'-H, 5'-H), 7,16 (m, 1 H, 6'-H), 7,04 (d, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>(5,6)</sub> = 8,2 Hz, 6-H), 6,66 (d, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>(5,6)</sub> = 8,2 Hz, 5-H), 3,53 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,69 (q, 2 H, <sup>3</sup>J<sub>(CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>)</sub> = 7,5 Hz, CH<sub>2</sub> [Et]), 2,10 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,07 (t, 3 H, <sup>3</sup>J<sub>(CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>)</sub> = 7,5 Hz, CH<sub>3</sub> [Et]).

#### Producción de los compuestos intermedios

15 *N*'-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-fenil)-acetil]-hidrazida del ácido 4-benciloxi-2-etil-3-metil-benzoico (A1)

20 Se disuelven 340 mg de ácido 2-(3,4-difluoro-5-metoxi-fenil)-acético (B2) en 7,0 ml de N,N-dimetilformamida bajo una atmósfera de argón seco. A continuación se añaden 484,3 mg de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbo-diimida, 130,2 mg de N-hidroxibenzotriazol y 526,0 mg de hidrazida del ácido 4-benciloxi-2-etil-3-metil-benzoico (B1). Se agita la disolución de reacción 18 h durante la noche a temperatura ambiente. Tras finalizar la reacción (control de DC) se mezcla con 100 ml de agua, se agita 30 min y a continuación se extrae tres veces con en cada caso 75 ml de éster etílico del ácido acético. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se aspiran y se concentra el filtrado obtenido a vacío hasta sequedad. Se purifica el residuo por medio de cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de disolventes: diclorometano / etanol al 0-20% en volumen), obteniéndose 321 mg del compuesto del título como un aceite incoloro; EM: 937,3 (2M+H<sup>+</sup>); DC: R<sub>f</sub> = 0,50 (diclorometano/metanol 95:5 porcentajes en volumen).

*N*'-[2-(3,4-Difluoro-6-metoxi-fenil)-acetil]-hidrazida del ácido 4-benciloxi-2-etil-3-metil-benzoico (A2)

30 Se disuelven 113 mg de ácido 4-benciloxi-2-etil-3-metil-benzoico (D1), 90 mg de 2-(3,4-difluoro-6-metoxi-fenil)-acetil-hidrazida (B3), 120 mg de clorhidrato de N-(3-dimetil-aminopropil)-N'-etilcarbodiimida y 32 mg de N-hidroxibenzotriazol en 2,0 ml de N,N-dimetilformamida bajo una atmósfera de argón seco. Se agita la disolución de reacción 18 h durante la noche a temperatura ambiente. Tras finalizar la reacción (control de DC) se diluye la disolución clara con 30 ml de agua y se agita 30 min. A continuación se aspira el sedimento generado y se lava posteriormente varias veces con agua fría. Después se recristaliza la torta de filtrado en 2-propanol. Se aspira el sedimento y se seca a vacío a 70°C, aislándose 140 mg del compuesto del título como un sólido incoloro con un punto de fusión de 224°C; EM: 468 (M<sup>+</sup>); DC: R<sub>f</sub> = 0,50 (ciclohexano/metil *terc*-butil éter 1:4 porcentajes en volumen).

## N'-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-acetil]-hidrazida del ácido 2-etil-4-metoxi-3-metil-benzoico (A3)

- 5 Se disuelven 194 mg de ácido 4-benciloxi-2-etil-3-metil-benzoico (D1), 186 mg de 2-(3,4-difluorofenil)-acetil-hidrazida (B4), 288 mg de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y 77 mg de N-hidroxibenzotriazol en 3,0 ml de N,N-dimetilformamida bajo una atmósfera de argón seco. Se agita la disolución de reacción 18 h durante la noche a temperatura ambiente. Tras finalizar la reacción (control de DC) se diluye la disolución clara con 50 ml de agua y se agita 30 min. A continuación se aspira el sedimento generado y se lava posteriormente varias veces con agua fría, se aspira y se seca a vacío a 70°C, aislándose 290 mg del compuesto del título como un sólido incoloro con un punto de fusión de 225°C; EM: 747,2 (2M+Na<sup>+</sup>); DC: R<sub>f</sub> = 0.62 (metil *tert*-butil éter).

## Hidrazida del ácido 4-benciloxi-2-etil-3-metil-benzoico (B1)

- 10 Se mezclan 17,5 g de éster metílico del ácido 4-benciloxi-2-etil-3-metil-benzoico (C1) con 20 ml de 2-propanol y 10 ml de isobutanol (2-metilpropan-1-ol) así como 20,0 ml de hidróxido de hidrazinio. A continuación se calienta la mezcla de reacción 18 h durante la noche a reflujo. Tras el enfriamiento se añaden a la disolución 30 ml más de 2-propanol, que a continuación se agita 30 min a temperatura ambiente. Se aspira el sedimento y se lava posteriormente varias veces la torta de filtrado con poco 2-propanol. A continuación se recrystaliza en 2-propanol y se seca el precipitado obtenido a vacío durante la noche, aislándose 12,3 g del compuesto del título como un sólido incoloro, amorfo, con un punto de fusión de 179°C; EM: 284,2 (M<sup>+</sup>); DC: R<sub>f</sub> = 0,27 (éster etílico del ácido acético/etanol 97:3 porcentajes en volumen).
- 15

## Ácido 2-(3,4-difluoro-5-metoxi-fenil)-acético (B2)

- 20 Se disuelven 1,59 g de 5-alil-1,2-difluoro-3-metoxi-benceno (C2) en 5,25 ml de éster etílico del ácido acético y 19,75 ml de ácido acético glacial y se enfría hasta 0°C en un baño de hielo. A continuación se trata la disolución 15 min con ozono (generador de ozono: flujo de oxígeno 40 l/h – corresponde a 5 g/h de O<sub>3</sub>). A continuación se diluye con 12 ml de agua y se calienta durante 15 min más hasta 50°C. Después se concentra la disolución de reacción a vacío y se disuelve el residuo que queda en 50 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 420 µl de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (disolución al 30%) así como 163 mg de ácido fenilselénico. A continuación se calienta la disolución de reacción 2 h a reflujo y tras finalizar la reacción se concentra a vacío hasta sequedad. Se purifica el residuo por medio de cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de disolventes: diclorometano / metanol al 0-40% en volumen), obteniéndose 806 mg del compuesto del título como un aceite incoloro; EM: 203,1 (MH<sup>+</sup>); DC: R<sub>f</sub> = 0,40 (ciclohexano/éster etílico del ácido acético 9:1).
- 25

## 2-(3,4-Difluoro-6-metoxi-fenil)-acetil-hidrazida (B3)

- 30 Se mezclan 2,5 g de éster metílico del ácido 2-(3,4-difluoro-6-metoxi-fenil)-acético (C3) con 35 ml de 2-propanol y 618 µl de hidróxido de hidrazinio. A continuación se calienta la mezcla de reacción 18 h durante la noche a reflujo. A continuación se concentra a vacío hasta sequedad y se purifica por medio de cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de disolventes: éster etílico del ácido acético / etanol al 0-20% en volumen), aislándose 590 mg del compuesto del título como un sólido incoloro con un punto de fusión de 139,7°C; EM: 216,1 (M<sup>+</sup>); DC: R<sub>f</sub> = 0,30 (éster etílico del ácido acético/etanol 9:1 porcentajes en volumen).
- 35

## 2-(3,4-Difluorofenil)-acetil-hidrazida (B4)

(de manera análoga al documento WO2004/101512A2, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14(3), 817-822)

- 40 Se disuelven 1,0 g de éster metílico del ácido 2-(3,4-difluorofenil)-acético (C4) en 6,0 ml de 2-propanol. A continuación se añaden 365 µl de hidróxido de hidrazinio y se calienta la disolución de reacción 18 h durante la noche a reflujo. Después se concentra a vacío hasta sequedad y se purifica por medio de cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de disolventes: éster etílico del ácido acético / etanol al 0-10% en volumen), aislándose 803 mg del compuesto del título como un sólido incoloro con un punto de fusión de 112°C; EM: 187,1 (MH<sup>+</sup>); DC: R<sub>f</sub> = 0,50 (éster etílico del ácido acético/etanol 9:1 porcentajes en volumen).

## Éster metílico del ácido 4-benciloxi-2-etil-3-metil-benzoico (C1)

- 45 Se disuelven 19,7 g de ácido 4-benciloxi-2-etil-3-metil-benzoico (D1) en 200 ml de metanol. A continuación se añaden 5,0 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (95-98%, máxima pureza). Se calienta la disolución de reacción 18 h durante la noche a 67°C a reflujo, a continuación se concentra hasta 1/3 del volumen a vacío y se añaden 200 ml de agua. Después se extrae dos veces con en cada caso 200 ml de éster etílico del ácido acético. A continuación se lavan las fases orgánicas combinadas con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran a vacío, aislándose 17,5 g del compuesto del título como un aceite incoloro; EM: 285,2 (MH<sup>+</sup>); DC: R<sub>f</sub> = 0,72 (ciclohexano/metil *tert*-butil éter 1:1 porcentajes en volumen).
- 50

## 5-Alil-1,2-difluoro-3-metoxi-benceno (C2)

Se suspenden 3,06 g de 1-bromo-3,4-difluoro-5-metoxi-benceno (D2), 4,54 ml de éster pinacólico del ácido alilborónico, 3,04 g de tetrakis(trifenilfosfano)-paladio(0) y 7,62 g de fluoruro de cesio en 115 ml de tetrahidrofurano bajo una atmósfera de argón. A continuación se calienta la mezcla de reacción 48 h a reflujo. Para la regeneración se diluye con 400 ml de dietil éter y se extrae con en cada caso 100 ml de agua y disolución saturada de NaCl. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se concentran a vacío hasta sequedad. Se purifica el residuo por medio de cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente: ciclohexano), obteniéndose 1,59 g del compuesto del título como un aceite incoloro; EM: 184,0 ( $\text{M}^+$ ); DC:  $R_f = 0,69$  (ciclohexano/éster etílico del ácido acético 8:1 porcentajes en volumen).

## 10 Éster metílico del ácido 2-(3,4-difluoro-6-metoxi-fenil)-acético (C3)

Se disuelven 4,04 g de ácido 2-(3,4-difluoro-6-metoxi-fenil)-acético (D3) en 34 ml de metanol. A continuación se añaden 1,54 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (95-98%, máxima pureza) y se calienta la disolución de reacción 3 h a reflujo. Para la regeneración se diluye con 100 ml de agua y se extrae dos veces con en cada caso 150 ml de éster etílico del ácido acético. Se lavan las fases orgánicas combinadas con 50 ml de disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se aspiran y se concentran a vacío hasta sequedad. Se recristaliza el residuo en ciclohexano, aislándose 4,0 g del compuesto del título como un sólido incoloro con un punto de fusión de 48,3°C; EM: 216,1 ( $\text{M}^+$ ); DC:  $R_f = 0,60$  (ciclohexano/dietil éter 1:1 porcentajes en volumen).

## Éster metílico del ácido 2-(3,4-difluorofenil)-acético (C4)

El compuesto C4 está disponible comercialmente.

## 20 Ácido 4-benciloxi-2-etil-3-metil-benzoico (D1)

Se disuelven 2,10 g de ácido 2-etil-4-hidroxi-3-metil-benzoico (E1) en 50 ml de acetona. A continuación se añaden 3,30 ml de bromuro de bencilo y 5,10 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Se calienta la suspensión de reacción 18 h durante la noche a reflujo, a continuación se aspira y se concentra el filtrado obtenido a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en 40 ml de etanol y se mezcla con 40 ml de disolución de NaOH 2,0 N. Después se calienta 3 h a reflujo. Se diluye la disolución clara con 150 ml de agua y se ajusta con ácido clorhídrico al 20% a pH 1. Tras 30 min de agitación se aspira el sedimento generado, se lava posteriormente con agua y se seca a 90°C a vacío durante la noche, aislándose 2,45 g del compuesto del título como un sólido beis, amorfo, con un punto de fusión de 169°C; EM: 270,0 ( $\text{M}^+$ ); DC:  $R_f = 0,36$  (ciclohexano/éster etílico del ácido acético 2:1 porcentajes en volumen).

## 1-Bromo-3,4-difluoro-5-metoxi-benceno (D2)

El compuesto D2 está disponible comercialmente.

## Ácido 2-(3,4-difluoro-6-metoxi-fenil)-acético (D3)

El compuesto D2 está disponible comercialmente.

## Ácido 2-etil-4-hidroxi-3-metil-benzoico (E1)

Se suspenden 10,0 g de ácido 2-etil-4-metoxi-3-metil-benzoico (F1) en 50 ml de diclorometano bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación se añaden gota a gota lentamente con enfriamiento en baño helado 29,3 ml de tribromuro de boro. Se agita la disolución roja, transparente, obtenida a temperatura ambiente 1 h. A continuación se vierte cuidadosamente con agitación sobre 600 ml de agua helada. Se agita la fase acuosa 30 min y a continuación se extrae dos veces con en cada caso 200 ml de éster etílico del ácido acético. Se lavan una vez las fases orgánicas combinadas con 200 ml de agua, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentran a vacío y se purifican por medio de cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de disolventes: ciclohexano / éster etílico del ácido acético al 0-100% en volumen), aislándose 9,37 g del compuesto del título como un sólido incoloro, amorfo, con un punto de fusión de 139°C; EM: 180,0 ( $\text{M}^+$ ); DC:  $R_f = 0,33$  (ciclohexano/metil *tert*-butil éter 3:2 porcentajes en volumen).

## Ácido 2-etil-4-metoxi-3-metil-benzoico (F1)

Se disuelven 2,50 g de ácido 4-metoxi-2,3-dimetil-benzoico (G1) en 160 ml de tetrahidrofurano bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfría hasta (-) 78°C. A continuación se añaden gota a gota 11,5 ml de *sec*-BuLi de tal manera que la temperatura de la disolución de reacción no supera los (-) 65°C. Tras finalizar la adición se agita la disolución de reacción rojiza 30 min más con enfriamiento. Después se añaden gota a gota lentamente 3,59 ml de yoduro de

- metilo. A continuación se retira el enfriamiento y se agita 1 h. Para la regeneración se añaden cuidadosamente 160 ml de agua. A continuación se extrae la disolución dos veces con en cada caso 130 ml de éster etílico del ácido acético. Se agita la fase acuosa en baño de hielo con agitación, se acidifica con HCl 1,0 M y se filtra tras 30 min. Se lava posteriormente la torta de filtrado con agua fría y a continuación se recrystaliza en 2-propanol. Se aspira el cristalizado y se seca a vacío a 70°C durante 2 h, aislándose 1,90 g del compuesto del título como un sólido incoloro, cristalino, con un punto de fusión de 176,7°C; EM: 194,2 (M<sup>+</sup>); DC: R<sub>f</sub> = 0,29 (dietil éter/éter de petróleo 1:1 porcentajes en volumen).

#### Ácido 4-metoxi-2,3-dimetil-benzoico (G1)

- El compuesto G1 puede producirse según el documento EP1666473 A1, pág. 41 a partir de 4-metoxi-2,3-dimetil-benzaldehído (H1) que puede obtenerse comercialmente.

#### Datos farmacológicos

Tabla 1 Inhibición de SGK1

N.º de compuesto	Inhibición CI <sub>50</sub> (enzima)	Inhibición CI <sub>50</sub> (célula)
1	< 10 nM	< 500 nM
2	> 10 nM	> 500 nM
3	> 10 nM	> 500 nM

Los siguientes ejemplos se refieren a preparaciones farmacéuticas:

#### Ejemplo A: Viales para inyección

- Se ajusta una disolución de 100 g de un principio activo según la invención y 5 g de hidrogenofosfato de sodio en 3 l de agua destilada dos veces con ácido clorhídrico 2 N a pH 6,5, se filtra de manera estéril, se introduce en viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se cierra de manera estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

#### Ejemplo B: Supositorios

- Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo según la invención con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

#### Ejemplo C: Disolución

- Se prepara una disolución a partir de 1 g de un principio activo según la invención, 9,38 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · 2 H<sub>2</sub>O, 28,48 g de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · 12 H<sub>2</sub>O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua destilada dos veces. Se ajusta a pH 6,8, se llena hasta 1 l y se esteriliza mediante radiación. Esta disolución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

#### Ejemplo D: Ungüento

Se mezclan 500 mg de un principio activo según la invención con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

#### Ejemplo E: Comprimidos

- Se comprime una mezcla de 1 kg de principio activo, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de fécula de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de la manera habitual para dar comprimidos, de tal manera que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.

#### Ejemplo F: Grageas

- De manera análoga al ejemplo E se comprimen comprimidos, que a continuación se recubren de la manera habitual con un recubrimiento de sacarosa, fécula de patata, talco, tragacanto y colorante.

#### Ejemplo G: Cápsulas

Se introducen 2 kg de principio activo de la manera habitual en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contiene 20 mg del principio activo.

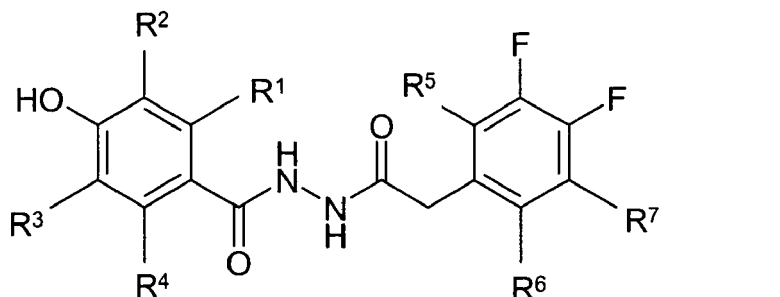
**Ejemplo H: Ampollas**

5 Se filtra de manera estéril una disolución de 1 kg de principio activo según la invención en 60 l de agua destilada dos veces, se introduce en ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se cierra de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.



## REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I



en la que

- 5 R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> significan en cada caso independientemente entre sí H, Hal, A o CN,  
 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> significan en cada caso independientemente entre sí H, Hal o A,  
 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> significan en cada caso independientemente entre sí H, A, OA, NHA o NA<sub>2</sub>,  
 A significa alquilo con 1-6 átomos de C, en el que 1-5 átomos de H pueden estar sustituidos por F o cicloalquilo con 3-7 átomos de C,
- 10 Hal significa F, Cl, Br o I,  
 así como sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.
2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que  
 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> significan A,  
 así como sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.
- 15 3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que  
 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> significan H,  
 así como sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.
4. Compuestos según la reivindicación 1, 2 ó 3, en los que  
 R<sup>5</sup> significa H,  
 así como sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.
- 20 5. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-4, en los que  
 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> significan en cada caso independientemente entre sí H u OA,  
 así como sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.
6. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-5, en los que  
 25 A significa metilo, etilo, propilo o isopropilo,  
 así como sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

7. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-6, en los que

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> significan A,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> significan H,

R<sup>5</sup> significan H,

5 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> significan en cada caso independientemente entre sí H u OA,

A significa alquilo con 1-6 átomos de C, en el que 1-5 átomos de H pueden estar sustituidos por F,

Hal significa F, Cl, Br o I,

así como sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

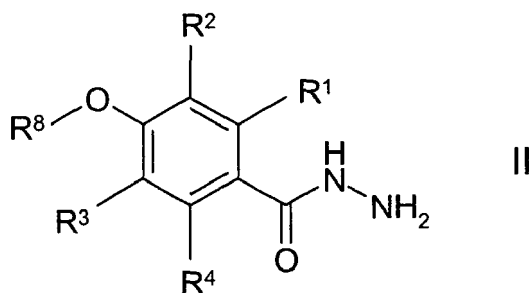
8. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo

N.º	Fórmula estructural y/o nombre
1	N'-[2-(3,4-difluoro-5-metoxi-fenil)-acetil]-hidrazida del ácido 2-etil-4-hidroxi-3-metil-benzoico
2	N'-[2-(3,4-difluoro-6-metoxi-fenil)-acetil]-hidrazida del ácido 2-etil-4-hidroxi-3-metil-benzoico
3	N'-[2-(3,4-difluoro-fenil)-acetil]-hidrazida del ácido 2-etil-4-hidroxi-3-metil-benzoico

10 así como sus sales farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

9. Procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I según las reivindicaciones 1-8 así como de sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, caracterizado porque

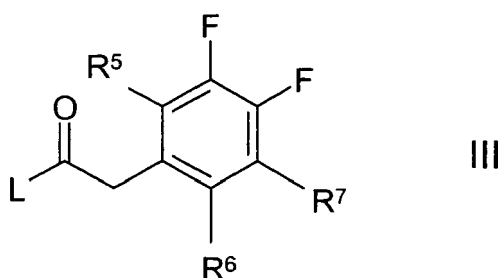
a) se hace reaccionar un compuesto de fórmula II



15 en la que

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1, y R<sup>8</sup> significa un grupo protector de hidroxilo,

con un compuesto de fórmula III



en la que

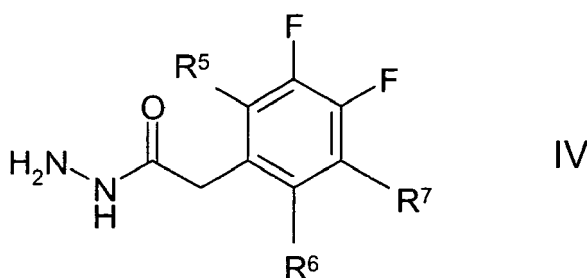
L significa Cl, Br, I o un grupo OH modificado funcionalmente de manera que puede reaccionar o libre y

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

y a continuación se separa R<sup>8</sup>

5 o

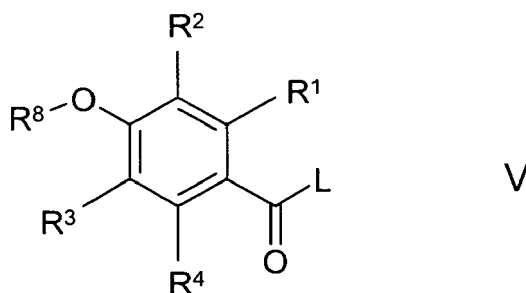
b) se hace reaccionar un compuesto de fórmula IV



en la que

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

10 con un compuesto de fórmula V



en la que

L significa Cl, Br, I o un grupo OH modificado funcionalmente de manera que puede reaccionar o libre,

15 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1, y R<sup>8</sup> significa un grupo protector de hidroxilo,

y a continuación se separa R<sup>8</sup>

o

c) se libera a partir de uno de sus derivados funcionales mediante el tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolizante,

20 y/o se convierte una base o ácido de fórmula I en una de sus sales.

10. Fármaco, que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 1-8 y/o sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como dado el caso vehículos y/o excipientes.

25 11. Uso de compuestos según la reivindicación 1-8, así como de sus derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para la producción de un fármaco para

- 5 el tratamiento o la prevención de diabetes, obesidad, síndrome metabólico (dislipidemia), hipertensión sistémica y pulmonar, enfermedades cardiovasculares y enfermedades renales, en general en cualquier tipo de fibrosis y procesos inflamatorios, cáncer, células tumorales, metástasis tumorales, coagulopatías, excitabilidad neuronal, glaucoma, catarata, infecciones bacterianas así como en una terapia antiinfecciosa, para aumentar la capacidad de aprendizaje y la concentración, así como para el tratamiento y la profilaxis del envejecimiento celular y estrés y para el tratamiento de acúfenos.
12. Uso según la reivindicación 11, en el que en el caso de la diabetes se trata de diabetes mellitus, nefropatía diabética, neuropatía diabética, microangiopatía y angiopatía diabética.
- 10 13. Uso según la reivindicación 11, en el que en el caso de las enfermedades cardiovasculares se trata de fibrosis cardíacas tras infarto de miocardio, cardiomegalia, insuficiencia cardíaca y arteriosclerosis.
14. Uso según la reivindicación 11, en el que en el caso de las enfermedades renales se trata de glomeruloesclerosis, nefroesclerosis, nefritis, nefropatía y alteración de la excreción de electrolitos.
- 15 15. Uso según la reivindicación 11, en el que en el caso de las fibrosis y los procesos inflamatorios se trata de cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, pancreatitis fibrosante, reumatismo y artrosis, enfermedad de Crohn, bronquitis crónica, fibrosis actínica, esclerodermatitis, fibrosis quística, cicatrización y enfermedad de Alzheimer.
16. Fármaco que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 1-8 y/o sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y al menos un principio activo de fármaco adicional.
17. Conjunto (kit), compuesto por envases separados de
- 20 (a) una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1-8 y/o de sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones,
- y
- (b) una cantidad eficaz de un principio activo de fármaco adicional.