



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0707738-6 A2**

(22) Data de Depósito: 18/01/2007
(43) Data da Publicação: 10/05/2011
(RPI 2105)



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

(54) Título: **HIDRAZIDAS MANDÉLICAS**

(30) Prioridade Unionista: 14/02/2006 DE 10 2006 006 648.0

(73) Titular(es): Merck Patent Gesellschaft MIT Beschränkter Haftung

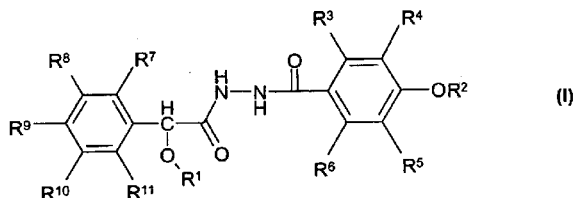
(72) Inventor(es): Florian Lang, Markus Klein, Norbert Beier, Rolf Gerocke, Werner Mederski

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007000430 de 18/01/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/093264 de 23/08/2007

(57) Resumo: HIDRAZIDAS MANDÉLICAS A presente invenção refere-se a novas hidrazidas mandélicas da fórmula (i), em que R¹ - R¹¹ têm os significados indicados na reivindicação 1, são inibidores de SGK e podem ser usados para o tratamento de doenças e distúrbios induzidas por SGK, tais como diabetes, obesidade, síndrome metabólica (dislipidemia), hipertonia sistêmica e pulmonar, doenças cardiovasculares e doenças de rim, geralmente em processos de fibrose e inflamatórios de qualquer tipo.





Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**HIDRAZIDAS MANDÉLICAS**".

Antecedentes da Invenção

5 A invenção foi baseada no objetivo de encontrar novos compostos tendo propriedades valiosas, em particular, aqueles que podem ser usados para a preparação de medicamentos.

10 A presente invenção refere-se a compostos em que a inibição, regulação e/ou modulação de transdução de sinal de quinases, em particular, quinase h-sgk humana regulada pelo volume da célula (soro humano e quinase dependente de glucocorticóide ou SGK), desempenha um papel; além disso, a presente invenção refere-se a composições farmacêuticas que compreendem estes compostos, e ao uso dos compostos para o tratamento de doenças induzidas por SGK.

15 As SGKs com os isoformas SGK-1, SGK-2 e SGK-3 são uma família de proteína quinase serina/treonina (WO 02/17893).

Os compostos de acordo com a invenção são preferivelmente inibidores seletivos de SGK-1. Eles podem adicionalmente serem inibidores de SGK-2 e/ou SGK-3.

20 Em detalhe, a presente invenção desse modo refere-se a compostos que inibem, regulam e/ou modulam a transdução de sinal de SGK, às composições que compreendem estes compostos, e aos processos para uso dos mesmos para o tratamento de doenças e distúrbios induzidas por SGK, tais como diabetes (por exemplo, diabetes mellitus, nefropatia diabética, neuropatia diabética, angiopatia diabética e microangiopatia), obesidade, 25 síndrome metabólica (dislipidemia), hipertonia sistêmica ou pulmonar, doenças cardiovasculares (por exemplo, fibroses cardíacas após infarto miocárdico, hipertrofia cardíaca e insuficiência cardíaca, arteriosclerose) e doenças de rim (for exemplo, glomerulosclerose, nefrosclerose, nefrite, nefropatia, distúrbio de excreção de eletrólito), geralmente em fibroses e processos inflamatórios de qualquer tipo (por exemplo, cirrose hepática, fibrose pulmonar, 30 pancreatite de fibrose, reumatismo e artrose, doença de Crohn, bronquite crônica, fibrose de radiação, esclerodermatite, fibrose cística, escoria-

ções, mal de Alzheimer).

Os compostos de acordo com a invenção podem também inibir o crescimento de células tumorais e metástase de tumor, e são, portanto, adequados para terapia de tumor.

5 Os compostos de acordo com a invenção são também usados no tratamento de úlceras pépticas, em particular, no caso de formas acionadas por estresse.

Os compostos de acordo com a invenção são adicionalmente usados para o tratamento de coagulopatias, tais como, por exemplo, disfi-
10 brinogenemia, hipoproconvertinemia, hemofilia B, defeito de Stuart-Prower, deficiência de complexo de protrombina, coagulopatia de consumo, hiperfi-
brinólise, imunocoagulopatia ou coagulopatias complexas, e também na ex-
citabilidade neuronal, por exemplo, epilepsia. Os compostos de acordo com
a invenção podem também ser empregados terapeuticamente no tratamento
15 de glaucoma ou um catarata.

Os compostos de acordo com a invenção são adicionalmente usados no tratamento de infecções bacteriais e na terapia de antiinfecção. Os compostos de acordo com a invenção podem também ser empregados terapeuticamente para aumentar a capacidade de aprendizagem e atenção.
20 Em adição, os compostos de acordo com a invenção registram o envelheci-
mento celular e tensão e, desse modo, aumentam a expectativa de vida e
aptidão na idade avançada.

Os compostos de acordo com a invenção são adicionalmente usados no tratamento de zumbido no ouvido.

25 A identificação de pequenos compostos que especificamente i-
nibem, regulam e/ou modulam a transdução de sinal de SGK é, portanto,
desejável, e é um objetivo da presente invenção.

Verificou-se que os compostos de acordo com a invenção e sais dos mesmos têm propriedades farmacológicas valiosas, enquanto sendo
30 bem-tolerados.

Em particular, eles exibem propriedades de inibição de SGK.

A presente invenção, portanto, refere-se a compostos de acordo

com a invenção como medicamentos e/ou ingredientes ativos de medicamento no tratamento e/ou profilaxia das referidas doenças, e ao uso de compostos de acordo com a invenção para a preparação de um farmacêutico para o tratamento e/ou profilaxia das referidas doenças, e também a um
5 processo para o tratamento das referidas doenças que compreende a administração de um ou mais compostos de acordo com a invenção a um paciente em necessidade de tal administração.

O hospedeiro ou paciente pode pertencer a qualquer espécie de mamífero, por exemplo, uma espécie de primata, particularmente seres humanos; roedores, incluindo camundongos, ratos e hamsters; coelhos; cavalos, vacas, cachorros, gatos, etc. Os modelos de animal são de interesse
10 para as investigações experimentais, onde eles proporcionam um modelo para o tratamento de uma doença humana.

Para identificação de uma trajetória de transdução de sinal e para detecção de interações entre várias trajetórias de transdução de sinal, vários cientistas têm desenvolvido modelos adequados ou sistemas de modelo, por exemplo, modelos de cultura de célula (por exemplo, Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93), e modelos de animais transgênicos (por exemplo, White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para a determinação de
15 certos estágios na cascata de transdução de sinal, a interação dos compostos pode ser utilizada de modo a modular o sinal (por exemplo, Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Os compostos de acordo com a invenção podem também serem usados como reagentes para testar trajetórias de transdução de sinal dependente de quinase em animais e/ou modelos de cultura de célula, ou nas doenças clínicas mencionadas nesta aplicação.
20

A medição da atividade de quinase é uma técnica que é bem conhecida por alguém versado na técnica. Sistemas de teste gerais para a determinação da atividade de quinase usando substratos, por exemplo, histona (por exemplo Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338),
30 ou a proteína myelin básica, são descritos na literatura (por exemplo, Campos-González, R. e Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

Vários sistemas de ensaio são disponíveis para identificação de inibidores de quinase. No ensaio de proximidade de cintilação (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19), e no ensaio de placa de flash, a fosforilação radioativa de uma proteína ou peptídeo como substrato é medida usando-se γ ATP. Na presença de um composto inibitório, um sinal radioativo reduzido, ou nenhum, pode ser detectado. Adicionalmente, a transferência de energia de ressonância de fluorescência resolvida pelo tempo (HTR-FRET) e tecnologias de polarização de fluorescência (FP) são úteis como métodos de ensaio (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

10 Outros métodos de ensaio ELISA não-radioativos usam fosfoanticorpos específicos (fosfo-ABs). O fosfo-AB somente se liga a substrato fosforilado. Esta ligação pode ser detectada por quimioluminescência usando-se um segundo anticorpo anti-ovelha de peroxidase-conjugada (Ross et al., Biochem. J., 2002, 366, 977-981).

15 Técnica Anterior

WO 00/62781 descreve o uso de medicamentos compreendendo inibidores de quinase H-SGK humana regulada por volume.

Acilidrazonas são descritas como inibidoras de SGK em WO 2005037773.

20 Outras acilidrazida mandélicas são descritas como fungicidas em WO 96/17840 e por P. Legrel in *Tetrahedron* **1988**, 44, 4805-4814.

Benzilidenobenzoidrazidas tendo uma ação antibacterial são descritas em WO 02/070464 A2. O uso de acilhidrazidas para o tratamento de infecções bacteriais é descrito em WO 01/70213.

25 Outros derivados de acilidrazona, entre outros, para o tratamento de complicações de diabetes, são descritos em JP 11-106371.

Derivados de acilidrazona metóxi-substituída aromática para o tratamento de câncer são descritos por T. Kametani et al. em *Yakugaku Zasshi* (1963), 83, 851-855, e em *Yakugaku Zasshi* (1963), 83, 844-847.

30 Outros derivados de acilidrazona aromática como intensificadores sedativos, e para abaixamento da pressão sanguínea, são revelados em JP 41-20699.

O uso de inibidores de quinase na terapia de antiinfecção é descrito por C. Doerig em *Cell. Mol. Biol. Lett.* Vol.8, Nº 2A, 2003, 524-525.

O uso de inibidores de quinase na obesidade é descrito por N. Perrotti em *J. Biol. Chem.* 2001, March 23; 276(12):9406-9412.

5 As seguintes referências sugerem e/ou descrevem o uso de inibidores de SGK no tratamento de doença:

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.* 10 2002;14:382-7.

2: Brickley DR, Mikosz CA, Hagan CR, Conzen SD. Ubiquitin modification of serum e glucocorticoid-induced protein kinase-1(SGK-1). *J Biol Chem.* 2002;277:43064-70.

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

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) é a negative regulator of glucocorticoid receptor-mediated growth arrest. *Biochemistry.* 1999;38:8849-57.

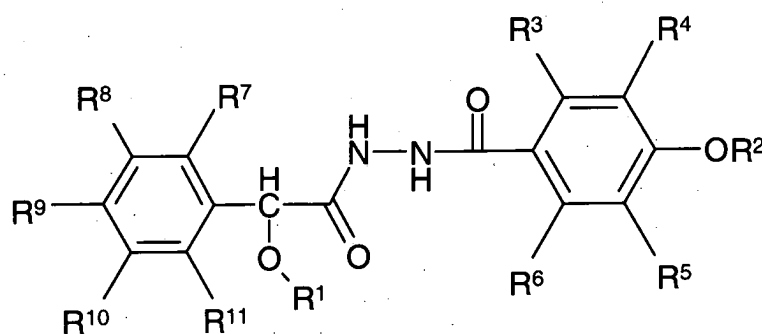
7: Buse P, Tran SH, Luther E, Phu PT, Aponte GW, Firestone GL. Cell cycle e hormonal control of nuclear-cytoplasmic localisation of the serum- e glucocorticoid-inducible protein kinase, *Sgk*, in mammary cells

tumorals. A novel convergence point of anti-proliferative e proliferative cell signalling pathways. J Biol Chem. 1999;274:7253-63.

8: M. Hertweck, C. Göbel, R. Baumeister: C.elegans SGK-1 é the critical component in the Akt/PKB Quinase complex to control stress response e life span. Developmental Cell, Vol. 6, 577-588, April, 2004.

Sumário da Invenção

A invenção refere-se a compostos da fórmula I



em que

R^1, R^2 cada, independentemente um do outro, denotam H,
10 CHO ou acetila,

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7,$

R^8, R^9, R^{10}, R^{11} cada, independentemente um do outro, denotam H, A, OSO_2A , Hal, NO_2 , OR^{12} , $N(R^{12})_2$, CN, O-COA, $-[C(R^{12})_2]_nCOOR^{12}$,
O- $[C(R^{12})_2]_oCOOR^{12}$, SO_3H , $-[C(R^{12})_2]_nAr$, $-CO-Ar$, O- $[C(R^{12})_2]_nAr$,
15 $-[C(R^{12})_2]_nHet$, $-[C(R^{12})_2]_nC\equiv CH$, O- $[C(R^{12})_2]_nC\equiv CH$, $-[C(R^{12})_2]_nCON(R^{12})_2$,
 $-[C(R^{12})_2]_nCONR^{12}N(R^{12})_2$, O- $[C(R^{12})_2]_nCON(R^{12})_2$, O- $[C(R^{12})_2]_oCONR^{12}N(R^{12})_2$,
 $NR^{12}COA$, $NR^{12}CON(R^{12})_2$, $NR^{12}SO_2A$, $N(SO_2A)_2$, COR^{12} , $S(O)_mAr$, SO_2NR^{12}
ou $S(O)_mA$,

R^3 e R^4 também juntos denotam $CH=CH-CH=CH$,

20 R^3 e R^4, R^7 e R^8 ou R^8 e R^9 também juntos denotam alquileno tendo 3, 4 ou 5 átomos de C,

em que um ou dois grupos CH_2 podem ser substituídos por oxigênio,

A denota alquila não-ramificada ou ramificada tendo 1-6
25 átomos de C, em que 1-7 átomos de H podem ser substituídos por F,

ou alquila cíclica tendo 3-7 átomos de C,

Ar denota fenila, naftila ou bifenila, cada uma da qual sendo não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por Hal, A, OR¹², N(R¹²)₂, NO₂, CN, fenila, CON(R¹²)₂, NR¹²COA, NR¹²CON(R¹²)₂, NR¹²SO₂A, COR¹², SO₂N(R¹²)₂, S(O)_mA, -[C(R¹²)₂]_n-COOR¹² e/ou -O[C(R¹²)₂]_o-COOR¹²,

Het denota um heterociclo mono- ou bicíclico saturado, insaturado ou aromático, tendo de 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, que pode ser mono-, di- ou trissubstituído por Hal, A, OR¹², N(R¹²)₂, NO₂, CN, COOR¹², CON(R¹²)₂, NR¹²COA, NR¹²SO₂A, COR¹², SO₂NR¹², S(O)_mA, =S, =NR¹² e/ou =O (carbonila oxigênio),

R¹² denota H ou A,

Hal denota F, Cl, Br ou I,

m denota 0, 1 ou 2,

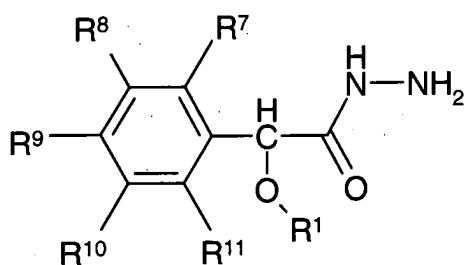
n denota 0, 1, 2 ou 3,

o denota 1, 2 ou 3,

e derivados farmacologicamente utilizáveis, sais, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as razões.

A invenção refere-se a compostos da fórmula I e sais dos mesmos e a um processo para a preparação de compostos da fórmula I de acordo com as reivindicações 1 a 16, e derivados farmacologicamente utilizáveis, solvatos, sais e estereoisômeros dos mesmos, caracterizados em que

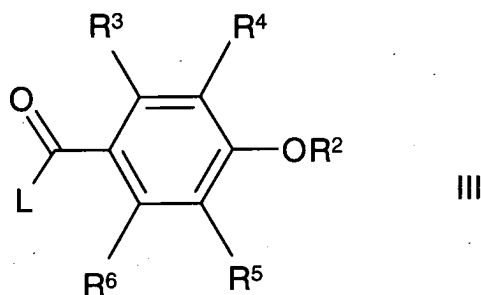
a) um composto da fórmula II



em que

R¹, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ e R¹¹ têm os significados indicados na reivindicação 1,

é reagido com um composto da fórmula III



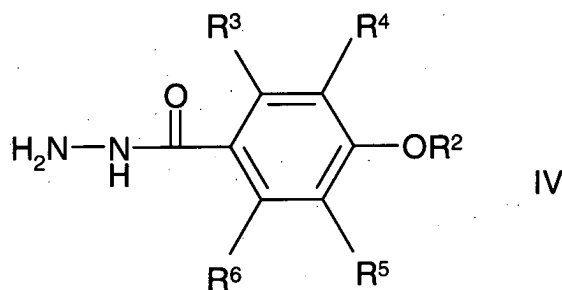
em que

L denota Cl, Br, I, ou um grupo OH livre ou reativamente funcionalmente modificado, e

5 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 têm os significados indicados na reivindicação 1,

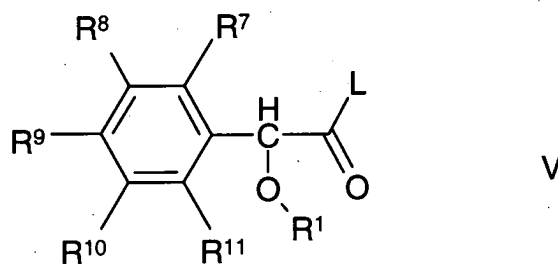
ou

b) um composto da fórmula IV



em que

10 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 têm os significados indicados na reivindicação 1, é reagido com um composto da fórmula V



em que

L denota Cl, Br, I, ou um grupo OH livre ou reativamente fun-

cionalmente modificado, e

$R^1, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ e R^{11} têm os significados indicados na reivindicação 1,

ou

5 c) um radical $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ e/ou R^{11} em um composto da fórmula I é convertido em outro radical $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ e/ou R^{11}

por clivagem de um éter por hidrólise ou hidrogenólise,

e/ou uma base ou ácido da fórmula I é convertido em um de

10 seus sais.

A invenção também refere-se a estereoisômeros (isômeros E, Z) e os hidratos e solvatos dos mesmos compostos. Os solvatos dos compostos são tomados para significarem aduções de moléculas de solvente inerte nos compostos que se formam devido a sua força atrativa mútua. Os solvatos são, por exemplo, mono- ou diidratos ou alcoolatos.

15 Os derivados farmacologicamente utilizáveis são tomados para significarem, por exemplo, os sais dos compostos de acordo com a invenção, e também assim denominados compostos de pró-fármaco.

20 Os derivados de pró-fármaco são tomados para significarem compostos da fórmula I que foram modificados com por exemplo, grupos alquila ou acila, açúcares ou oligopeptídeos, e que são rapidamente clivados no organismo para formar os compostos ativos de acordo com a invenção.

25 Estes também incluem derivados de polímero biodegradável dos compostos de acordo com a invenção, conforme é descrito, por exemplo, em Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

A expressão "quantidade eficaz" significa a quantidade de um medicamento ou ingrediente farmacêutico ativo que causa uma resposta biológica ou médica que é procurada ou objetivada em, por exemplo, por um pesquisador ou médico, em um tecido, sistema, animal ou humano.

30 Em adição, a expressão "quantidade terapêuticamente eficaz" significa uma quantidade que, comparada com um indivíduo correspondente que não tenha recebido esta quantidade, tem a seguinte consequência: tra-

tamento aperfeiçoado, restabelecimento, prevenção ou eliminação de uma doença, síndrome, condição, reclamação, distúrbio ou efeitos colaterais, ou também a redução no progresso de uma doença, reclamação ou distúrbio.

5 A expressão "quantidade terapêuticamente eficaz" também envolve as quantidades que são eficazes para aumentar a função fisiológica normal.

A invenção também refere-se a misturas dos compostos da fórmula I de acordo com a invenção, por exemplo, misturas de dois diastereômeros ou enantiômeros, por exemplo, na razão 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10,
10 1:100 ou 1:1000.

Estas são particularmente preferivelmente misturas de compostos estereoisoméricos, em particular, os compostos de acordo com a invenção estão na forma do racemato.

15 Para todos os radicais que ocorrem mais do que uma vez, seus significados são independentes um do outro.

Acima e abaixo, os radicais e parâmetros R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} e R^{11} têm os significados indicados na fórmula I, a menos que expressamente, de outro modo, indicado.

A denota alquila, é não-ramificada (linear) ou ramificada, e tem
20 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C. A preferivelmente denota metila, adicionalmente etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila ou terc-butila, adicionalmente também pentila, 1-, 2- ou 3-metilabutila, 1,1-, 1,2- ou 2,2-dimetilapropila, 1-etilapropila, hexila, 1-, 2-, 3- ou 4-metilapentila, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- ou 3,3-dimetilabutila, 1- ou 2-etilabutila, 1-etila-1-metila-
25 propila, 1-etila-2-metilapropila, 1,1,2- ou 1,2,2-trimetilapropila, adicionalmente preferivelmente, por exemplo, trifluorometila.

A muito particularmente preferivelmente denota alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C, preferivelmente metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, trifluorometila, penta-
30 fluoroetila, ou 1,1,1-trifluoroetila.

Ac denota acetila, Bn denota benzila, Ms denota $-\text{SO}_2\text{CH}_3$.

R^1 preferivelmente denota H, CHO ou acetila, particularmente

preferivelmente H.

R^2 preferivelmente denota H.

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ preferivelmente denotam, cada independentemente um do outro, H, A, Hal, OR^{12} ou $O-[C(R^{12})_2]_nAr$.

5 R^3 particularmente preferivelmente denota H, A ou Hal.

R^6 particularmente preferivelmente denota OH.

R^8 particularmente preferivelmente denota OH, A, fenóxi ou Hal.

10 $R^4, R^5, R^7, R^9, R^{10}, R^{11}$ particularmente preferivelmente denotam H ou A.

R^7, R^{10}, R^{11} também particularmente preferivelmente denotam, cada independentemente um do outro, H ou Hal.

R^{12} particularmente preferivelmente denota H.

15 Ar denota, por exemplo, fenila, o-, m- ou p-tolila, o-, m- ou p-etilafenila, o-, m- ou p-propilfenila, o-, m- ou p-isopropilfenila, o-, m- ou p-terc-butilfenila, o-, m- ou p-Hidroxifenila, o-, m- ou p-nitrofenila, o-, m- ou p-aminofenila, o-, m- ou p-(N-metilamino)fenila, o-, m- ou p-(N-metilamino-carbonila)fenila, o-, m- ou p-acetamidofenila, o-, m- ou p-metoxifenila, o-, m- ou p-etoxifenila, o-, m- ou p-etoxicarbonilfenila, o-, m- ou p-(N,N-dimetilamino)fenila, o-, m- ou p-(N,N-dimetilaminocarbonila)fenila, o-, m- ou p-(N-etilamino)fenila, o-, m- ou p-(N,N-dietilamino)fenila, o-, m- ou p-fluorofenila, o-, m- ou p-bromofenila, o-, m- ou p-clorofenila, o-, m- ou p-(metilassulfonamido)fenila, o-, m- ou p-(metilassulfonila)fenila, o-, m- ou p-cianofenila, o-, m- ou p-ureidofenila, o-, m- ou p-formilfenila, o-, m- ou p-acetilafenila, o-, m- ou p-aminosulfonilfenila, o-, m- ou p-carboxifenila, o-, m- ou p-carboximetilafenila, o-, m- ou p-carboximetoxifenila, adicionalmente preferivelmente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-difluorofenila, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-diclorofenila, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-dibromofenila, 2,4- ou 2,5-dinitrofenila, 2,5- ou 3,4-dimetoxifenila, 3-nitro-4-clorofenila, 3-amino-4-cloro-
 25 , 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- ou 2-amino-6-clorofenila, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- ou 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenila, 2,3-diaminofenila, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- ou 3,4,5-triclorofenila, 2,4,6-tri-

metoxifenila, 2-Hidróxi-3,5-diclorofenila, p-iodofenila, 3,6-dicloro-4-amino-
 fenila, 4-flúor-3-clorofenila, 2-flúor-4-bromofenila, 2,5-diflúor-4-bromofenila,
 3-bromo-6-metoxifenila, 3-cloro-6-metoxifenila, 3-cloro-4-acetamidofenila,
 3-flúor-4-metoxifenila, 3-amino-6-metilafenila, 3-cloro-4-acetamidofenila ou
 5 2,5-dimetila-4-clorofenila.

Ar preferivelmente denota, por exemplo, fenila que é não-
 substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por Hal, A, OR¹⁰, SO₂A, COOR¹⁰
 ou CN, muito particularmente preferivelmente fenila que é não-substituída
 ou mono-, di- ou trissubstituída por Hal e/ou A, em particular, Ar denota feni-
 10 la.

Indiferente de outras substituições, Het denota, por exemplo, 2-
 ou 3-furila, 2- ou 3-tienila, 1-, 2- ou 3-pirrolila, 1-, 2-, 4- ou 5-imidazolila, 1-,
 3-, 4- ou 5-pirazolila, 2-, 4- ou 5-oxazolila, 3-, 4- ou 5-isoxazolila, 2-, 4- ou
 5-tiazolila, 3-, 4- ou 5-isotiazolila, 2-, 3- ou 4-piridila, 2-, 4-, 5- ou
 15 6-pirimidinila, adicionalmente preferivelmente 1,2,3-triazol-1-, -4- ou -5-ila,
 1,2,4-triazol-1-, -3- ou -5-ila, 1- ou 5-tetrazolila, 1,2,3-oxadiazol-4- ou -5-ila,
 1,2,4-oxadiazol-3- ou -5-ila, 1,3,4-tiadiazol-2- ou -5-ila, 1,2,4-tiadiazol-3- ou
 -5-ila, 1,2,3-tiadiazol-4- ou -5-ila, 3- ou 4-piridazinila, pirazinila, 1-, 2-, 3-, 4-,
 5-, 6- ou 7-indolila, 4- ou 5-isoindolila, 1-, 2-, 4- ou 5-benzimidazolila, 1-, 2-,
 20 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-indazolila, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzopirazolila, 2-, 4-, 5-,
 6- ou 7-benzoxazolila, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzisoxazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou
 7-benzotiazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzisotiazolila, 4-, 5-, 6- ou 7-benz-2,1,3-
 oxadiazolila, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinolila, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou
 8-isoquinolila, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-cinolinila, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- ou
 25 8-quinazolinila, 5- ou 6-quinoxalinila, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ou 8-2H-benzo-1,4-
 oxazinila, adicionalmente preferivelmente 1,3-benzodioxol-5-ila, 1,4-
 benzodioxan-6-ila, 2,1,3-benzotiadiazol-4- ou -5-ila ou 2,1,3-benzoxadiazol-
 5-ila.

Os radicais heterocíclicos podem também serem parcialmente
 30 ou totalmente hidrogenados.

Het podem, desse modo, também denotarem, por exemplo, 2,3-
 diidro-2-, -3-, -4- ou -5-furila, 2,5-diidro-2-, -3-, -4- ou -5-furila, tetraidro-2- ou

-3-furila, 1,3-dioxolan-4-ila, tetraidro-2- ou -3-tienila, 2,3-diidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirrolila, 2,5-diidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirrolila, 1-, 2- ou 3-pirrolidinila, tetraidro-1-, -2- ou -4-imidazolila, 2,3-diidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirazolila, tetraidro-1-, -3- ou -4-pirazolila, 1,4-diidro-1-, -2-, -3- ou -4-piridila, 1,2,3,4-
 5 tetraidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- ou -6-piridila, 1-, 2-, 3- ou 4-piperidinila, 2-, 3- ou 4-morfolinila, tetraidro-2-, -3- ou -4-piranil, 1,4-dioxanil, 1,3-dioxan-2-, -4- ou -5-ila, hexaidro-1-, -3- ou -4-piridazinila, hexaidro-1-, -2-, -4- ou -5-pirimidinila, 1-, 2- ou 3-piperazinila, 1,2,3,4-tetraidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-,
 10 -7- ou -8-quinolila, 1,2,3,4-tetraidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ou -8-iso-quinolila, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ou 8-3,4-diidro-2H-benzo-1,4-oxazinila, adicionalmente preferivelmente 2,3-metilenodioxifenila, 3,4-metilenodioxifenila, 2,3-etilenodioxifenila, 3,4-etilenodioxifenila, 3,4-(difluorometilenodióxi)fenila, 2,3-diidrobenzofuran-5- ou -6-ila, 2,3-(2-oxometilenodióxi)fenila, ou também 3,4-diidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- ou -7-ila, adicionalmente preferivelmente 2,3-
 15 diidrobenzofuranil ou 2,3-diidro-2-oxofuranila.

Het preferivelmente denota um heterociclo monocíclico saturado, insaturado ou aromático, tendo de 1 a 2 átomos de N e/ou O, que pode ser não-substituído ou mono-, di- ou trissubstituído por A, Hal, OH e/ou OA.

Het particularmente preferivelmente denota um heterociclo monocíclico saturado tendo de 1 a 2 átomos de N e/ou O, que pode ser não-substituído ou mono- ou dissubstituído por A.

Em uma concretização adicional, Het muito particularmente preferivelmente denota pirrolidinila, piperidinila, morfolinila ou piperazinila.

Em uma concretização adicional, Het particularmente preferivelmente denota furila, tienila, pirrolila, imidazolila, piridila, pirimidinila, pirazolila, tiazolila, indolila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila ou piperazinila, cada uma da qual sendo não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por A, Hal, OH e/ou OA.

Os compostos da fórmula I podem ter um ou mais centros quirais e podem, portanto, ocorrerem em várias formas estereoisoméricas. A fórmula I envolve todas estas formas.

Conseqüentemente, a invenção refere-se, em particular, aos

- compostos da fórmula I em que pelo menos um dos referidos radicais tem um dos significados preferidos indicados acima. Alguns grupos preferidos de compostos podem ser expressos pelas seguintes subfórmulas Ia a Io, que se conformam à fórmula I, e em que os radicais não designados em maiores
- 5 detalhes têm o significado indicado para a fórmula I, mas em que
 em Ia R^1 denota H ou CHO,
 R^2 denota H;
 em Ib $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7,$
 R^8, R^9, R^{10}, R^{11} cada, independentemente um do outro, denotam
- 10 H, A, Hal, OR^{12} ou $O-[C(R^{12})_2]_nAr$;
 em Ic R^6 denota OH;
 em Id R^3 denota H, A ou Hal;
 em Ie R^8 denota OH, A, fenóxi ou Hal;
 em Se $R^4, R^5, R^7, R^9, R^{10}, R^{11}$ denotam H ou A;
- 15 em Ig R^7, R^{10}, R^{11} cada, independentemente um do outro, denotam H ou Hal;
 em Ih Ar denota fenila que é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por Hal e/ou A;
 em Ii Ar denota fenila;
- 20 em Ij Het denota um heterociclo monocíclico saturado, insaturado ou aromático, tendo de 1 a 2 átomos de N e/ou O, que pode ser não-substituído ou mono-, di- ou trissubstituído por A, Hal, OH e/ou OA;
 em Ik Het denota um heterociclo monocíclico saturado tendo de 1 a 2 átomos de N e/ou O, que pode ser não-substituído ou mono- ou
- 25 disubstituído por A;
 em Il Het denota furila, tienila, pirrolila, imidazolila, piridila, pirimidinila, pirazolila, tiazolila, indolila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila ou piperazinila, cada uma das quais sendo não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por A, Hal, OH e/ou OA;
- 30 em Im R^1 denota H ou CHO,
 R^2 denota H,
 $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7,$

R^8, R^9, R^{10}, R^{11} cada, independentemente um do outro, denotam H, A, Hal, OR^{12} ou $O-[C(R^{12})_2]_nAr$;

em In R^1 denota H ou CHO,

R^2 denota H,

5 R^3 denota H, A ou Hal,

$R^4, R^5, R^7, R^9, R^{10}, R^{11}$ denotam H ou A,

R^6 denota OH,

R^8 denota OH, A, fenóxi ou Hal;

em lo R^1 denota H, CHO ou acetila,

10 R^2 denota H,

R^3 denota H, A ou Hal,

$R^4, R^5, R^7,$

R^{10}, R^{11} cada, independentemente um do outro, denotam H, A

ou Hal,

15 R^6 denota OH,

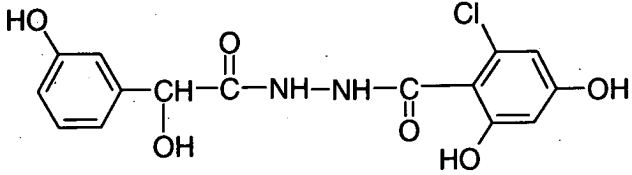
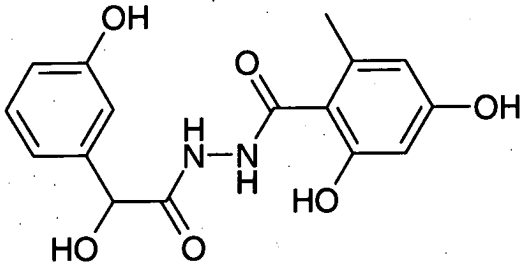
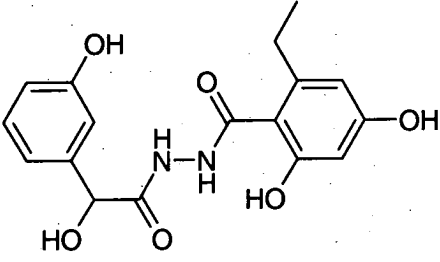
R^8 denota OH, A, fenóxi ou Hal,

R^9 denota H, Hal ou OA,

R^8 e R^9 também juntos denotam metilenodióxi;

20 e derivados farmacêuticamente utilizáveis, solvatos, sais e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as razões.

Preferência particular é dada aos compostos da fórmula I selecionados a partir do grupo

Nº	Fórmula Estrutural
"A15"	 <p data-bbox="432 607 1118 698"><i>N'</i>-[2-hidróxi-2-(3-Hidroxifenil)acetil]-2-cloro-4,6-diidroxibenzoidrazida</p>
"A16"	 <p data-bbox="432 1025 1134 1115"><i>N'</i>-[2-hidróxi-2-(3-Hidroxifenil)acetil]-2-metila-4,6-diidroxibenzoidrazida</p>
"A17"	 <p data-bbox="432 1440 1110 1532"><i>N'</i>-[2-hidróxi-2-(3-Hidroxifenil)acetil]-2-etila-4,6-diidroxibenzoidrazida</p>

Os compostos de acordo com a invenção, e também os materiais de partida para sua preparação, são, em adição, preparados por métodos conhecidos per se, conforme descrito na literatura (por exemplo, nas

5 operações-padrão, tais como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para serem precisos sob condições de reação que são conhecidas e adequadas para as referidas reações. O uso pode também ser feito aqui de variantes conhecidas per se que não são mencionadas aqui em maiores detalhes.

10

Se desejado, os materiais de partida podem também serem formados *in situ* pelo não isolamento dos mesmos a partir da mistura de reação, mas, ao invés, imediatamente os convertendo adicionalmente nos compostos de acordo com a invenção.

5 Os compostos de partida são geralmente conhecidos. Se eles são novos, contudo, eles podem ser preparados por métodos conhecidos per se.

Os compostos da fórmula I podem preferivelmente serem obtidos pela reação de uma hidrazida da fórmula II com um composto da fórmula III.

10 A reação é realizada por métodos que são conhecidos por alguém versado na técnica. A reação é geralmente realizada em um solvente inerte, opcionalmente na presença de um agente de ligação de ácido, preferivelmente uma base orgânica, tais como DIPEA, trietilamina, dimetilaminina, piridina ou quinolina, ou um excesso do componente carboxila da fórmula III.

15 Exemplos de solventes inertes adequados são hidrocarbonetos, tais como hexano, éter de petróleo, benzeno, tolueno ou xileno; hidrocarbonetos clorinados, tais como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloreto de carbono, clorofórmio ou diclorometano; álcoois, tais como metanol, etanol, 20 isopropanol, n-propanol, n-butanol ou terc-butanol; éteres, tais como dietil éter, diisopropila éter, tetraidrofuran (THF) ou dioxano; glicol éteres, tais como etileno glicol monometila ou monoetil éter, etileno glicol dimetil éter (diglima); cetonas, tais como acetona ou butanona; amidas, tais como acetamida, dimetilacetamida ou dimetilaformamida (DMF); nitrilas, tais como acet 25 tonitrila; sulfóxidos, tais como dimetila sulfóxido (DMSO); carbono disulfeto; ácidos carboxílicos, tais como ácido fórmico ou ácido acético; nitro compostos, tais como nitrometano ou nitrobenzeno; ésteres, tais como etila acetato, ou misturas dos referidos solventes.

Solventes particularmente preferidos são água ou DMF.

30 A adição de um hidróxido de metal alcalino ou de metal alcalino-terroso, carbonato ou bicarbonato, ou outro sal de um ácido fraco dos metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos, preferivelmente de potássio, sódio,

cálcio ou céσιο, podem também ser favorável.

Dependendo das condições usadas, o tempo de reação é entre uns poucos minutos e 14 dias, a temperatura de reação é entre cerca de -30° e 140°, normalmente entre -10° e 90°, em particular entre cerca de 0° e cerca de 70°.

5 Nos compostos da fórmula III, L preferivelmente denota Cl, Br, I, ou um grupo OH livre ou reativamente modificado, tais como, por exemplo, um éster ativado, uma imidazolidina ou alquilsulfonilóxi tendo de 1-6 átomos de C (preferivelmente metilassulfonilóxi ou trifluorometilassulfonilóxi) ou aril-

10 sulfonilóxi tendo 6-10 átomos de C (preferivelmente fenila- ou p-tolilsulfonilóxi).

Radicais do mesmo tipo para ativação do grupo carboxila em reações típicas de acilação são descritos na literatura (por exemplo nos trabalhos-padrão, tais como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart).

15 Os ésteres ativados são vantajosamente formados *in situ*, por exemplo, pela adição de HOBt ou N-Hidroxisuccinimida.

Os compostos da fórmula I podem adicionalmente preferivelmente serem obtidos pela reação com uma hidrazida da fórmula IV com um

20 composto da fórmula V.

A reação é geralmente realizada em um solvente inerte, na presença de um agente de ligação de ácido, preferivelmente uma base orgânica, tais como DIPEA, trietilamina, dimetilanimina, piridina ou quinolina, ou um excesso do componente carboxila da fórmula V.

25 Exemplos de solventes inertes adequados são hidrocarbonetos, tais como hexano, éter de petróleo, benzeno, tolueno ou xileno; hidrocarbonetos clorinados, tais como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloreto de carbono, clorofórmio ou diclorometano; álcoois, tais como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol ou terc-butanol; éteres, tais como dietil

30 éter, diisopropila éter, tetraidrofuran (THF) ou dioxano; glicol éteres, tais como, etileno glicol monometila ou monoetil éter, etileno glicol dimetil éter (diglima); cetonas, tais como, acetona ou butanona; amidas, tais como, aceta-

mida, dimetilacetamida ou dimetilaformamida (DMF); nitrilas, tais como acet
 tonitrila; sulfóxidos, tais como dimetila sulfóxido (DMSO); carbono dissulfeto;
 ácidos carboxílicos, tais como ácido fórmico ou ácido acético; compostos
 nitro, tais como nitrometano ou nitrobenzeno; ésteres, tais como acetato de
 5 etila, ou misturas dos referidos solventes.

A adição de um hidróxido de metal alcalino ou de metal alcalino-
 terroso, carbonato ou bicarbonato, ou outro sal de um ácido fraco dos me-
 tais alcalinos ou metais alcalino-terrosos, preferivelmente de potássio, sódio,
 cálcio ou cézio, podem também ser favorável.

10 Dependendo das condições usadas, o tempo de reação é entre
 uns poucos minutos e 14 dias, a temperatura de reação é entre cerca de
 -30° e 140°, normalmente entre -10° e 90°, em particular entre cerca de 0° e
 cerca de 70°.

Nos compostos da fórmula V, L preferivelmente denota Cl, Br, I
 15 ou um grupo OH livre ou reativamente modificado, tais como, por exemplo,
 um éster ativado, uma imidazolidina ou alquilsulfonilóxi tendo 1-6 átomos de C
 (preferivelmente metilassulfonilóxi ou trifluorometilassulfonilóxi) ou arilsulfo-
 nilóxi tendo 6-10 átomos de C (preferivelmente fenila- ou p-tolilsulfonilóxi).

Radicais do mesmo tipo para ativação do grupo carboxila em
 20 reações típicas de acilação são descritos na literatura (por exemplo nos tra-
 balhos-padrão, tais como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie
 [Métodos of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart).

Os ésteres ativados são vantajosamente formados *in situ*, por
 exemplo, pela adição de HOBt ou N-Hidroxisuccinimida.

25 Os compostos da fórmula I podem adicionalmente serem obti-
 dos pela conversão de um radical R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ e/ou
 R¹¹ em outro radical R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ e/ou R¹¹ por, por
 exemplo, clivagem de um éter por hidrólise ou hidrogenólise.

A clivagem de um éter é realizada por métodos conforme são
 30 conhecidos por alguém versado na técnica.

Um método-padrão de clivagem de éter, por exemplo, de um
 metil éter, é o uso de tribrometo de boro.

Grupos hidrogenoliticamente removíveis, por exemplo a clivagem de um benzil éter, podem ser clivados, por exemplo, pelo tratamento com hidrogênio na presença de um catalisador (por exemplo, um catalisador de metal nobre, tal como paládio, vantajosamente em um suporte, tal como carbono). Solventes adequados aqui são aqueles indicados acima, em particular, por exemplo, álcoois, tais como metanol ou etanol, ou amidas, tal como DMF. A hidrogenólise é geralmente realizada em temperaturas entre cerca de 0 e 100°, e pressões entre cerca de 0,1 e 20 MPa (1 e 200 bar), preferivelmente a 20-30° e 0,1 – 1 MPa (1-10 bar).

Os ésteres podem ser saponificados, por exemplo, usando-se ácido acético ou usando-se NaOH ou KOH em água, água/THF ou água/dioxano, a temperaturas entre 0 e 100°.

Sais farmacêuticos e outras formas

Os referidos compostos de acordo com a invenção podem ser usados em sua forma de não-sal final. Por outro lado, a presente invenção também envolve o uso dos mesmos compostos na forma de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, que podem ser derivados de vários ácidos ou bases orgânicas ou inorgânicas por procedimentos conhecidos na técnica. As formas de sal farmacêuticamente aceitáveis dos compostos da fórmula I são para a maior parte preparadas por métodos convencionais. Se o composto da fórmula I contém um grupo carboxila, um de seus sais adequados pode ser formado pela reação do composto com uma base adequada para dar o sal de adição de base correspondente. Tais bases são, por exemplo, hidróxidos de metal alcalino, incluindo hidróxido de potássio, hidróxido de sódio e hidróxido de lantânio; hidróxidos de metal alcalino-terroso, tais como hidróxido de bário e hidróxido de cálcio; alcóxidos de metal alcalino, por exemplo, etóxido de potássio e propóxido de sódio; e várias bases orgânicas, tais como piperidina, dietanolamina e N-metilglutamina. Os sais de alumínio dos compostos da fórmula I são, do mesmo modo, incluídos. No caso de certos compostos da fórmula I, sais de adição de ácido podem ser formados pelo tratamento dos mesmos compostos com ácidos orgânicos ou inorgânicos farmacêuticamente aceitáveis, por exemplo haletos de hidrogênio, tais

como cloreto de hidrogênio, brometo de hidrogênio ou iodeto de hidrogênio, outros ácidos minerais e sais correspondentes dos mesmos, tais como sulfato, nitrato ou fosfato, e similares, e alquila- e monoarilsulfonatos, tais como etanosulfonato, toluenosulfonato e benzenossulfonato, e outros ácidos orgânicos e sais dos mesmos correspondentes, tais como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato, e similares. Conseqüentemente, sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis dos compostos da fórmula I incluem os seguintes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, brometo, butirato, camforato, camforsulfonato, caprilato, cloreto, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanossulfonato, fumarato, galacturato (de ácido múcico), galacturonato, glucoeptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemissuccinato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, 15 hipurato, hidrocloreto, hidrobromida, hidriodeto, 2-hidroxi-etanossulfonato, iodeto, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monoidrogenofosfato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfanato, ftalato, mas isto não representa uma restrição.

Adicionalmente, os sais bases dos compostos de acordo com a invenção incluem os sais de alumínio, amônia, cálcio, cobre, ferro(III), ferro(II), lítio, magnésio, manganês(III), manganês(II), potássio, sódio e zinco, mas isto não é pretendido para representar uma restrição. Dos sais acima mencionados, preferência é dada aos sais de amônia; aos sais de metal alcalino de sódio e potássio, e aos sais de metal alcalino-terroso de cálcio e magnésio. Os sais dos compostos da fórmula I que são derivados de bases não-tóxicas orgânicas farmacêuticamente aceitáveis incluem aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas, também incluindo aminas substituídas que ocorrem naturalmente, e resinas de troca de íon básicas, 30 por exemplo, arginina, betaina, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenziletlenodiamina (benzatina), dicicloexilamina, dietanolamina, dietila-

mina, 2-dietilaaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilamorfolina, N-etilapiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilaamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metila-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilaamina, trimetilamina, tripropilamina e tris(hidroximetila)metilamina (trometamina), mas isto não é pretendido para representar uma restrição.

Os compostos da presente invenção que contêm grupos contendo nitrogênio básicos podem ser quaternizados usando-se agentes, tais como (C₁-C₄)alquila haletos, por exemplo, metila, etila, isopropila e terc-butila cloreto, brometo e iodeto; sulfatos de di(C₁-C₄)alquila, por exemplo, dimetila, dietila e sulfato de diamila; (C₁₀-C₁₈)alquila haletos, por exemplo decila, dodecila, laurila, miristila e estearila cloreto, brometo e iodeto; e arila(C₁-C₄)alquila haletos, por exemplo cloreto de benzila e fenetila brometo.

15 Compostos solúveis ambos em água e óleo de acordo com a invenção podem ser preparados usando-se tais sais.

Os sais farmacêuticos acima mencionados que são preferidos incluem acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemissuccinato, hipurato, hidrocloreto, hidrobrometo, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sódio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato e trometamina, mas isto não é pretendido para representar uma restrição.

Os sais de adição de ácido de compostos básicos da fórmula I são preparados contactando-se a forma de base livre com uma quantidade suficiente do ácido desejado, causando a formação do sal em uma maneira convencional. A base livre pode ser regenerada contactando-se a forma de sal com uma base, e isolando-se a base livre em uma maneira convencional. As formas de base livre diferem em certo ponto a partir das formas de sal correspondentes destas com relação a certas propriedades físicas, tais como solubilidade em solventes polares; para a proposta da invenção, contudo, os sais de outro modo correspondem às formas de base livres respectivas dos mesmos.

Conforme mencionado, os sais de ação de ácido farmacêutica-
mente aceitáveis dos compostos da fórmula I são formados com metais ou
aminas, tais como metais alcalinos e metais alcalino-terrosos, ou aminas
orgânicas. Metais preferidos são sódio, potássio, magnésio e cálcio. Aminas
5 orgânicas preferidas são N,N'-dibenziletlenodiamina, cloroprocaína, colina,
dietanolamina, etilenodiamina, N-metila-D-glucamina e procaína.

Os sais de adição de base de compostos ácidos de acordo
com a invenção são preparados contactando-se a forma de ácido livre com
uma quantidade suficiente da base desejada, causando a formação do sal
10 em um maneira convencional. O ácido livre pode ser regenerado contactan-
do-se a forma de sal com um ácido, e isolando-se o ácido livre em uma ma-
neira convencional. A forma de ácido livre difere em certo ponto das formas
de sal correspondentes desta com relação a certas propriedades físicas, tais
como solubilidade em solventes polares; para a proposta da invenção, con-
15 tudo, os sais de outro modo correspondem às respectivas formas de ácido
livres dos mesmos.

Se um composto de acordo com a invenção contém mais do
que um grupo que é capaz de formar sais farmacêuticamente aceitáveis do
mesmo tipo, a invenção também envolve sais múltiplos. Formas de sais múl-
20 tiplos incluem, por exemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina,
difosfato, disódio e triidrocloreto, mas isto não é pretendido para representar
uma restrição.

Com relação ao citado acima, pode ser visto que a expressão
"sal farmacêuticamente aceitável" no presente contexto é tomada para signi-
25 ficar um ingrediente ativo que compreende um composto da fórmula I na
forma de um de seus sais, em particular se esta forma de sal concede pro-
priedades farmacocinéticas aperfeiçoadas no ingrediente ativo, comparada
com a forma livre do ingrediente ativo, ou qualquer outra forma de sal a par-
tir do ingrediente ativo usado anteriormente. A forma de sal farmacêutica-
30 mente aceitável do ingrediente ativo pode também proporcionar este ingre-
diente ativo pela primeira vez com uma propriedade farmacocinética deseja-
da que não tinha anteriormente, e pode ainda ter uma influência positiva nas

farmacodinâmicas do mesmo ingrediente ativo com relação a sua eficácia terapêutica no corpo.

Os compostos da fórmula I de acordo com a invenção podem ser quirais devido a sua estrutura molecular, e podem, conseqüentemente, ocorrerem em várias formas enantioméricas. Eles, portanto, podem existir na forma racêmica, ou na forma opticamente ativa.

Desde que a atividade farmacêutica dos racematos ou estereoisômeros dos compostos de acordo com a invenção pode diferir, pode ser desejável usar os enantiômeros. Nestes casos, o produto final ou mesmo os intermediários podem ser separados em compostos enantioméricos por medidas químicas ou físicas conhecidas ao técnico no assunto, ou ainda empregados tal como na síntese.

No caso de amins racêmicas, os diastereômeros são formados a partir da mistura pela reação com um agente de resolução opticamente ativo. Exemplos de agentes de resolução adequados são ácidos opticamente ativos, tais como formas R e S de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos adequadamente N-protégidos (por exemplo N-benzoilprolina ou N-benzenosulfonilprolina), ou os vários ácidos canforsulfônicos opticamente ativos. Também vantajoso é resolução de enantiômero cromatográfica com o auxílio de agente de resolução opticamente ativo (por exemplo dinitrobenzoilfenilglicina, celulose triacetato ou outros derivados de carboidratos, ou polímeros de metacrilato quiralmente derivatizados imobilizados em sílica-gel). Eluentes adequados para esta proposta são misturas de solvente aquosas ou alcoólicas, tais como, por exemplo, hexano/isopropanol/acetonitrila, por exemplo na razão 82:15:3.

A invenção adicionalmente refere-se ao uso dos compostos e/ou sais fisiologicamente aceitáveis dos mesmos para a preparação de um medicamento (composição farmacêutica), em particular por métodos não-químicos. Eles podem ser convertidos em uma forma de dosagem adequada aqui junto com pelo menos um excipiente sólido, líquido e/ou semi-líquido, ou adjuvante e, se desejado, em combinação com um ou mais in-

gredientes ativos adicionais.

A invenção adicionalmente refere-se a medicamentos compreendendo pelo menos um composto de acordo com a invenção e/ou derivados farmacêuticamente utilizáveis, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as razões, e opcionalmente excipientes e/ou adjuvantes.

Formulações farmacêuticas podem ser administradas na forma de dosagens unitárias que compreendem uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo por dosagem unitária. Tal unidade compreende, por exemplo, 0,5 mg a 1 g, preferivelmente 1 mg a 700 mg, particularmente preferivelmente 5 mg a 100 mg de um composto de acordo com a invenção, dependendo da condição tratada, do método de administração e da idade, peso e condição do paciente, ou formulações farmacêuticas podem ser administradas na forma de dosagens unitárias que compreendem uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo por unidade de dosagem. Formulações de unidade de dosagem preferidas são aquelas que compreendem uma dose ou parte de dose diária, conforme indicado acima, ou uma fração correspondente desta de um ingrediente ativo. Adicionalmente, formulações farmacêuticas do mesmo tipo podem ser preparadas usando-se um processo que é geralmente conhecido na técnica farmacêutica.

Formulações farmacêuticas podem ser adaptadas para administração via qualquer método adequado desejado, por exemplo, por método oral (incluindo bucal ou sublingual), retal, nasal, tópico (incluindo bucal, sublingual ou transdermal), vaginal ou parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, intravenosa ou intradermal). Tais formulações podem ser preparadas usando-se todos os processos conhecidos na técnica farmacêutica por, por exemplo, combinação do ingrediente ativo com o(s) excipiente(s) ou adjuvante(s).

Formulações farmacêuticas adaptadas para administração oral podem ser administradas como unidades separadas, tais como, por exemplo, cápsulas ou comprimidos; pós ou grânulos; soluções ou suspensões em líquidos aquosos ou não-aquosos; espumas comestíveis ou alimentos em

espuma; ou emulsões líquidas de óleo em água ou emulsões líquidas de água em óleo.

Desse modo, por exemplo, no caso de administração oral na forma de um comprimido ou cápsula, o componente de ingrediente ativo
5 pode ser combinado com um excipiente inerte, oral, não-tóxico, e farmacêuticamente aceitável, tal como, por exemplo, etanol, glicerol, água e similares. Pós são preparados pela cominuição do composto a um tamanho fino adequado, e mistura dos mesmos com um excipiente farmacêutico cominuído em uma maneira similar, tal como, por exemplo, um carboidrato comestível,
10 tais como, por exemplo, amido ou manitol. Um aromatizante, preservativo, dispersante e corante podem, do mesmo modo, estar presentes.

Cápsulas são produzidas pela preparação de uma mistura de pó conforme descrito acima, e enchimento de invólucros de gelatina moldados. Deslizadores e lubrificantes, tais como, por exemplo, ácido silícico altamente dispersos, talco, estearato de magnésio, estearato de cálcio, ou polietileno glicol, na forma sólida, podem ser adicionados à mistura de pó antes da o-
15 peração de enchimento. Um desintegrante ou solubilizador, tais como, por exemplo, agar-agar, carbonato de cálcio ou carbonato de sódio, podem, do mesmo modo, serem adicionados de modo a aperfeiçoar a disponibilidade
20 do medicamento após a casula tiver sido tomada.

Em adição, se desejado ou necessário, aglutinantes adequados, lubrificantes e desintegrantes, bem como corantes, podem, do mesmo modo, serem incorporados na mistura. Aglutinantes adequados incluem amido, gelatina, açúcares naturais, tais como por exemplo, glicose ou beta-lactose,
25 adoçantes produzidos de milho, borracha natural e sintética, tais como, por exemplo, acácia, tragacanto ou alginato de sódio, carboximetilcelulose, polietileno glicol, ceras, e similares. Os lubrificantes usados nestas formas de dosagem incluem oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio, e similares. Os
30 desintegrantes incluem, sem estar restrito a estes, amido, metilcelulose, agar, bentonita, goma xantana, e similares. Os comprimidos são formulados por, por exemplo, preparação de uma mistura de pó, granulação e prensa-

gem a seco da mistura, adição de um lubrificante e um desintegrante, e prensagem da mistura total para dar comprimidos. Uma mistura de pó é preparada pela mistura do composto cominuído em uma maneira adequada com um diluente ou uma base, conforme descrito acima, e, opcionalmente, com um aglutinante, tais como, por exemplo, carboxmetilcelulose, um alginato, gelatina ou polivinilpirrolidona, um retardante de dissolução, tal como, por exemplo, parafina, um acelerador de absorção, tal como, por exemplo, um sal quaternário, e/ou um absorvente, tais como, por exemplo, bentonita, caulim ou fosfato de dicálcio. A mistura de pó pode ser granulada por umedecimento da mesma com um aglutinante, tais como, por exemplo, xarope, pasta de amido, mucilagem de acácia, ou soluções de celulose, ou materiais de polímero, e prensando-a através de uma peneira. Como uma alternativa à granulação, a mistura de pó pode ser deslocada através de uma máquina de tabletagem, dando massas informes de forma não-uniforme que são quebradas até formar grânulos. Os grânulos podem ser lubrificados pela adição de ácido esteárico, um sal de estearato, talco ou óleo mineral, de modo a prevenir grudamento aos moldes de fundição de comprimido. A mistura lubrificada é, em seguida, prensada para dar comprimidos. Os compostos de acordo com a invenção podem também serem combinados com um excipiente inerte de escoamento livre e, em seguida, prensados diretamente para dar comprimidos sem efetuar etapas de granulação ou prensagem a seco. Uma camada protetora transparente ou opaca consistindo de uma camada de vedação de goma-laca, uma camada de açúcar, ou material de polímero e uma camada de brilho de cera, podem estar presentes. Corantes podem ser adicionados a estes revestimentos de modo a serem capazes de se diferenciarem entre unidades de dosagem diferentes.

Líquidos orais, tais como, por exemplo, solução, xaropes e elixires, podem ser preparados na forma de dosagens unitárias de modo que uma dada quantidade compreende uma quantidade pré-especificada do composto. Xaropes podem ser preparados pelo dissolvimento do composto em uma solução aquosa com um aromatizante adequado, enquanto elixires são preparados usando-se um veículo alcoólico não-tóxico. Suspensões

podem ser formuladas por dispersão do composto em um veículo não-tóxico. Solubilizadores e emulsificantes, tais como, por exemplo, álcoois iso-estearil etoxilados e polioxietileno sorbitol éteres, preservativos, aditivos aromatizantes, tais como, por exemplo, óleo de hortelã-pimenta ou adoçantes naturais ou sacarina, ou outros adoçantes artificiais e similares, podem, do mesmo modo, serem adicionados.

As formulações de dosagem unitária para administração oral podem, se desejado, serem encapsuladas em microcápsulas. A formulação pode também ser preparada de tal modo que a liberação é estendida ou retardada, tal como, por exemplo, pelo revestimento ou embebedimento de material particulado em polímeros, cera e similares.

Os compostos de acordo com a invenção e sais, solvatos e derivados fisiologicamente funcionais dos mesmos, podem também serem administrados na forma de sistemas de distribuição de lipossoma, tais como, por exemplo, vesículas unilamelares pequenas, vesículas unilamelares grandes e vesículas multilamelares. Lipossomas podem ser formados de vários fosfolipídeos, tais como, por exemplo, colesterol, estearilamina ou fosfatidilcolinas.

Os compostos de acordo com a invenção e os sais, solvatos e derivados fisiologicamente funcionais dos mesmos, podem também serem distribuídos usando-se anticorpos monoclonais como transportadores individuais aos quais as moléculas do composto são acopladas. Os compostos podem também serem acoplados a polímeros solúveis como transportadores de medicamento objetivados. Tais polímeros podem envolver polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, poliidroxipropilmetacrilamidofenol, poliidroxi-etilaspartamidofenol ou polietileno óxido polilisina, substituído por radicais palmitoila. Os compostos podem adicionalmente serem acoplados a uma classe de polímeros biodegradáveis que são adequados para alcançar liberação controlada de um medicamento, por exemplo, ácido poliláctico, poli-epsilon-caprolactona, ácido poliidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetais, poliidroxipirano, policianoacrilatos e copolímeros de bloco reticulados ou anfílicos de hidrogéis.

As formulações farmacêuticas adaptadas para administração transdermal podem ser administradas como emplastos independentes para contato próximo estendido com a epiderme do recipiente. Desse modo, por exemplo, o ingrediente ativo pode ser distribuído a partir do emplastro por iontoforese, conforme descrito em termos gerais em *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Os compostos farmacêuticos para administração tópica podem ser formulados como unguentos, cremes, suspensões, loções, pós, soluções, pastas, géis, pulverizações, aerossóis ou óleos.

Para o tratamento do olho ou outro tecido externo, por exemplo, boca e pele, as formulações são preferivelmente aplicadas com unguento ou creme tópicos. No caso de formulação para dar um unguento, o ingrediente ativo pode ser empregado, ou com uma base de creme parafínica, ou uma base de creme miscível em água. Alternativamente, o ingrediente ativo pode ser formulado para dar um creme com uma base de creme de água em óleo ou uma base de creme de óleo em água.

Formulações farmacêuticas adaptadas para aplicação tópica ao olho incluem gotas no olho, em que o ingrediente ativo é dissolvido ou suspenso em um transportador adequado, em particular, um solvente aquoso.

Formulações farmacêuticas adaptadas para aplicação tópica na boca envolvem drágeas, pastilhas e líquidos para limpeza bucal.

Formulações farmacêuticas adaptadas para administração retal podem ser administradas na forma de supositórios ou enemas.

Formulações farmacêuticas adaptadas para administração nasal em que a substância transportadora é um sólido compreendem um pó grosseiro tendo um tamanho de partícula, por exemplo, na faixa de 20-500 microns, que é administrado na maneira em que rapé é tomado, isto é, por inalação rápida via as passagens nasais de um recipiente contendo o pó mantido próximo ao nariz. Formulações adequadas para administração como spray nasal ou gotas no nariz com um líquido como substância transportadora envolvem soluções de ingrediente ativo em água ou óleo.

Formulações farmacêuticas adaptadas para administração por

inalação envolvem pós finamente particulados ou misturas, que podem ser gerados por vários tipos de dispensadores pressurizados com aerossóis, nebulizadores ou insufladores.

5 Formulações farmacêuticas adaptadas para administração vaginal podem ser administradas como supositórios vaginais, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou formulações de pulverização.

10 Formulações farmacêuticas adaptadas para administração parenteral incluem soluções de injeção estéril aquosas e não-aquosas compreendendo antioxidantes, tampões, bacterioestáticos e solutos, por meio dos quais a formulação é tornada isotônica com o sangue do recipiente a ser tratado; e suspensões estéreis aquosas e não-aquosas, que podem compreender meio de suspensão e espessadores. As formulações podem ser administradas em recipientes de dose simples ou de dose múltipla, por exemplo ampolas vedadas e frascos, e armazenadas em estado congelado-seco (liofilizada), de modo que somente a adição do líquido transportador estéril, por exemplo água para proposta de injeção, imediatamente antes de uso, é necessária.

15 Soluções de injeção e suspensões preparadas de acordo com a receita podem ser preparadas de pós estéreis, grânulos e comprimidos.

20 Isto sem dizer que, em adição aos constituintes particularmente acima mencionados, as formulações podem também compreender outros agentes usuais na técnica com relação ao tipo particular de formulação; desse modo, por exemplo, formulações que são adequadas para administração oral podem compreender aromatizantes.

25 Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção depende de um número de fatores, incluindo, por exemplo, a idade e peso do ser humano ou animal, a condição precisa que requer tratamento, e sua severidade, a natureza da formulação, e o método de administração, e é ultimamente determinada por tratamento médico ou veterinário. Contudo, uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a invenção para o tratamento é geralmente na faixa de 0,1 a 100 mg/kg de peso corpóreo do recipiente (mamífero) por dia e, particularmente, tipica-

30

mente na faixa de 1 a 10 mg/kg de peso corpóreo por dia. Desse modo, a quantidade atual por dia para um mamífero adulto pesando 70 kg é usualmente entre 70 e 700 mg, onde esta quantidade pode ser administrada como uma dose individual por dia, ou mais usualmente em uma série de partes de dose (tais como, por exemplo, duas, três, quatro, cinco ou seis) por dia, de modo que a dose diária total é a mesma. Uma quantidade eficaz de um sal ou solvato, ou de um derivado fisiologicamente funcional dos mesmos, pode ser determinada como a fração da quantidade eficaz do composto de acordo com a invenção *per se*. Pode ser assumido que doses similares são adequadas para o tratamento de outras condições acima mencionadas.

A invenção adicionalmente refere-se a medicamentos compreendendo pelo menos um composto de acordo com a invenção e/ou derivados farmacologicamente utilizáveis, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as razões, e pelo menos um ingrediente ativo de medicamento adicional.

A invenção também refere-se a um conjunto (kit) consistindo em acondicionamentos separados de

(a) uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a invenção e/ou derivados farmacologicamente utilizáveis, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as razões,

e

(b) uma quantidade eficaz de um ingrediente ativo de medicamento adicional.

O conjunto compreende recipientes adequados, tais como caixas, garrafas individuais, sacos e ampolas. O conjunto pode, por exemplo, compreender ampolas separadas, cada uma contendo uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a invenção e/ou derivados farmacologicamente utilizáveis, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as razões,

e uma quantidade eficaz de um ingrediente ativo de medicamento adicional na forma dissolvida ou liofilizada.

Uso

Os presentes compostos são adequados como ingredientes ativos farmacêuticos para mamíferos, em particular para seres humanos, no tratamento de doenças induzidas por SGK.

5 A invenção, desse modo, refere-se ao uso de compostos de acordo com a reivindicação 1, e derivados farmacêuticamente utilizáveis, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as razões, para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças em que a inibição, regulação e/ou modulação de transdução de
10 sinal de quinase desempenha um papel.

Preferência é dada aqui a SGK.

Preferência é dada ao uso de compostos de acordo com a reivindicação 1, e derivados farmacêuticamente utilizáveis, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as razões,
15 para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças que são influenciadas pela inibição de SGKs pelos compostos de acordo com a reivindicação 1.

A presente invenção envolve o uso dos compostos de acordo com a reivindicação 1 de acordo com a invenção e/ou sais fisiologicamente
20 aceitáveis e solvatos dos mesmos para a preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de diabetes (por exemplo, diabetes mellitus, nefropatia diabética, neuropatia diabética, angiopatia diabética e microangiopatia), obesidade, síndrome metabólica (dislipidemia), hipertonia sistêmica ou pulmonar, doenças cardiovasculares (por exemplo, fibroses cardíacas
25 após infarto miocárdial, hipertrofia cardíaca e insuficiência cardíaca, arteriosclerose) e doenças de rim (por exemplo, glomerulosclerose, nefrosclerose, nefrite, nefropatia, distúrbio de excreção de eletrólito), geralmente em fibroses e processos inflamatórios de qualquer tipo (por exemplo, cirrose hepática, fibrose pulmonar, pancreatite de fibrose, reumatismo e artrose,
30 doença de Crohn, bronquite crônica, fibrose de radiação, esclerodermatite, fibrose cística, escoriações, mal de Alzheimer).

Os compostos de acordo com a invenção podem também inibir

o crescimento de câncer, células tumorais e metástase de tumor, e são, portanto, adequados para terapia de tumor.

Os compostos de acordo com a invenção são adicionalmente usados para o tratamento of coagulopatias, tais como, por exemplo, disfibri-
5 nogenemia, hipoproconvertinemia, hemofilia B, defeito de Stuart-Prower, deficiência de complexo de protrombina, coagulopatia de consumo, hiperfibrinolise, imunocoagulopatia ou coagulopatias complexas, e também na excitabilidade neuronal, por exemplo, epilepsia. Os compostos de acordo com a invenção podem também ser empregados terapeuticamente no tratamento
10 de glaucoma, ou uma catarata. Os compostos de acordo com a invenção são adicionalmente usados no tratamento de infecções bacteriais e na terapia de antiinfecção. Os compostos de acordo com a invenção podem também ser empregados terapeuticamente para aumentar a capacidade de aprendizagem e atenção.

15 Preferência é dada ao uso de compostos de acordo com a reivindicação 1, e derivados farmacologicamente utilizáveis, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as razões, para a preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de diabetes, obesidade, síndrome metabólica (dislipidemia), hipertonia sistêmica ou pulmonar, doenças cardiovasculares e doenças de rim, geralmente
20 em fibroses e processos inflamatórios de qualquer tipo, câncer, células tumorais, metástase de tumor, coagulopatias, excitabilidade neuronal, glaucoma, catarata, infecções bacteriais, e na terapia de antiinfecção, para aumentar a capacidade de aprendizagem e atenção, e para o tratamento e
25 profilaxia do envelhecimento celular e tensão.

Diabetes é preferivelmente diabetes mellitus, nefropatia diabética, neuropatia diabética, angiopatia diabética e microangiopatia.

Doenças cardiovasculares são preferivelmente fibroses cardíacas após infarto miocárdial, hipertrofia cardíaca, insuficiência cardíaca e arteriosclerose.
30

Doenças de rim são preferivelmente glomerulosclerose, nefrosclerose, nefrite, nefropatia e distúrbio de excreção de eletrólito.

Fibroses e processos inflamatórios são preferivelmente cirrose hepática, fibrose pulmonar, pancreatite de fibrose, reumatismo e artrose, doença de Crohn, bronquite crônica, fibrose de radiação, esclerodermatite, fibrose cística, escoriações, mal de Alzheimer.

5 Ensaio

Os compostos de acordo com a invenção descritos nos Exemplos foram testados nos ensaios descritos abaixo, e foram verificados terem atividade inibitória de quinase. Ensaio adicional são conhecidos a partir da literatura, e podem facilmente ser realizados por um técnico no assunto. (vide, por exemplo, Dhanabal et al., *Câncer Res.* 59:189-197; Xin et al., *J. Biol. Chem.* 274:9116-9121; Sheu et al., *Anticâncer Res.* 18:4435-4441; Ausprunk et al., *Dev. Biol.* 38:237-248; Gimbrone et al., *J. Natl. Câncer Inst.* 52:413-427; Nicosia et al., *In Vitro* 18:538-549).

15 A inibição de proteína quinase SGK1 pode ser determinada no método de ligação de filtro.

Acima e abaixo, todas as temperaturas são indicadas em °C. Nos Exemplos seguintes, "operação convencional" significa: se necessário, água é adicionada, o pH é ajustado, se necessário, a valores entre 2 e 10, dependendo da constituição do produto final, a mistura é extraída com acetato de etila ou diclorometano, as fases são separadas, a fase orgânica é secada sobre sulfato de sódio e evaporada, e o produto é purificado por cromatografia em sílica-gel e/ou por cristalização. Os valores Rf em sílica-gel; eluente: acetato de etila/metanol 9:1.

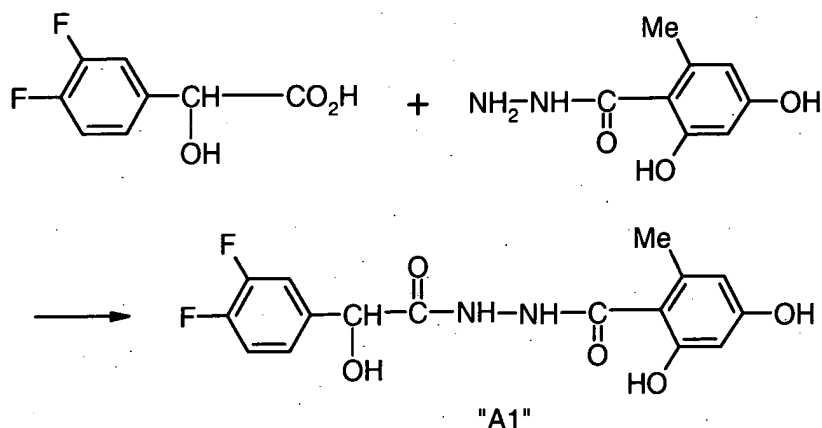
25 Espectrometria de massa (MS): EI (ionização de impacto de elétron) M⁺

FAB (bombardeio rápido de átomo) (M+H)⁺

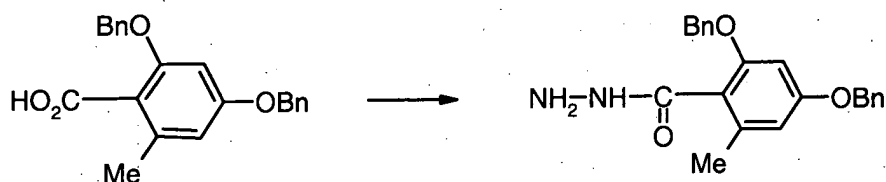
ESI (ionização de eletropulverização) (M+H)⁺ (a menos que de outro modo indicado)

Exemplo 1

30 Uma preparação de N'-[2-(3,4-difluorofenila)-2-hidroxiacetil]-2,4-diidróxi-6-metilbenzoidrazida ("A1") é realizada analogamente ao seguinte esquema:



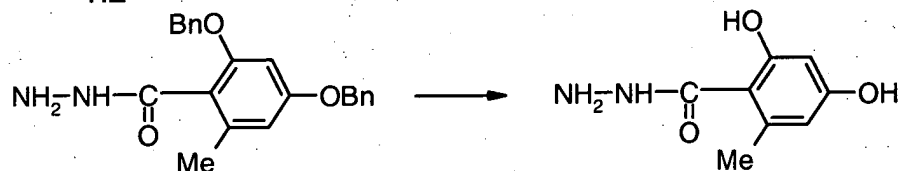
1.1



$\text{N}_2\text{H}_5\text{OH}$ é monoacilado usando-se 2,4-dibenzilóxi-6-metila ácido benzóico. Rendimento: 2,4-dibenzilóxi-6-metilbenzoidrazida (63%); p.f. 136-137°.

5

1.2

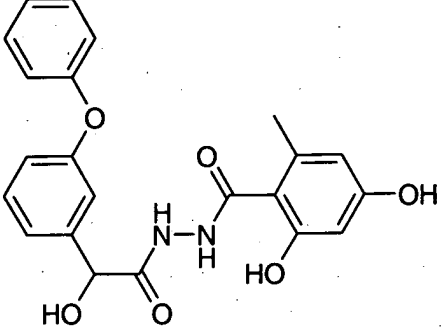
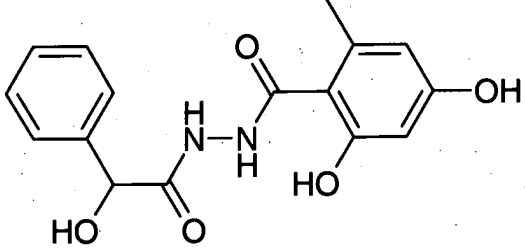
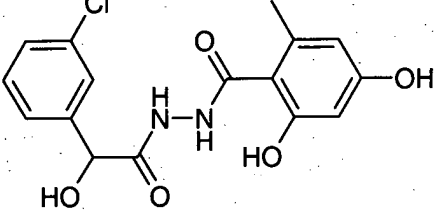
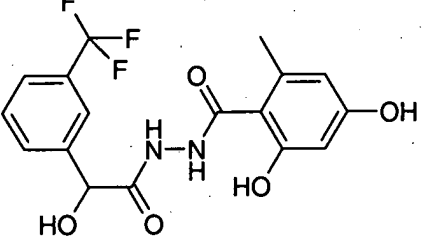


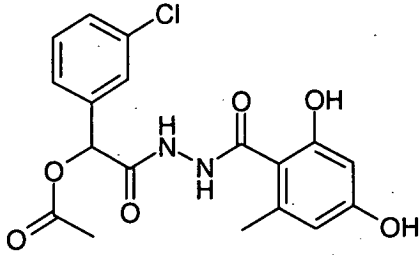
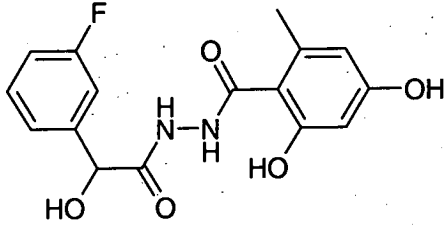
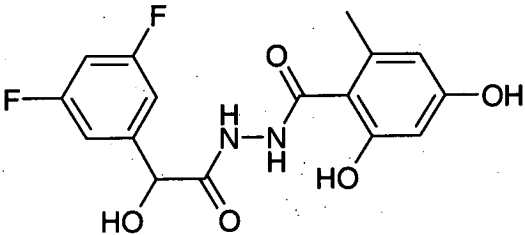
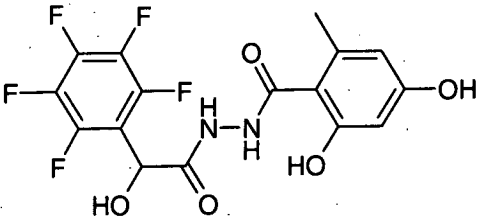
2,4-Dibenzilóxi-6-metilbenzoidrazida é hidrogenada. Rendimen-
to: 2,4-diidroxi-6-metilbenzoidrazida (89%); p.f. 226° (decomposição).

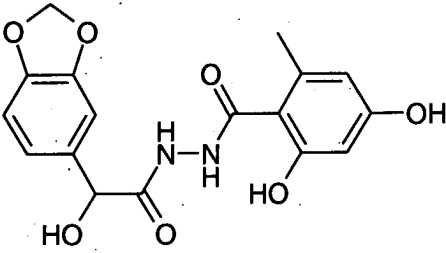
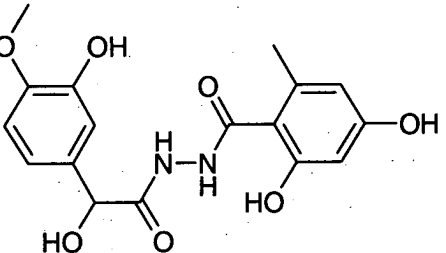
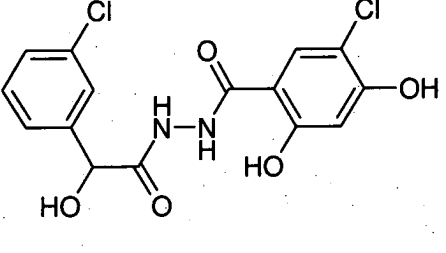
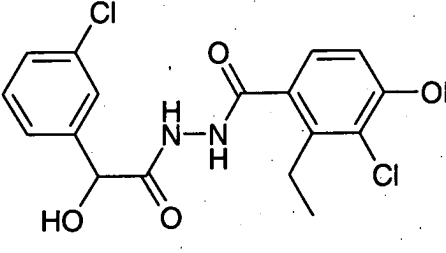
10 1,3 2,82 mg de 3,4-difluor ácido mandélico, 410 mg de 2,4-diidroxi-6-metilbenzoidrazida, 431 mg de 1-etila-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (WSCD) e 164 mg de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) são agita-
das em 1,5 ml de DMF por 3 horas. A mistura é submetida a operação con-
vencional e cromatografada em sílica-gel. As frações uniformes são combi-
nadas, evaporadas e recristalizadas de EtOAc/éter de petróleo. Rendimento
250 mg de "A1" (46%), p.f. 220°C.

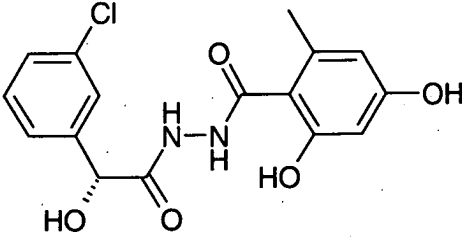
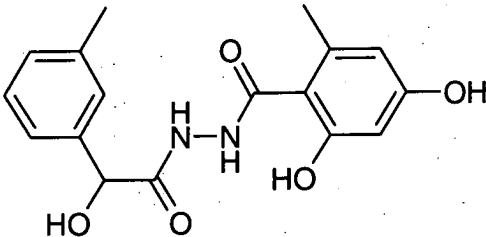
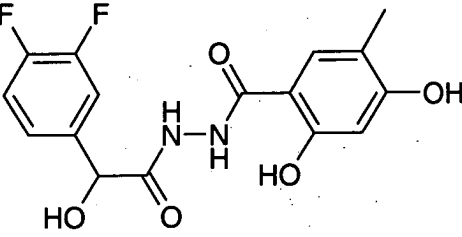
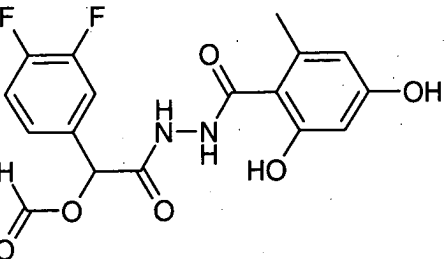
15

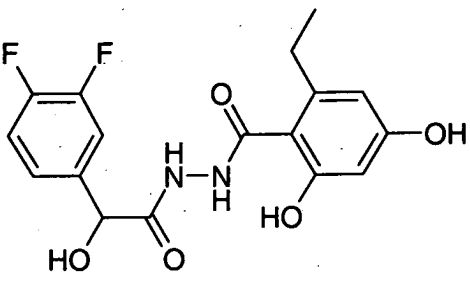
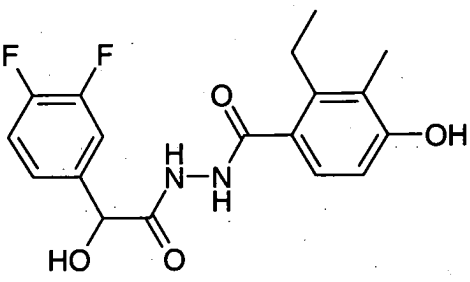
Os seguintes compostos são obtidos analogamente:

Nº	Nome da Fórmula Estrutural	p.f. [°C]
"A2"	 <p data-bbox="416 786 1118 880"><i>N'</i>-[2-hidróxi-2-(3-fenoxifenil)acetil]-2,4-diidróxi-6-metilbenzoidrazida</p>	177-178
"A3"	 <p data-bbox="416 1196 1007 1290"><i>N'</i>-(2-hidróxi-2-fenilacetila)-2,4-diidróxi-6-metilbenzoidrazida</p>	188-189
"A4"	 <p data-bbox="416 1570 1102 1664"><i>N'</i>-[2-hidróxi-2-(3-clorofenil)acetil]-2,4-diidróxi-6-metilbenzoidrazida</p>	215
"A5"	 <p data-bbox="416 1973 1086 2063"><i>N'</i>-[2-hidróxi-2-(3-trifluorometilafenil)acetil]-2,4-diidróxi-6-metilbenzoidrazida</p>	226

"A6"	 <p><i>N'</i>-[2-acetóxi-2-(3-clorofenil)acetil]-2,4-diidroxi-6-metilbenzoidrazida</p>	98-100
"A7"	 <p><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3-fluorofenil)acetil]-2,4-diidroxi-6-metilbenzoidrazida</p>	215-216
"A8"	 <p><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3,5-difluorofenil)acetil]-2,4-diidroxi-6-metilbenzoidrazida</p>	215-217
"A9"	 <p><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)acetil]-2,4-diidroxi-6-metilbenzoidrazida</p>	224-225

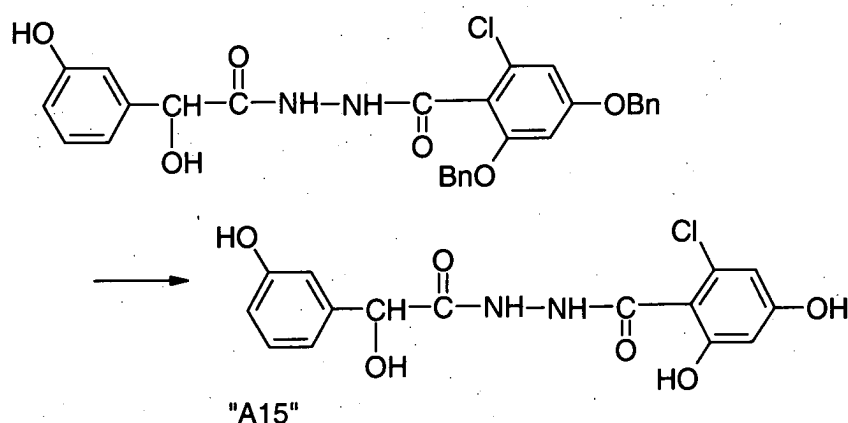
"A10"	 <p><i>N'</i>-(2-benzo-1,3-dioxol-5-il-2-hidroxiacetil)-2,4-diidróxi-6-metilbenzoidrazida</p>	215-216
"A11"	 <p><i>N'</i>-[2-hidróxi-2-(3-hidróxi-4-metoxifenil)acetil]-2,4-diidróxi-6-metilbenzoidrazida</p>	126-128
"A12"	 <p><i>N'</i>-[2-hidróxi-2-(3-clorofenil)acetil]-2,4-diidróxi-5-clorobenzoidrazida</p>	221-222
"A13"	 <p><i>N'</i>-[2-hidróxi-2-(3-clorofenil)acetil]-3-cloro-2-etil-4-hidroxibenzoidrazida</p>	164-165

"A14"	 <p><i>N'</i>-[(<i>R</i>)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxiacetil]-2,4-diidroxi-6-metilbenzoidrazida</p>	234-235
"A19"	 <p><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3-metilafenil)acetil]-2,4-diidroxi-6-metilbenzoidrazida</p>	222-223
"A20"	 <p><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3,4-difluorofenil)acetil]-2,4-diidroxi-5-metilbenzoidrazida</p>	202-203
"A21"	 <p><i>N'</i>-[2-formilóxi-2-(3,4-difluorofenil)acetil]-2,4-diidroxi-6-metilbenzoidrazida</p>	92-93 (decomposi- ção)

"A22"	 <p><i>N'</i>-[2-hidróxi-2-(3,4-difluorofenil)acetil]-2,4-diidróxi-6-etilabenzoidrazida</p>	189-191
"A23"	 <p><i>N'</i>-[2-hidróxi-2-(3,4-difluorofenil)acetil]-4-hidróxi-2-etila-3-metilbenzoidrazida</p>	191

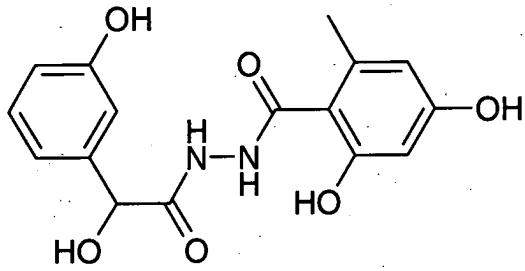
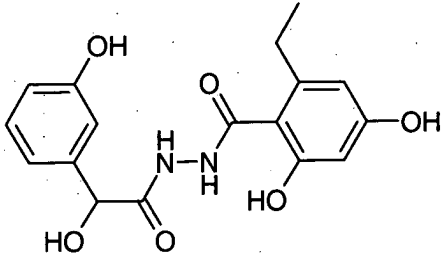
Exemplo 2

Preparação de *N'*-[2-hidróxi-2-(3-hidroxifenil)acetil]-2-cloro-4,6-diidroxibenzoidrazida ("A15")



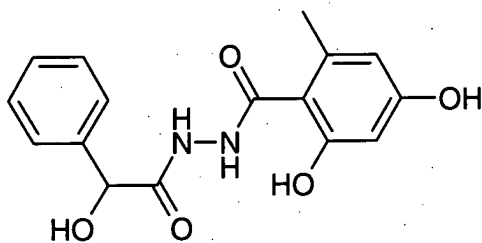
- 5 720 mg de *N'*-[2-hidróxi-2-(3-hidroxifenil)acetil]-2-cloro-4,6-dibenziloxibenzoidrazida em 20 ml de THF + 0,2 ml de 32% de HCl são hidrogenados com a quantidade calculada de H₂ usando-se 360 mg de Pd/C. A solução de hidrogenação é evaporada e cromatografada em sílica-gel. As frações uniformes são combinadas, evaporadas e recristalizadas de EtOAc.
- 10 Rendimento 310 mg (65%) de "A15", p.f. 230-231°.

Os seguintes compostos são obtidos analogamente:

Nº	Fórmula Estrutural	p.f. [°C]
"A16"	 <p><i>N'</i>-[2-hidróxi-2-(3-hidroxifenil)acetil]-2-metil-4,6-diidroxibenzoidrazida</p>	214-215
"A17"	 <p><i>N'</i>-[2-hidróxi-2-(3-hidroxifenil)acetil]-2-etil-4,6-diidroxibenzoidrazida</p>	233-234

Exemplo 3

Preparação de *N'*-(2-hidróxi-2-fenilacetil)-2-metila-4,6-diidroxibenzoidrazida ("A18")



"A18"

5

1,6 G de 2,4-diidróxi-6-metil ácido benzóico são re-escoados com 4 ml de SOCl_2 até que uma solução clara se forma. O SOCl_2 é separado, subseqüentemente evaporado a secagem de um adicional de 2 x com CH_2Cl_2 . O cloreto ácido é em seguida dissolvido em 3 ml de DMF, e 1,14 g de hidrazida mandélica são adicionados. Após a mistura ter sido agitada à

temperatura ambiente por duas horas, é adicionada à H₂O, extraída com EtOAc, secada e evaporada a um volume pequeno. Rendimento 1.49 g (50%) de "A18", p.f. 188-189°.

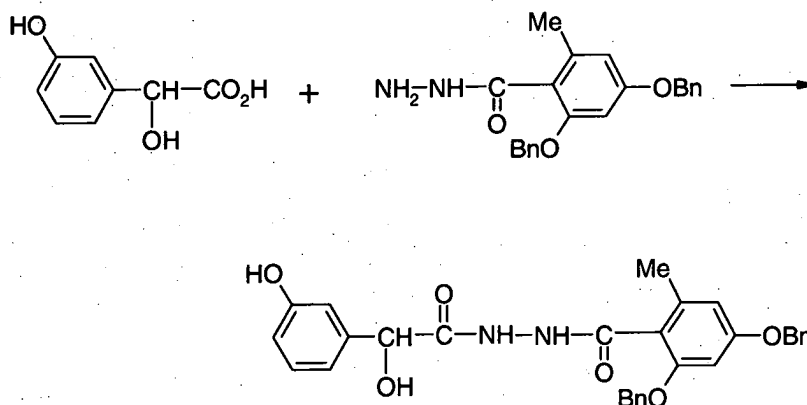
Preparação alternativa (Exemplo 4):

- 5 1,82 g de 2,4-diidróxi-6-metilbenzoidrazida são dissolvidos em 10 ml de DMF. 1,71 g de cloreto de mandeloil são vagarosamente adicionados. Após a mistura ter sido agitada à temperatura ambiente por 2 horas, é adicionada à H₂O, extraída com EtOAc, secada e evaporada a um volume pequeno. Rendimento 2,16 g (68%) de "A18", p.f. 188-189°.

10 Síntese de precursores

Exemplo 5

N-[2-hidróxi-2-(3-hidroxifenil)acetil]-2,4-dibenzilóxi-6-metilbenzoidrazida

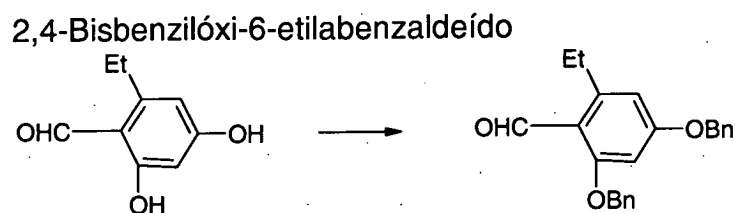


- 15 A substância é preparada analogamente ao Exemplo 1 de 2,4-dibenzilóxi-6-metilbenzoidrazida e 3-hidróxi ácido mandélico em um Rendimento de 47%, p.f. 181-182° (de Me₂COH/Et₂O).

Os seguintes compostos são obtidos analogamente:

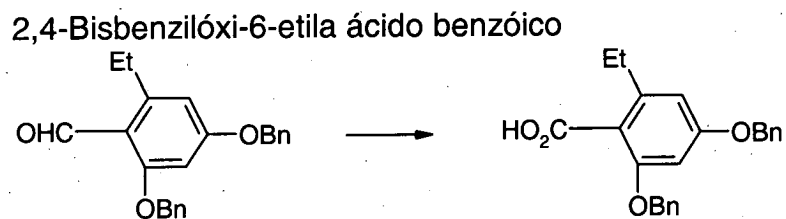
- 20 e *N*-[2-hidróxi-2-(3-hidroxifenil)acetil]-2-cloro-4,6-dibenziloxibenzoidrazida, p.f. 160-162° (de Me₂COH/Et₂O), 61% Rendimento

N-[2-hidróxi-2-(3-hidroxifenil)acetil]-2,4-dibenzilóxi-6-etilbenzoidrazida, p.f. 205-206° (de Me₂COH/Et₂O), 90% Rendimento.

Exemplo 6

- 5 1,9 g de diidróxi-6-etilbenzaldeído, 3,48 ml de cloreto de benzi-
 la e 4,7 g de K_2CO_3 são agitados em 5,2 ml de DMF a 90° por duas horas.
 A batelada é diluída com EtOAc e lavada com água. A fase orgânica é se-
 cada usando-se Na_2SO_4 , evaporada e cromatografada em sílica-gel. As fra-
 ções uniformes são combinadas e evaporadas. O resíduo oleoso solidifica
 10 em posição após uns poucos dias. O tratamento com éter/éter de petróleo
 1:1 deu 3,5 g (88%) de 2,4-bisbenzilóxi-6-etilbenzaldeído, que descolore no
 ar.

- 3-Cloro-2-etila-4-hidróxi ácido benzóico é benzilatado analogamente:
 3-cloro-2-etila-4-benzilóxi ácido benzóico é obtido em um Rendimen-
 15 to de 78%, p.f. 208-210°.

Exemplo 7

- 3,3 g de 2,4-bisbenzilóxi-6-etilbenzaldeído são dissolvidos em
 20 63 ml de DMSO. Uma solução de 7,9 g de $NaClO_2$ e 7,9 g de $NaHCO_3$ em
 32 ml de água é adicionada vagorosamente com resfriamento com gelo, du-
 rante o qual a temperatura não excedeu $40^\circ C$. A mistura é agitada por mais
 2 horas, antes de ser diluída com água adicional e extraída 2x com EtOAc.
 As fases orgânicas combinadas são lavadas com água, secadas usando-se
 25 Na_2SO_4 , evaporadas, cromatografadas em sílica-gel, e cristalizadas de
 Me_2COH :

Rendimento 2,21 g (64%) de 2,4-bisbenzilóxi-6-etilaácido ben-
 zóico, p.f. 126-127°.

Os seguintes são preparados analogamente:

2,4-bisbenzilóxi-6-cloro ácido benzóico, p.f. 135-136° (35%) e 3-cloro-2-etila-4-hidróxi ácido benzóico de 3-cloro-2-etila-4-hidroxibenzaldeído: Rendimento 51%, p.f. 138-139°.

5 Exemplo 8

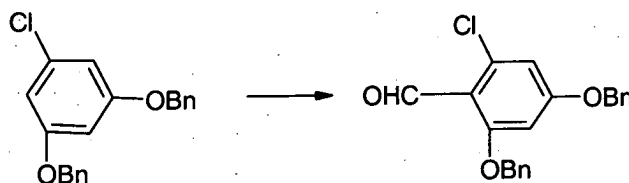
2,4-Dibenzilóxi-6-etilabenzoidrazida

A substância é preparada pelo método indicado no Exemplo 1 de 2,4-bisbenzilóxi-6-etila ácido benzóico e hidrazinium hidróxido: Rendimento 75%, p.f. 140-141°.

10 Um procedimento de preparação análogo também deu 2,4-dibenzilóxi-6-clorobenzoidrazida: Rendimento 61%, p.f. 166-167°, e 4-benzilóxi-3-cloro-2-etilabenzoidrazida: Rendimento 85%, p.f. 182-184°.

Exemplo 9

2,4-Bisbenzilóxi-6-clorobenzaldeído



15 12 G de cloro-3,5-dibenziloxibenzeno são dissolvidos em 40 ml de DMF. 12 ml de POCl_3 são vagorosamente adicionados gota a gota a 5-10°. A mistura é permitida reagir adicionalmente por 90 minutos a temperatura ambiente, em seguida toda a noite a 80°C. A solução é evaporada em um Rotavapor, em seguida adicionada a 200 ml de gelo-água. A mistura é
20 extraída 3x com EtOAc, lavada com água, secada e evaporada. Cromatografia de sílica-gel deu 8,2 g (63%) de 2,4-bisbenzilóxi-6-clorobenzaldeído, que cristaliza de $(\text{Me}_2\text{C})_2\text{O}$, p.f. 85-86°.

Exemplo 10

Acetoxi(3-clorofenila)ácido acético

25 1 g de racêmico 3-cloroácido mandélico é misturado com 2 ml de cloreto de acetila. Uma solução clara se forma, que, após 2 horas, é evaporada em um Rotavapor e cristalizada usando-se $(\text{Me}_2\text{C})_2\text{O}$ /éter de petróleo. Rendimento 670 mg (55%), p.f. 118°.

Exemplo 11

3-Cloro-2-etila-4-hidroxibenzoidrazida

O composto é preparado por hidrogenação de 300 mg de 3-cloro-2-etila-4-benziloxibenzoidrazida em 10 ml de MeOH e 145 µl de 32% HCl em Pd/Cu. Rendimento 165 mg (78%), 233-235° (EtOAc/MeCN).

O seguinte é preparado analogamente: 5-cloro-2,4-dihidroxibenzoidrazida, Rendimento 84%, p.f. 260°.

Exemplo 12

3-Cloro-2-etila-4-hidroxibenzaldeído



3,4 G de *N*-clorossuccinimida em 40 ml de CHCl_3 são adicionados gota a gota sobre um período de 45 minutos a 4 g de 2-etila-4-hidroxibenzaldeído, dissolvidos em 80 ml de CHCl_3 e 1,5 ml de HCl concentrado. A mistura é agitada por outra uma hora, lavada com água, secada e evaporada.

A cromatografia de sílica-gel deu 1 g (20%) de 3-cloro-2-etila-4-hidroxibenzaldeído (p.f. 85°, substância polar em sílica-gel com éter/éter de petróleo 1:1) em adição a 5-cloro-2-etila-4-hidroxibenzaldeído (p.f. 83°, polaridade moderada) e 3,5-dicloro-2-etila-4-hidroxibenzaldeído (p.f. 117-118°, não-polar).

Os seguintes Exemplos se relacionam a composições farmacêuticas:

Exemplo A: Frascos de injeção

Uma solução de 100 g de um ingrediente ativo de acordo com a invenção e 5 g de dissódio hidrogenofosfato em 3 l de água bidestilada é ajustada a pH 6.5 usando-se ácido clorídrico 2 N, estéril filtrada, transferida em frascos de injeção, liofilizados sob condições estéreis e vedados sob condições estéreis. Cada frasco de injeção contém 5 mg de ingrediente ativo.

Exemplo B: Supositórios

Uma mistura de 20 g de um ingrediente ativo de acordo com a invenção com 100 g de soja lecitin e 1400 g de manteiga de cacau é derretida, derramada em moldes e permitida resfriar. Cada supositório contém 20 mg de ingrediente ativo.

Exemplo C: Solução

Uma solução é preparada de 1 g de um ingrediente ativo de acordo com a invenção, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ e 0,1 g de cloreto de benzalcônio em 940 ml de água bidestilada. O pH é ajustado para 6,8, e a solução é produzida para 1 l e esterilizada por irradiação. Esta solução pode ser usada na forma de gotas no olho.

Exemplo D: Unguento

500 Mg de um ingrediente ativo de acordo com a invenção são misturados com 99,5 g de Vaselina sob condições assépticas.

Exemplo E: Comprimidos

Uma mistura de 1 kg de ingrediente ativo, 4 kg de lactose, 1,2 kg de amido de batata, 0,2 kg de talco e 0,1 kg de estearato de magnésio é prensada para dar comprimidos em uma maneira convencional de tal modo que cada comprimido contém 10 mg de ingrediente ativo.

Exemplo F: Drágeas

Comprimidos são prensados analogamente ao Exemplo E e subseqüentemente revestidos em uma maneira convencional com um revestimento de sacarose, amido de batata, talco, tragacanto e corante.

Exemplo G: Cápsulas

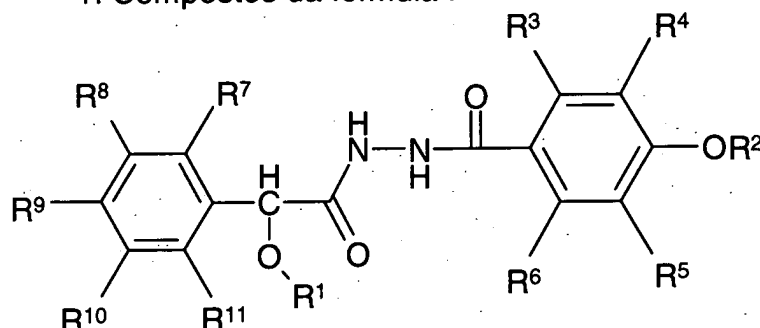
2 kg de ingrediente ativo são introduzidos em cápsulas de gelatina duras em uma maneira convencional de tal modo que cápsula contém 20 mg do ingrediente ativo.

Exemplo H: Ampolas

Uma solução de 1 kg de um ingrediente ativo de acordo com a invenção em 60 l de água bidestilada é filtrada estéril, transferida em ampolas, liofilizada sob condições estéreis e vedada sob condições estéreis. Cada ampola contém 10 mg de ingrediente ativo.

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos da fórmula I



em que

5 R^1, R^2 cada, independentemente um do outro, denotam H, CHO ou acetila,

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7,$

10 R^8, R^9, R^{10}, R^{11} cada, independentemente um do outro, denotam H, A, OSO_2A , Hal, NO_2 , OR^{12} , $N(R^{12})_2$, CN, O-COA, $-[C(R^{12})_2]_nCOOR^{12}$, $O-[C(R^{12})_2]_oCOOR^{12}$, SO_3H , $-[C(R^{12})_2]_nAr$, $-CO-Ar$, $O-[C(R^{12})_2]_nAr$, $-[C(R^{12})_2]_nHet$, $-[C(R^{12})_2]_nC\equiv CH$, $O-[C(R^{12})_2]_nC\equiv CH$, $-[C(R^{12})_2]_nCON(R^{12})_2$, $-[C(R^{12})_2]_nCONR^{12}N(R^{12})_2$, $O-[C(R^{12})_2]_nCON(R^{12})_2$, $O-[C(R^{12})_2]_oCONR^{12}N(R^{12})_2$, $NR^{12}COA$, $NR^{12}CON(R^{12})_2$, $NR^{12}SO_2A$, $N(SO_2A)_2$, COR^{12} , $S(O)_mAr$, SO_2NR^{12} ou $S(O)_mA$,

15 R^3 e R^4 também juntos denotam $CH=CH-CH=CH$,

R^3 e R^4, R^7 e R^8

ou R^8 e R^9 também juntos denotam alquilenos tendo 3, 4 ou 5 átomos de C,

20 em que um ou dois grupos CH_2 podem ser substituídos por oxigênio,

A denota alquila não-ramificada ou ramificada tendo 1-6 átomos de C, em que 1-7 átomos de H podem ser substituídos por F, ou alquila cíclica tendo 3-7 átomos de C, Ar denota fenila, naftila ou bifenila, cada uma da qual é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por
 25 Hal, A, OR^{12} , $N(R^{12})_2$, NO_2 , CN, fenila, $CON(R^{12})_2$, $NR^{12}COA$, $NR^{12}CON(R^{12})_2$, $NR^{12}SO_2A$, COR^{12} , $SO_2N(R^{12})_2$, $S(O)_mA$, $-[C(R^{12})_2]_n-COOR^{12}$

e/ou $-O[C(R^{12})_2]_o-COOR^{12}$,

Hetdenota heterociclo mono- ou bicíclico saturado, insaturado ou aromático tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, que pode ser mono-, di- ou trissubstituído por Hal, A, OR^{12} , $N(R^{12})_2$, NO_2 , CN, $COOR^{12}$, $CON(R^{12})_2$, $NR^{12}COA$, $NR^{12}SO_2A$, COR^{12} , SO_2NR^{12} , $S(O)_mA$, $=S$, $=NR^{12}$ e/ou $=O$ (carbonyla oxigênio),

5
10
10
10
10

R^{12} denota H ou A,
Hal denota F, Cl, Br ou I,
m denota 0, 1 ou 2,
n denota 0, 1, 2 ou 3,
o denota 1, 2 ou 3,

e derivados farmacêuticamente utilizáveis, sais, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as razões.

15 2. Compostos, de acordo com a reivindicação 1, em que

R^1 denota H ou CHO,
 R^2 denota H,

e derivados farmacêuticamente utilizáveis, sais, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as razões.

20 3. Compostos, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7,$

R^8, R^9, R^{10}, R^{11} cada, independentemente um do outro, denotam H, A, Hal, OR^{12} ou $O-[C(R^{12})_2]_nAr$,

25 e derivados farmacêuticamente utilizáveis, sais, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as razões.

4. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 3, em que

R^6 denota OH,

30 e derivados farmacêuticamente utilizáveis, sais, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as razões.

5. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações, 1 a 4 em que

R^3 denota H, A ou Hal,

e derivados farmacêuticamente utilizáveis, sais, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as razões.

6. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 5, em que

R^8 denota OH, A, fenóxi ou Hal,

e derivados farmacêuticamente utilizáveis, sais, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as razões.

7. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações, 1 a 6, em que

$R^4, R^5, R^7, R^9, R^{10}, R^{11}$ denotam H ou A,

e derivados farmacêuticamente utilizáveis, sais, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as razões.

8. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 7, em que

R^7, R^{10}, R^{11} cada, independentemente um do outro, denotam H ou Hal,

e derivados farmacêuticamente utilizáveis, sais, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as razões.

9. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 8, em que

Ar denota fenila que é não-substituída ou mono-, di- ou tris-substituída por Hal e/ou A,

e derivados farmacêuticamente utilizáveis, sais, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as razões.

10. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 9, em que

Ar denota fenila,

e derivados farmacologicamente utilizáveis, sais, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as razões.

11. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 10, em que

Het denota um heterociclo monocíclico saturado, insaturado ou aromático tendo 1 a 2 átomos de N e/ou O, que pode ser não-substituído ou mono-, di- ou trissubstituído por A, Hal, OH e/ou OA,

e derivados farmacologicamente utilizáveis, sais, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as razões.

12. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 11, em que

Het denota um heterociclo monocíclico saturado tendo 1 a 2 átomos de N e/ou O, que pode ser não-substituído ou mono- ou dissubstituído por A,

e derivados farmacologicamente utilizáveis, sais, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as razões.

13. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 12, em que

Het denota furila, tienila, pirrolila, imidazolila, piridila, pirimidinila, pirazolila, tiazolila, indolila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila ou piperazinila, cada uma da qual é não-substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por A, Hal, OH e/ou OA,

e derivados farmacologicamente utilizáveis, sais, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as razões.

14. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações

1 a 13, em que

R^1 denota H ou CHO,

R^2 denota H,

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7,$

5 R^8, R^9, R^{10}, R^{11} cada, independentemente um do outro, denotam H, A, Hal, OR^{12} ou $O-[C(R^{12})_2]_nAr$,

e derivados farmacêuticamente utilizáveis, sais, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as razões.

10 15. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações

1 a 14, em que

R^1 denota H ou CHO,

R^2 denota H,

R^3 denota H, A ou Hal,

15 $R^4, R^5, R^7, R^9, R^{10}, R^{11}$ denotam H ou A,

R^6 denota OH,

R^8 denota OH, A, fenóxi ou Hal,

20 e derivados farmacêuticamente utilizáveis, sais, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as razões.

16. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações

1 a 15, em que

R^1 denota H ou CHO,

R^2 denota H,

25 R^3 denota H, A ou Hal,

$R^4, R^5, R^7, R^9, R^{10}, R^{11}$ denotam H, A ou Hal,

R^8 e R^9 também juntos denotam metilenodióxi,

R^6 denota OH,

R^8 denota OH, A, fenóxi ou Hal,

30 e derivados farmacêuticamente utilizáveis, sais, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as razões.

17. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 16, em que

R^1 denota H, CHO ou acetila,

R^2 denota H,

5 R^3 denota H, A ou Hal,

$R^4, R^5, R^7,$

R^{10}, R^{11} cada, independentemente um do outro, denotam H, A ou Hal,

R^6 denota OH,

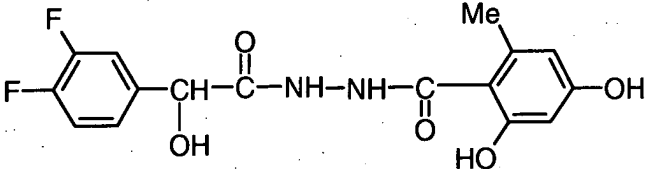
10 R^8 denota OH, A, fenóxi ou Hal,

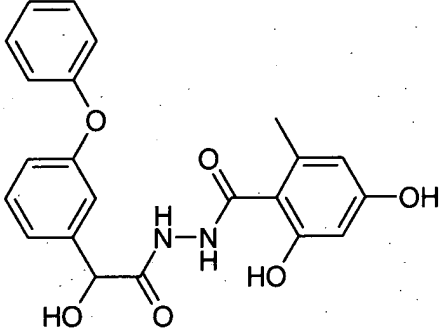
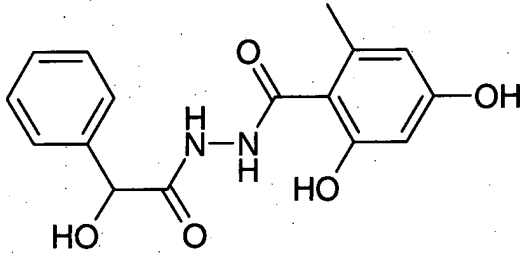
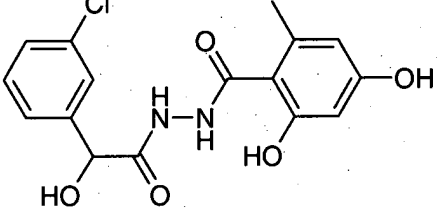
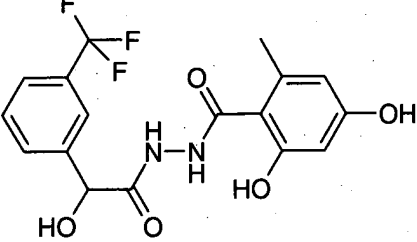
R^9 denota H, Hal ou OA,

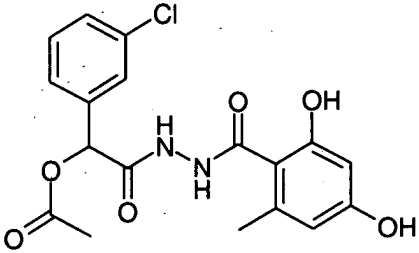
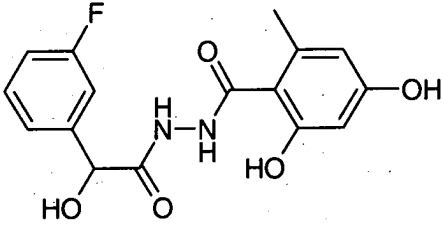
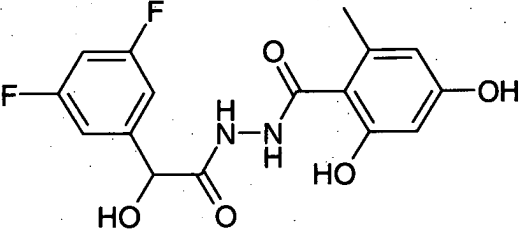
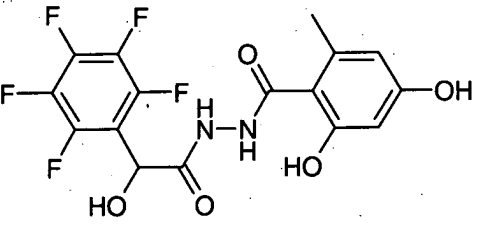
R^8 e R^9 também juntos denotam metilenodióxi,

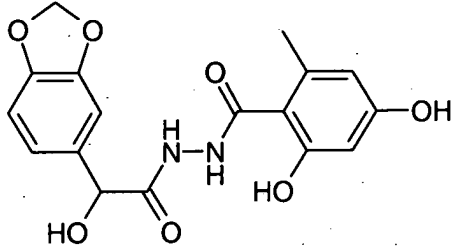
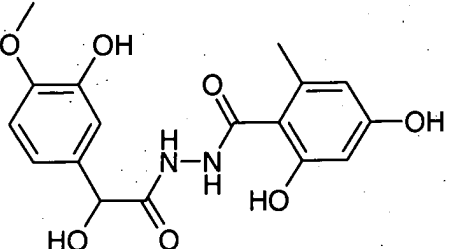
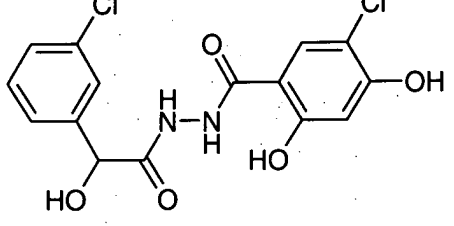
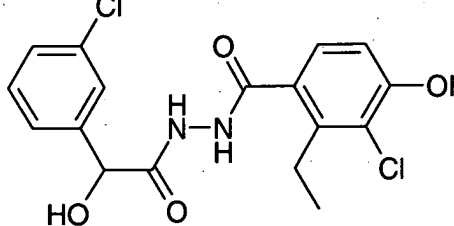
15 e derivados farmacêuticamente utilizáveis, sais, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as razões.

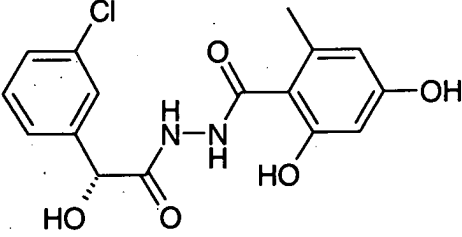
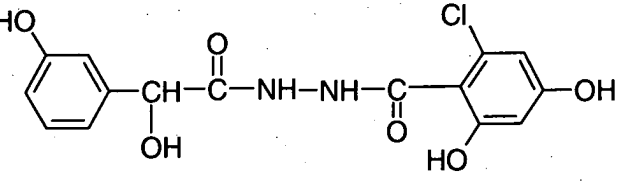
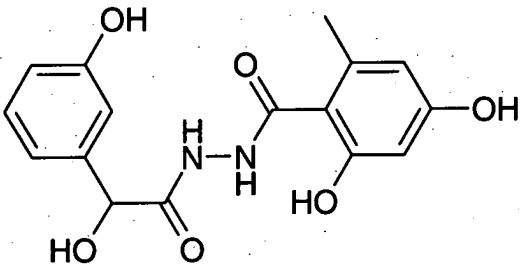
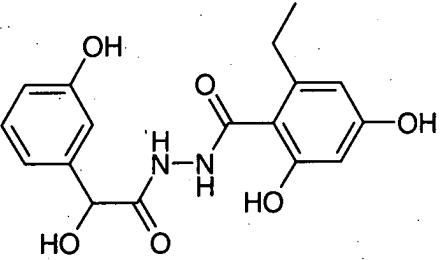
18. Compostos, de acordo com a reivindicação 1, selecionado a partir do grupo

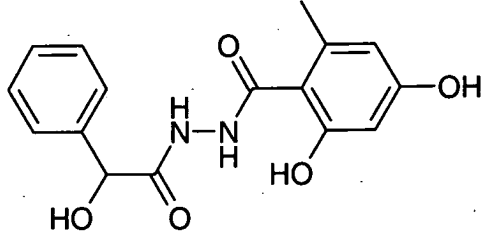
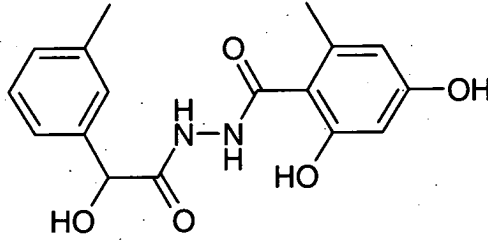
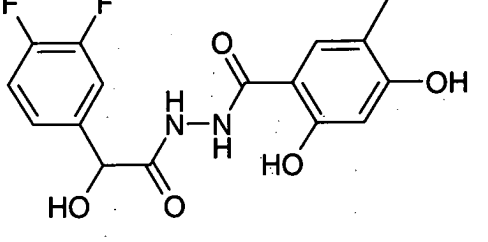
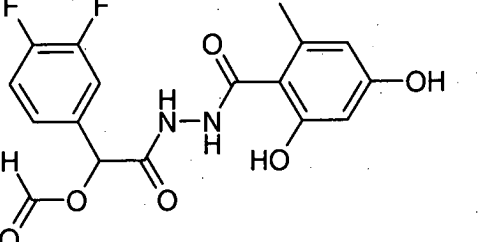
Nº	Nome da Fórmula Estrutural
"A1"	 <p><i>N'</i>-[2-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxiacetil]-2,4-diidróxi-6-metilbenzoidrazida</p>

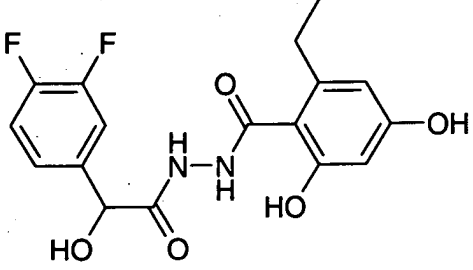
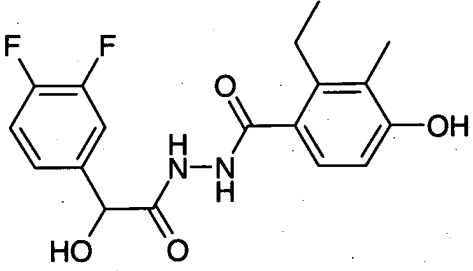
"A2"	 <p><i>N'</i>-[2-hidróxi-2-(3-fenoxifenil)acetil]-2,4-diidróxi-6-metilbenzoidrazida</p>
"A3"	 <p><i>N'</i>-(2-hidróxi-2-fenilacetil)-2,4-diidróxi-6-metilbenzoidrazida</p>
"A4"	 <p><i>N'</i>-[2-hidróxi-2-(3-clorofenil)acetil]-2,4-diidróxi-6-metilbenzoidrazida</p>
"A5"	 <p><i>N'</i>-[2-hidróxi-2-(3-trifluorometilafenil)acetil]-2,4-diidróxi-6-metilbenzoidrazida</p>

"A6"	 <p><i>N'</i>-[2-acetóxi-2-(3-clorofenil)acetil]-2,4-diidróxi-6-metilbenzoidrazida</p>
"A7"	 <p><i>N'</i>-[2-hidróxi-2-(3-fluorofenil)acetil]-2,4-diidróxi-6-metilbenzoidrazida</p>
"A8"	 <p><i>N'</i>-[2-hidróxi-2-(3,5-difluorofenil)acetil]-2,4-diidróxi-6-metilbenzoidrazida</p>
"A9"	 <p><i>N'</i>-[2-hidróxi-2-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)acetil]-2,4-diidróxi-6-metilbenzoidrazida</p>

"A10"	 <p><i>N'</i>-(2-benzo-1,3-dioxol-5-yl-2-hidroxiacetil)-2,4-diidróxi-6-metilbenzoidrazida</p>
"A11"	 <p><i>N'</i>-[2-hidróxi-2-(3-Hidróxi-4-metoxifenil)acetil]-2,4-diidróxi-6-metilbenzoidrazida</p>
"A12"	 <p><i>N'</i>-[2-hidróxi-2-(3-clorofenil)acetil]-2,4-diidróxi-5-clorobenzoidrazida</p>
"A13"	 <p><i>N'</i>-[2-hidróxi-2-(3-clorofenil)acetil]-3-cloro-2-etil-4-hidróxi-benzoidrazida</p>

"A14"	 <p><i>N'</i>-[(R)-2-(3-clorofenila)-2-hidroxiacetil]-2,4-diidróxi-6-metilbenzoidrazida</p>
"A15"	 <p><i>N'</i>-[2-hidróxi-2-(3-hidroxifenil)acetil]-2-cloro-4,6-diidróxi-benzoidrazida</p>
"A16"	 <p><i>N'</i>-[2-hidróxi-2-(3-hidroxifenil)acetil]-2-metil-4,6-diidróxi-benzoidrazida</p>
"A17"	 <p><i>N'</i>-[2-hidróxi-2-(3-hidroxifenil)acetil]-2-etil-4,6-diidróxi-benzoidrazida</p>

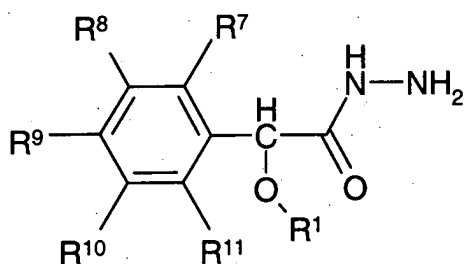
"A18"	 <p><i>N'</i>-(2-hidróxi-2-fenilacétila)-2-metila-4,6-diidroxi-benzoidrazida</p>
"A19"	 <p><i>N'</i>-(2-hidróxi-2-(3-metilfenil)acétil)-2,4-diidroxi-6-metilbenzoidrazida</p>
"A20"	 <p><i>N'</i>-(2-hidróxi-2-(3,4-difluorofenil)acétil)-2,4-diidroxi-5-metilbenzoidrazida</p>
"A21"	 <p><i>N'</i>-(2-formilóxi-2-(3,4-difluorofenil)acétil)-2,4-diidroxi-6-metilbenzoidrazida</p>

"A22"	 <p><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3,4-difluorofenil)acetil]-2,4-diidroxi-6-etilbenzoidrazida</p>
"A23"	 <p><i>N'</i>-[2-hidroxi-2-(3,4-difluorofenil)acetil]-4-hidroxi-2-etil-3-metilbenzoidrazida</p>

e derivados farmacologicamente utilizáveis, sais, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as razões.

19. Processo para a preparação dos compostos da fórmula I
5 como definido nas reivindicações 1 a 18, e derivados farmacologicamente utilizáveis, solvatos, sais e estereoisômeros dos mesmos, caracterizado pelo fato de que

a) um composto da fórmula II

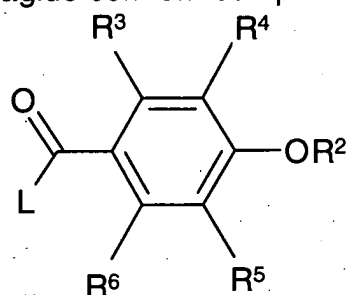


II

em que

10 R^1 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} e R^{11} têm os significados indicados na reivindicação 1,

é reagido com um composto da fórmula III



III

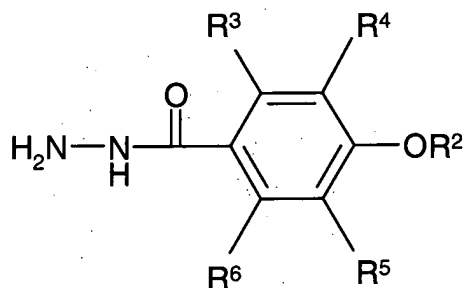
em que

L denota Cl, Br, I ou um grupo OH livre ou reativamente funcionalmente modificado, e

5 R², R³, R⁴, R⁵ e R⁶ têm os significados indicados na reivindicação 1,

ou

b) um composto da fórmula IV

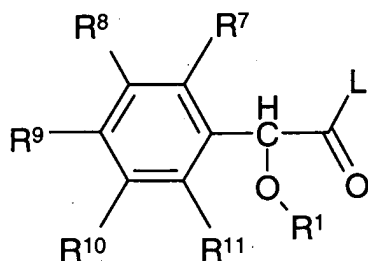


IV

em que

10 R², R³, R⁴, R⁵ e R⁶ têm os significados indicados na reivindicação 1,

é reagido com um composto da fórmula V



V

em que

L denota Cl, Br, I ou um grupo OH livre ou reativamente fun-

cionalmente modificado, e

$R^1, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ e R^{11} têm os significados indicados na reivindicação 1,

ou

5 c) um radical $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ e/ou R^{11} em um composto da fórmula I é convertido em outro radical $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ e/ou R^{11}

por clivagem de um éter por hidrólise ou hidrogenólise,

10 e/ou uma base ou ácido da fórmula I é convertido em um de seus sais.

20. Medicamentos compreendendo pelo menos um composto como definido nas reivindicações 1 a 18, e/ou derivados farmacologicamente utilizáveis, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as razões, e opcionalmente excipientes e/ou adjuvantes.

15 21. Uso de compostos da fórmula I como definido nas reivindicações 1 a 18, e derivados farmacologicamente utilizáveis, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as razões, para a preparação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de doenças em que a inibição, regulação e/ou modulação de transdução de
20 sinal de quinase, desempenham um papel.

22. Uso de acordo com a reivindicação 21, onde a quinase é SGK.

23. Uso de acordo com a reivindicação 22, de compostos como definidos nas reivindicações 1 a 18, e derivados farmacologicamente utilizáveis, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as razões, para a preparação de um medicamento para o
25 tratamento de doenças que são influenciadas por inibição de SGKs pelos compostos como definidos nas reivindicações 1 a 18.

24. Uso de acordo com a reivindicação 23, de compostos como
30 definidos nas reivindicações 1 a 18, e derivados farmacologicamente utilizáveis, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as razões, para a preparação de um medicamento para o

tratamento ou prevenção de diabetes, obesidade, síndrome metabólica (dislipidemia), hipertonia sistêmica ou pulmonar, doenças cardiovasculares e doenças de rim, geralmente em fibroses e processos inflamatórios de qualquer tipo, câncer, células tumorais, metástase de tumor, coagulopatias, excitabilidade neuronal, glaucoma, catarata, infecções bacteriais e em terapia de antiinfecção, para aumentar a capacidade de aprendizagem e atenção, e para o tratamento e profilaxia de envelhecimento celular e tensão, e para o tratamento de zumbido no ouvido.

25. Uso de acordo com a reivindicação 24, onde a diabetes é diabetes mellitus, nefropatia diabética, neuropatia diabética, angiopatia diabética e microangiopatia.

26. Uso de acordo com a reivindicação 25, onde as doenças cardiovasculares são fibroses cardíacas após infarto miocárdial, hipertrofia cardíaca, insuficiência cardíaca e arteriosclerose.

27. Uso de acordo com a reivindicação 24, onde as fibroses e processos inflamatórios são cirrose hepática, fibrose pulmonar, pancreatite de fibrose, reumatismo e artrose, doença de Crohn, bronquite crônica, fibrose de radiação, esclerodermatite, fibrose cística, escoriações e Mal de Alzheimer.

29. Medicamentos compreendendo pelo menos um composto como definido nas reivindicações 1 a 18, e/ou derivados farmacêuticamente utilizáveis, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as razões, e pelo menos um ingrediente ativo de medicamento adicional.

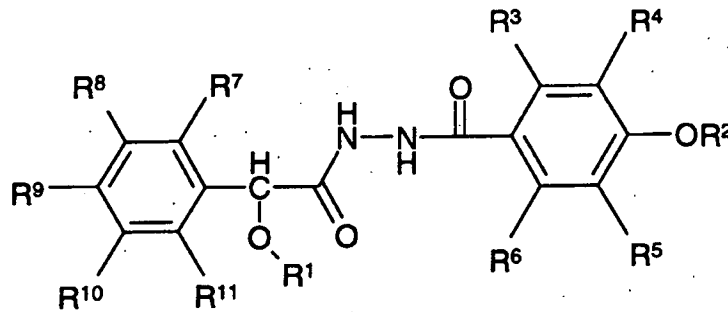
30. Kit consistindo em acondicionamentos separados de
(a) uma quantidade eficaz de um composto como definido nas reivindicações 1 a 18, e/ou derivados farmacêuticamente utilizáveis, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as razões,

e
uma quantidade eficaz de um ingrediente ativo de medicamento adicional.

RESUMO

Patente de Invenção: "HIDRAZIDAS MANDÉLICAS".

A presente invenção refere-se a novas hidrazidas mandélicas da fórmula (I),



- 5 em que R¹ - R¹¹ têm os significados indicados na reivindicação 1, são inibidores de SGK e podem ser usados para o tratamento de doenças e distúrbios induzidas por SGK, tais como diabetes, obesidade, síndrome metabólica (dislipidemia), hipertonia sistêmica e pulmonar, doenças cardiovasculares e doenças de rim, geralmente em processos de fibrose e inflamatórios de
- 10 qualquer tipo.