



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 313 631**

(51) Int. Cl.:

C07C 243/40 (2006.01)

C07C 255/57 (2006.01)

C07C 243/38 (2006.01)

C07C 323/62 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61K 31/166 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06723338 .7**

(96) Fecha de presentación : **10.03.2006**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1866280**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **19.12.2007**

(54)

Título: **Acilhidrazidas como inhibidores de cinasa especialmente para la SGK.**

(30)

Prioridad: **04.04.2005 DE 10 2005 015 255**

(45)

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2009

(45)

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2009

(73)

Titular/es: **Merck Patent GmbH**
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

(72)

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

(74)

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 313 631 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Acilhidrazidas como inhibidores de cinasa especialmente para la SGK.

5 La invención tenía como tarea encontrar nuevos compuestos con propiedades valiosas, especialmente aquellos que pudieran ser empleados para la fabricación de medicamentos.

10 La presente invención se refiere a compuestos, en los cuales juega un papel la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de señales de cinasas, especialmente de las cinasas humanas reguladoras del volumen celular h-sgk (cinasa del suero humano y dependiente del glucocorticoide -human serum and glucocorticoid dependent kinase- o SGK) además la invención se refiere composiciones farmacéuticas, que contienen estos compuestos, así como al empleo de los compuestos para el tratamiento de las enfermedades dependientes de la SGK.

15 Las SGK con las isoformas SGK-1, SGK-2 y SGK-3 constituyen una familia de serina/reonina proteína cinasas (WO 02/17893). Los compuestos, de conformidad con la invención, son, de manera preferente, inhibidores selectivos de la SGK-1. De igual modo pueden ser inhibidores de la SGK-2 y/o de la SGK-3.

20 En particular, la presente invención se refiere a compuestos, que inhiben, que regulan y/o que modulan la transducción de señales de la SGK, a composiciones que contienen estos compuestos, así como a procedimientos para su empleo destinado al tratamiento de las enfermedades y de las dolencias dependientes de la SGK tales como la diabetes (por ejemplo la Diabetes mellitus, la nefropatía diabética, la neuropatía diabética, la angiopatía diabética y la microangiopatía), la adiposis, el síndrome metabólico (la dislipidemia), la hipertensión sistémica y pulmonar, las enfermedades cardiovasculares (por ejemplo la fibrosis cardíaca tras infarto de miocardio, la hipertrofia cardíaca y la insuficiencia cardíaca, la arterioesclerosis) y las enfermedades renales (por ejemplo la glomeruloesclerosis, la nefroesclerosis, la nefritis, la nefropatía, los trastornos de la excreción de electrolitos), en general en cualquier forma de fibrosis y de procesos inflamatorios (por ejemplo la cirrosis hepática, la fibrosis pulmonar, la pancreatitis fibrosante, el reumatismo y la artrosis, el Morbus Crohn, la bronquitis crónica, la fibrosis radiante, la esclerodermis, la fibrosis cística, la formación de cicatrices, el Morbus Alzheimer).

30 Los compuestos, de conformidad con la invención, pueden inhibir, también, el crecimiento de las células tumorales y de las metástasis tumorales y por lo tanto son adecuados para la terapia de los tumores.

35 Los compuestos, de conformidad con la invención, encuentran aplicación, además, para el tratamiento de las coagulopatías tales como, por ejemplo, la disfibrinogenemia, la hipoproconvertinemia, la hemofilia B, el defecto de Stuart-Prower, la carencia del complejo de protrombina, la coagulopatía de consumo, la hiperfibrinólisis, la inmunocoagulopatía o las coagulopatías complejas, así como también en el caso de la excitabilidad neuronal, por ejemplo la epilepsia. Los compuestos, de conformidad con la invención, pueden emplearse terapéuticamente también para el tratamiento de un glaucoma o de una catarata.

40 Los compuestos, de conformidad con la invención, encuentran aplicación, así mismo, para el tratamiento de las infecciones bacterianas así como en una terapia antiinfecciosa. Los compuestos, de conformidad con la invención, pueden emplearse terapéuticamente para aumentar la capacidad de aprendizaje y la capacidad de atención. Por otra parte, los compuestos, de conformidad con la invención, se oponen al envejecimiento celular y al estrés y aumentan, por lo tanto, la esperanza de vida y el bienestar en la senectud.

45 Los compuestos, de conformidad con la invención, encuentran aplicación, de igual modo, en el tratamiento de Tinnitus.

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

Se ha encontrado, que los compuestos, de conformidad con la invención, y sus sales tienen propiedades farmacológicas muy valiosas con una buena compatibilidad.

55 Éstos presentan, de manera especial, propiedades inhibitoras de la SGK.

60 Por lo tanto, el objeto de la presente invención está constituido por los compuestos, de conformidad con la invención, como medicamentos y/o como productos activos para medicamentos destinados al tratamiento y/o a la profilaxis de las enfermedades citadas y el empleo de los compuestos, de conformidad con la invención, para la fabricación de un producto farmacéutico destinado al tratamiento y/o a la profilaxis de las enfermedades citadas así como también un procedimiento destinado al tratamiento de las enfermedades citadas, que comprende la administración de uno o varios de los compuestos, de conformidad con la invención, a un paciente que necesite una administración de este tipo.

65 El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de los mamíferos, por ejemplo a una especie de primates, especialmente los seres humanos; los roedores, especialmente los ratones, las ratas y los hámsters; los conejos; los caballos, el ganado vacuno, los perros, los gatos, etc. Son interesantes los modelos con animales para las inves-

tigaciones experimentales, que pongan a disposición un modelo para el tratamiento de una enfermedad de los seres humanos.

Para la identificación de una ruta de transmisión de señales y para demostrar las interacciones entre diversas rutas de transmisión de señales, han sido desarrollados por parte de diversos científicos, modelos o sistemas de modelos adecuados, por ejemplo modelos de cultivo celular (por ejemplo Khwaja *et al.*, EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo White *et al.*, Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para la determinación de determinadas etapas en la cascada de transmisión de señales pueden utilizarse compuestos interactuantes para modular la señal (por ejemplo Stephens *et al.*, Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos, de conformidad con la invención, pueden emplearse, de igual modo, como reactivos para el ensayo de rutas de transmisión de señales dependientes de la cinasa en animales y/o en modelo de cultivo celular o en las enfermedades clínicas que han sido citadas en esta solicitud.

La medición de la actividad cinasa es una técnica perfectamente conocida por el técnico en la materia. En la literatura se han descrito (por ejemplo Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535) sistemas de ensayo, genéricos, para la determinación de la actividad cinasa con sustratos, por ejemplo la histona (por ejemplo Alessi *et al.*, FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o con la mieloproteína básica.

Para la identificación de los inhibidores de cinasa están disponibles diversos sistemas de ensayo. En el caso del ensayo de escintilación por proximidad (Sorg *et al.*, J. of. Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y en el caso del ensayo FlashPlate se mide la fosforilación radioactiva de una proteína o de un péptido como sustrato con γ ATP. Cuando esté presente un compuesto inhibidor, no se podrá detectar una señal radioactiva o se detectará una señal radioactiva debilitada. De igual modo, pueden utilizarse como procedimientos de ensayo las tecnologías de transferencia homogénea de energía de fluorescencia por resonancia con resolución en el tiempo (Homogeneous Time-resolved fluorescence Resonance Energy Transfer (HTR-FRET)) y las tecnologías de paralización por fluorescencia (FP) (Sills *et al.*, J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

Otros procedimientos de ensayo ELISA, no radioactivos, emplean fosfo-anticuerpos específicos (fosfo-AK). El fosfo-AK enlaza únicamente el sustrato fosforilado. Este enlace puede demostrarse con un segundo anticuerpo anticordero peroxidasaconjugado mediante quimioluminiscencia (Ross *et al.*, Biochem. J., 2002, 366, 977-981).

Estado de la técnica

En la publicación WO 00/62781 se ha descrito el empleo de medicamentos que contienen inhibidores de la cinasa humana reguladora del volumen celular H-SGK.

Se han descrito en la publicación WO 02/070464 A2 benciliden-benzohidrazidas con efecto antibacteriano. Se ha divulgado en la publicación WO 01/70213 el empleo de acilhidrazidas para el tratamiento de infecciones bacterianas.

Se han divulgado en la publicación JP 11-106371 otros derivados de la acilhidrazona, entre otras cosas para el tratamiento de complicaciones de la diabetes.

Se han descrito por los autores T.Kametani *et al.* en Yakugaku Zasshi (1963), 83, 851-855 y en Yakugaku Zasshi (1963), 83, 844-847 derivados de la acilhidrazona aromáticos substituidos por metoxi para el tratamiento del cáncer. Se han divulgado en la publicación JP 41-20699 otros derivados aromáticos de la acilhidrazona como reforzadores de los sedantes y para la reducción de la presión sanguínea.

Se ha descrito en la publicación de C.Doerig en Cell. Mol. Biol. Lett. Vol.8, No. 2A, 2003, 524-525 el empleo de los inhibidores de cinasa en la terapia antiinfecciosa.

Se ha descrito en la publicación de N.Perrotti en J. Biol. Chem. 2001, marzo 23; 276(12):9406-9412 el empleo de los inhibidores de cinasa en el caso de la adiposis.

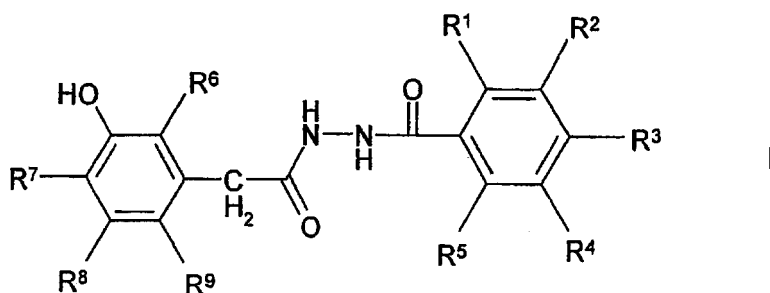
En las citas bibliográficas dadas a continuación se ha sugerido y/o se ha descrito en el empleo de los inhibidores de la SGK para el tratamiento de enfermedades:

- 1: Chung EJ, Sung YK, Farooq M, Kim Y, Im S, Tak WY, Hwang YJ, Kim YI, Han HS, Kim JC, Kim MK. Gene expression profile analysis in human hepatocellular carcinoma by cDNA microarray. *Mol Cells*. 2002; 14:382-7.
- 2: Brickley DR, Mikosz CA, Hagan CR, Conzen SD. Ubiquitin modification of serum and glucocorticoid-induced protein kinase-1 (SGK-1). *J Biol Chem*. 2002; 277:43064-70.
- 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 FKHL1 (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) is 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 and hormonal control of nuclear-cytoplasmic localization of the serum- and glucocorticoid-inducible protein kinase, Sgk, in mammary tumor cells. A novel convergence point of anti-proliferative and proliferative cell signalling pathways. *J Biol Chem.* 1999; 274:7253-63.
- 8: **M. Hertweck, C. Göbel, R. Baumeister:** *C. elegans* SGK-1 is the critical component in the Akt/PKB Kinase complex to control stress response and life span. *Developmental Cell*, Vol. 6, 577-588, April, 2004.

Resumen de la invención

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I



en la que

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H, A, OSO_2A , Hal, NO_2 , OR^{10} , $\text{N}(\text{R}^{10})_2$, CN, $-\text{[C(R}^{10})_2]_n\text{COOR}^{10}$, $\text{O-[C(R}^{10})_2]_o\text{COOR}^{10}$, SO_3H , $-\text{[C(R}^{10})_2]_n\text{Ar}$, $-\text{CO-Ar}$, $\text{O-[C(R}^{10})_2]_n\text{Ar}$, $-\text{[C(R}^{10})_2]_n\text{Het}$, $-\text{[C(R}^{10})_2]_n\text{C}\equiv\text{CH}$, $\text{O-[C(R}^{10})_2]_n\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{[C(R}^{10})_2]_n\text{CON(R}^{10})_2$, $-\text{[C(R}^{10})_2]_n\text{CONR}^{10}\text{N(R}^{10})_2$, $\text{O-[C(R}^{10})_2]_n\text{CON(R}^{10})_2$, $\text{O-[C(R}^{10})_2]_o\text{CONR}^{10}\text{N(R}^{10})_2$, NR^{10}COA , $\text{NR}^{10}\text{CON(R}^{10})_2$, $\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{A}$, $\text{N(SO}_2\text{A)}_2$, COR^{10} , $\text{S(O)}_m\text{Ar}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{10}$ o $\text{S(O)}_m\text{A}$,

R^1 y R^2 , R^2 y R^3 , R^3 y R^4 o R^4 y R^5 significan, en conjunto, también $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$,

A significa alquilo con 1 hasta 6 átomos de carbono no ramificado o ramificado, pudiendo estar reemplazados entre 1 y 7 átomos de H por F, o significa alquilo cíclico con 3 hasta 7 átomos de carbono,

Ar significa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por Hal, por A, por OR^{10} , por $\text{N}(\text{R}^{10})_2$, por NO_2 , por CN, por fenilo, por $\text{CON(R}^{10})_2$, por NR^{10}COA , por $\text{NR}^{10}\text{CON(R}^{10})_2$, por $\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{A}$, por COR^{10} , por $\text{SO}_2\text{N(R}^{10})_2$, por $\text{S(O)}_m\text{A}$, por $-\text{[C(R}^{10})_2]_n\text{-COOR}^{10}$ y/o por $-\text{O[C(R}^{10})_2]_o\text{-COOR}^{10}$,

Het significa un heterociclo con uno o con dos núcleos saturado, no saturado o aromático, con 1 hasta 4 átomos de N, de O y/o de S, que puede estar sustituido una, dos o tres veces por Hal, por A, por OR^{10} , por $\text{N}(\text{R}^{10})_2$, por NO_2 , por CN, por COOR^{10} , por $\text{CON(R}^{10})_2$, por NR^{10}COA , por $\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{A}$, por COR^{10} , por $\text{SO}_2\text{NR}^{10}$, por $\text{S(O)}_m\text{A}$, por $=\text{S}$, por $=\text{NR}^{10}$ y/o por $=\text{O}$ (oxígeno de carbonilo),

R^{10} significa H o A,

Hal significa F, Cl, Br o I,

m significa 0, 1 o 2,

n significa 0, 1, 2 o 3,

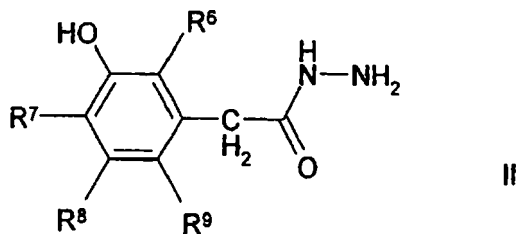
o significa 1, 2 o 3,

así como sus derivados, sus sales, sus solvatos y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

ES 2 313 631 T3

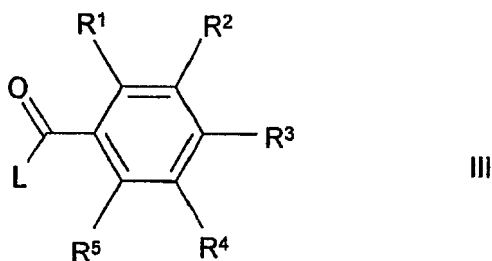
El objeto de la invención está constituido por los compuestos de la fórmula I y por sus sales así como por un procedimiento para la obtención de los compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 16, así como de sus derivados, sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, caracterizado porque

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



en la que

R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ tienen los significados indicados en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula III

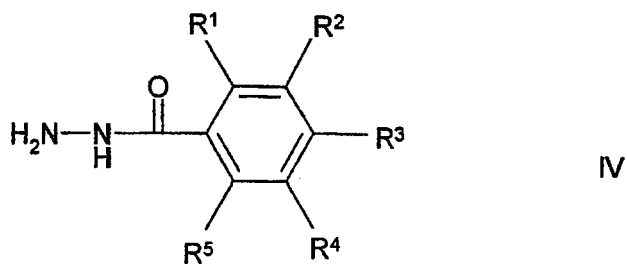


en la que

L significa Cl, Br, I o un grupo OH libre o reactivo, funcionalmente modificado y

R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados indicados en la reivindicación 1, o

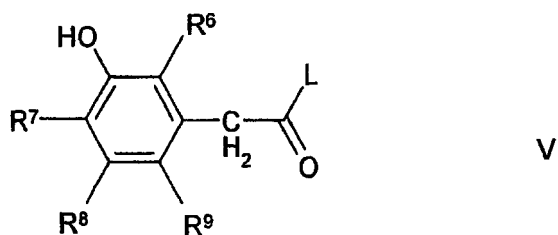
b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV



en la que

R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula V



en la que

L significa Cl, Br, I o un grupo OH libre o reactivo, funcionalmente modificado y

5 R^6 , R^7 , R^8 y R^9 tienen los significados indicados en la reivindicación 1, o

c) se transforma en un compuesto de la fórmula I un resto R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y/o R^9 en otro resto R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y/o R^9 ,

10 disociándose un éter mediante hidrólisis o mediante hidrogenólisis,

y/o se transforma una base o un ácido de la fórmula I en una de sus sales.

15 De igual modo, el objeto de la invención está constituido por los estereoisómeros (isómeros E, Z) así como por los hidratos y por los solvatos de estos compuestos. Se entenderá por solvatos de los compuestos aquellas adiciones de moléculas inertes de disolvente sobre los compuestos, que se formen como consecuencia de su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, los monohidratos o los dihidratos o los alcoholatos.

20 Se entenderá por derivados farmacéuticamente empleables, por ejemplo, las sales de los compuestos de conformidad con la invención así como también los compuestos denominados profármacos.

Se entenderá por derivados profármacos los compuestos de la fórmula I, que han sido modificados, por ejemplo, con grupos alquilo o con grupos acilo, con azúcares o con oligopéptidos, que se disocian rápidamente en el organismo para dar los compuestos activos, de conformidad con la invención.

25 A éstos pertenecen también los derivados polímeros biodegradables de los compuestos, de conformidad con la invención, tales como los que han sido descritos, por ejemplo, en la publicación Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

30 El concepto de "cantidad activa" significa la cantidad de un medicamento o de un producto activo farmacéutico, que provoque una respuesta biológica o medicinal en un tejido, en un sistema, en un animal o en un ser humano, que, por ejemplo, sea buscada o deseable por parte de un investigador o de un médico.

35 Por otra parte, el concepto de "cantidad terapéuticamente activa" significa una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente, que no haya recibido esta cantidad, tenga como consecuencia lo siguiente:

el tratamiento curativo mejorado, la curación, la prevención o la eliminación de una enfermedad, de un cuadro patológico, de un estado patológico, de una dolencia, de un trastorno o de efectos secundarios o incluso la disminución del avance de una enfermedad, de una dolencia o de un trastorno.

40 El concepto de "cantidad terapéuticamente activa" abarca, de igual modo, las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

45 El objeto de la invención está constituido, también, por las mezclas de los compuestos de la fórmula I, de conformidad con la invención, por ejemplo las mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la proporción de 1:1, de 1:2, de 1:3, de 1:4, de 1:5, de 1:10, de 1:100 o de 1:1.000.

De una manera especialmente preferente se trata en este caso de mezclas de compuestos estereoisómeros.

50 Se cumple para todos los restos, que se presenten varias veces, que sus significados son independientes entre sí.

En lo que antecede y a continuación, los restos o bien los parámetros R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 tienen los significados indicados en el caso de la fórmula I, cuando, por ejemplo, no se diga expresamente otra cosa.

55 A significa alquilo, que no está ramificado (lineal) o que está ramificado, y que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. De manera preferente, A significa metilo, también significa etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o terc.-butilo, además significa también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, de manera preferente significa, por ejemplo, trifluórmétilo.

60 De una manera muy especialmente preferente, A significa alquilo con 1, con 2, con 3, con 4, con 5 o con 6 átomos de carbono, de manera preferente significa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, pentilo, hexilo, trifluórmétilo, pentafluóretilo o 1,1,1-trifluóretilo.

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

De manera preferente, R^1 significa H, A, Hal, NO_2 , OR^{10} , $-\text{[C(R}^{10})_2]_n\text{Ar}$ o significa $\text{O-[C(R}^{10})_2]_n\text{Ar}$, de manera especialmente preferente significa H, A, Hal, NO_2 , OH, OCH_3 , fenilo, bencilo, fenoxi o benciloxi, de manera muy especialmente preferente significa OH, Hal o A.

ES 2 313 631 T3

De manera preferente, R^2 significa H, A, Hal, CN, NO_2 , OR^{10} , $-\text{[C(R}^{10})_2]_n\text{Ar}$ o significa $\text{O-[C(R}^{10})_2]_n\text{Ar}$, de manera especialmente preferente significa H, A, Hal, CN, NH_2 , NO_2 , OH, OCH_3 , bencilo, fenilo, fenoxi o benciloxi, de manera muy especialmente preferente significa H, A o Hal.

5 De manera preferente, R^3 significa H, A, Hal, NO_2 , OR^{10} , $-\text{[C(R}^{10})_2]_n\text{Ar}$, $\text{O-[C(R}^{10})_2]_n\text{Ar}$, $-\text{[C(R}^{10})_2]_n\text{COOR}^{10}$ o $\text{S(O)}_m\text{A}$, de manera especialmente preferente significa H, A, Hal, NO_2 , OH, OCH_3 , fenilo, bencilo, fenoxi, benciloxi, metoxycarbonilo, carboxi o SA, de manera muy especialmente preferente significa OH.

10 De manera preferente, R^4 significa H, A, Hal, CONH_2 , CN, NO_2 o significa OR^{10} , de manera especialmente preferente significa H, A, Hal, CN, CONH_2 , NO_2 , OH o significa OCH_3 , de manera muy especialmente preferente significa H.

15 De manera preferente, R^5 significa H, A, Hal, OR^{10} , $-\text{[C(R}^{10})_2]_n\text{Ar}$ o significa $\text{O-[C(R}^{10})_2]_n\text{Ar}$, de manera especialmente preferente significa H, A, Hal, OH, OCH_3 , fenilo, bencilo, fenoxi o benciloxi, de manera especialmente preferente significa H o significa OH.

De manera preferente, R^6 significa H.

20 De manera preferente, R^7 significa H o significa OR^{10} , de manera especialmente preferente significa H, OH o significa OCH_3 , de manera especialmente preferente significa H.

De manera preferente, R^8 significa H o significa OR^{10} , de manera especialmente preferente significa H, OH o significa OCH_3 , de manera muy especialmente preferente significa H.

25 De manera preferente, R^9 significa H.

De manera preferente, R^{10} significa H o A, de manera preferente significa H o metilo. De manera muy especialmente preferente, R^{10} significa H.

30 Ar significa, por ejemplo, fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc.-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxycarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-flúorfenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metil-sulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)-fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-ureidofenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-carboximetil-fenilo, o-, m- o p-carboximetoxi-fenilo, de manera más preferente significa 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluórfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-clorofenilo, 2-amino-3-clorofenilo, 2-amino-4-clorofenilo, 2-amino-5-clorofenilo o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-flúor-3-clorofenilo, 2-flúor-4-bromofenilo, 2,5-difluórfenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-flúor-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

De manera preferente, Ar significa, por ejemplo, fenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por Hal, por A, por OR^{10} , por SO_2A , por COOR^{10} o por CN, de manera muy especialmente preferente significa fenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por Hal y/o por A.

50 Het significa, independientemente de los otros sustituyentes, por ejemplo 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, de manera más preferente significa 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzo-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, de manera más preferente significa 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

Los restos heterocíclicos pueden estar también hidrogenados de manera parcial o total.

65 Así pues, Het puede significar también, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahydro-

ES 2 313 631 T3

1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8- 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, de manera más preferente significa 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluórmetilendioxi) fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxi)-fenilo o, también, significa 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, de manera preferente significa, además, 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo.

De manera preferente, Het significa un heterociclo con un solo núcleo, saturado, no saturado o aromático, con 1 hasta 2 átomos de N y/o de O, que puede no estar substituido o que puede estar substituido una, dos o tres veces por A, por Hal, por OH y/o por OA.

De manera especialmente preferente, Het significa un heterociclo con un solo núcleo, saturado, con 1 hasta 2 átomos de N y/o de O, que puede no estar substituido o que puede estar substituido una o dos veces por A.

En otra forma de realización, Het significa, de una manera muy especialmente preferente, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo.

En otra forma de realización, Het significa, de manera especialmente preferente, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo no substituido o substituido una, dos o tres veces por A, por Hal, por OH y/o por OA.

Los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o varios centros quirales y, por lo tanto, pueden presentarse en diversas formas estereoisómeras. La fórmula I abarca todas estas formas.

Por lo tanto, constituye un objeto de la invención, de manera especial, aquellos compuestos de la fórmula I, en los cuales al menos uno de los restos citados tenga los significados preferentes que han sido indicados más arriba. Algunos grupos preferentes de los compuestos pueden expresarse por medio de las fórmulas parciales siguientes Ia hasta Io, que corresponden a la fórmula I y en las que los restos, que no han sido descritos con mayor detalle, tienen el significado indicado en el caso de la fórmula I, en las que, sin embargo,

(Tabla pasa a página siguiente)

5	en Ia	R^1	significa H, A, Hal, NO_2 , OR^{10} , $-\text{[C(R}^{10})_2]_n\text{Ar}$ o significa $\text{O-[C(R}^{10})_2]_n\text{Ar}$;
10	en Ib	R^2	significa H, A, Hal, CN, NO_2 , OR^{10} , $-\text{[C(R}^{10})_2]_n\text{Ar}$ o significa $\text{O-[C(R}^{10})_2]_n\text{Ar}$;
15	en Ic	R^3	significa H, A, Hal, NO_2 , OR^{10} , $-\text{[C(R}^{10})_2]_n\text{Ar}$, $\text{O-[C(R}^{10})_2]_n\text{Ar}$, $-\text{[C(R}^{10})_2]_n\text{COOR}^{10}$ o $\text{S(O)}_m\text{A}$;
20	en Id	R^4	significa H, A, Hal, CONH_2 , CN, NO_2 o significa OR^{10} ;
25	en Ie	R^5	significa H, A, Hal, OR^{10} , $-\text{[C(R}^{10})_2]_n\text{Ar}$ o significa $\text{O-[C(R}^{10})_2]_n\text{Ar}$;
30	en If	R^6	significa H o A;
35	en Ig	R^7	significa H, A o significa OR^{10} ;
40	en Ih	R^8	significa H, A o significa OR^{10} ;
45	en Ii	R^9	significa H o A;
50	en Ij	Ar	significa fenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por Hal y/o por A;
55	en Ik	Het	significa un heterociclo con un solo núcleo, saturado, no saturado o aromático, con 1 a 2 átomos de N y/o de O, que puede estar no sustituido o que puede estar sustituido una, dos o tres veces por A, por Hal, por OH y/o por OA;
60	en Il	Het	significa un heterociclo con un sólo núcleo,
65			

5		saturado, con 1 a 2 átomos de N y/o de O, que puede estar no sustituido o que puede estar sustituido una o dos veces por A;
10		
15	en Im	Het
20		significa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por A, por Hal, por OH y/o por OA;
25	en In	R ¹
30		significa H, A, Hal, NO ₂ , OR ¹⁰ , -[C(R ¹⁰) ₂] _n Ar o significa O-[C(R ¹⁰) ₂] _n Ar,
35		R ²
40		significa H, A, Hal, CN, N(R ¹⁰) ₂ , NO ₂ , OR ¹⁰ , -[C(R ¹⁰) ₂] _n Ar o significa O-[C(R ¹⁰) ₂] _n Ar,
45		R ³
50		significa H, A, Hal, NO ₂ , OR ¹⁰ , -[C(R ¹⁰) ₂] _n Ar, O-[C(R ¹⁰) ₂] _n Ar, -[C(R ¹⁰) ₂] _n COOR ¹⁰ o S(O) _m A,
55		R ⁴
60		significa H, A, Hal, CONH ₂ , CN, NO ₂ o significa OR ¹⁰ ,
65		R ⁵
		significa H, A, Hal, OR ¹⁰ , -[C(R ¹⁰) ₂] _n Ar o significa O-[C(R ¹⁰) ₂] _n Ar,
		R ⁶
		significa H,
		R ⁷
		significa H o significa OR ¹⁰ ,
		R ⁸
		significa H o significa OR ¹⁰ ,
		R ⁹
		significa H,
	R ¹ y R ² , R ² y R ³ , R ³ y R ⁴ o R ⁴ y R ⁵	significan en conjunto, también CH=CH-CH=CH,
	A	significa alquilo con 1 hasta 6 átomos de carbono no ramificado o ramificado, pudiendo estar

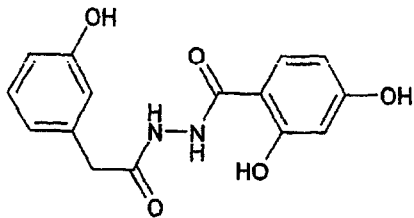
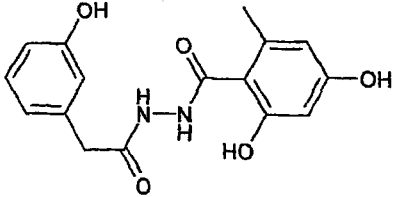
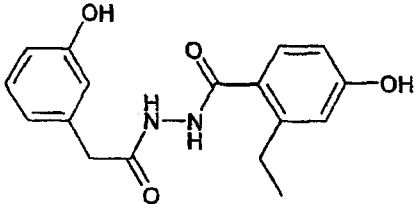
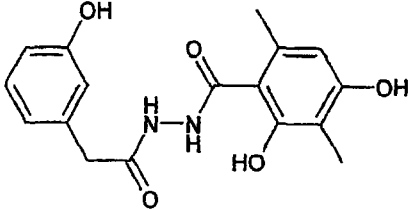
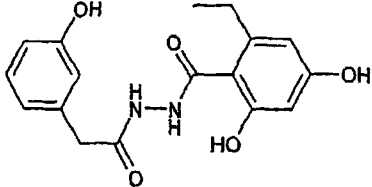
ES 2 313 631 T3

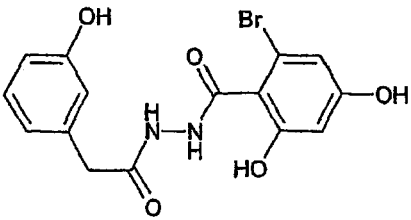
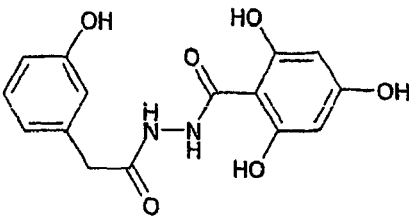
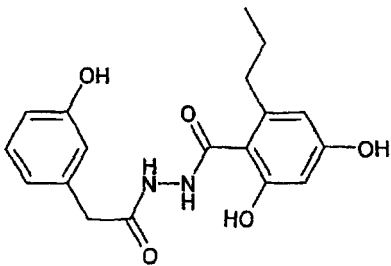
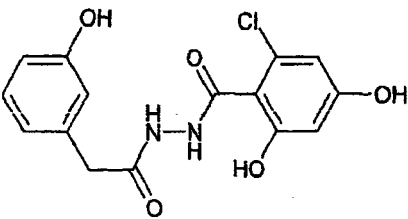
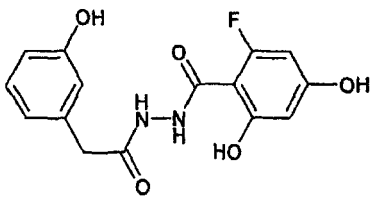
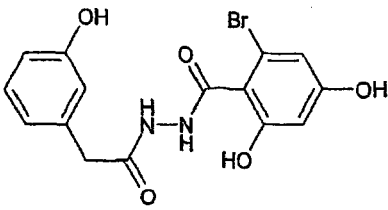
		reemplazados entre 1 y 7 átomos de H por F,
5	Ar	significa fenilo no substituido o substituido una, dos o tres veces por Hal y/o por A,
10	R ¹⁰	significa H o A,
	Hal	significa F, Cl, Br o I,
15	m	significa 0, 1 o 2,
	n	significa 0, 1, 2 o 3;
20		
	en lo	R ¹ significa OH, A o Hal,
25		R ² significa H, A o Hal,
		R ³ significa OH,
30		R ⁴ significa H, A o Hal,
		R ⁵ significa H o significa OH,
35		R ⁶ significa H,
		R ⁷ significa H,
40		R ⁸ significa H,
		R ⁹ significa H,
45		R ¹ y R ² , R ² y R ³ , R ³ y R ⁴ o R ⁴ y R ⁵ significan en conjunto, también CH=CH-CH=CH,
50		A significa alquilo con 1 hasta 6 átomos de carbono no ramificado o ramificado, pudiendo estar reemplazados entre 1 y 7 átomos de H por F,
55		Hal significa F, Cl, Br o I;
60		

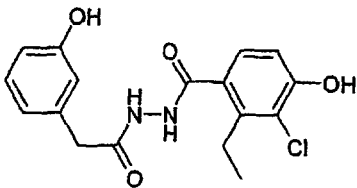
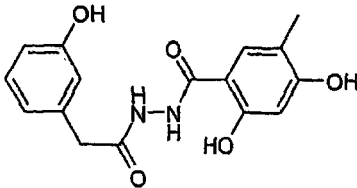
así como sus derivados, sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

ES 2 313 631 T3

Son especialmente preferentes los compuestos de la fórmula I, elegidos entre el grupo formado por

Nr.	Fórmula estructural	F. [°C]
1		233-235
57		226-227
60		199-200
61		193-194
62		251

Nr.	Fórmula estructural	F. [°C]
63		226-227
68		237-238
69		198-200
70		213-215
72		230-232
73		259

Nr.	Fórmula estructural	F. [°C]
84		259
87		240

Los compuestos, de conformidad con la invención así como, también, los productos de partida para su obtención se preparan según métodos usuales, en sí conocidos, como los que han sido descritos en la literatura (por ejemplo en los manuales tal como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), y concretamente bajo condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para las reacciones citadas. En este caso puede hacerse uso, también, de variantes conocidas, que no han sido descritas aquí con mayor detalle.

Los productos de partida pueden formarse también *in situ*, en caso deseado, de tal manera, que no se aíslan de la mezcla de la reacción sino que se transforman inmediatamente a continuación para dar los compuestos de conformidad con la invención.

Los compuestos de partida son conocidos por regla general. Cuando éstos sean nuevos podrán prepararse sin embargo según métodos en sí conocidos.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse, de manera preferente, haciéndose reaccionar una hidrazida de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III.

La reacción se lleva a cabo según métodos, que son conocidos por el técnico en la materia. La reacción se lleva a cabo, por regla general, en un disolvente inerte, en caso dado en presencia de un agente aceptor de ácido, de manera preferente de una base orgánica, tal como la DIPEA, la trietilamina, la dimetilalanilina, la piridina o la quinolina o de un exceso del componente carboxi de la fórmula III.

Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, los hidrocarburos tales como el hexano, el éter de petróleo, el benceno, el tolueno o el xileno; los hidrocarburos clorados tales como el tricloroetileno, el 1,2-dicloroetano, el tetracloruro de carbono, el cloroformo o el diclorometano; los alcoholes tales como el metanol, el etanol, el isopropanol, el n-propanol, el n-butanol o el terc.-butanol; los éteres tales como el dietiléter, el diisopropiléter, el tetrahidrofurano (THF) o el dioxano; los glicoléteres tales como el etilenglicolmonometiléter o el etilenglicolmonoetiléter (metilglicol o etilglicol), el etilenglicoldimetiléter (diglimo); las cetonas, tales como la acetona o la butanona; las amidas tales como la acetamida, la dimetilacetamida o la dimetilformamida (DMF); los nitrilos tal como el acetonitrilo; los sulfóxidos, tal como el dimetilsulfóxido (DMSO); el sulfuro de carbono; los ácidos carboxílicos tales como el ácido fórmico o el ácido acético; los nitrocompuestos tales como el nitrometano o el nitrobenzeno; los ésteres tal como el acetato de etilo o las mezclas de los disolventes citados.

De igual modo puede ser conveniente la adición de un hidróxido, de un carbonato o de un bicarbonato de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos o de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o de los metales alcalinotérreos, preferentemente del potasio, del sodio, del calcio o del cesio.

El tiempo necesario para la reacción se encuentra, según las condiciones indicadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de la reacción se encuentra entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente está comprendida entre -10° y 90°, de manera especial está comprendida entre aproximadamente 0° y aproximadamente 70°.

En los compuestos de la fórmula III, L significa, de manera preferente, Cl, Br, I o un grupo OH libre o un grupo OH reactivo modificado tal como por ejemplo un éster activado, un imidazoluro o un alquilsulfoniloxi con 1 hasta 6 átomos de carbono (de manera preferente metilsulfoniloxi o trifluormetilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6 hasta 10 átomos de carbono (de manera preferente fenilsulfoniloxi o p-tolilsulfoniloxi).

Tales restos destinados a la activación de los grupos carboxi en reacciones típicas de acilación han sido descritos en la literatura (por ejemplo en los manuales tal como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart).

- 5 Los ésteres activados se forman, de manera conveniente, *in situ*, por ejemplo mediante adición de HOBt o de N-hidroxisuccinimida.

- 10 Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse de manera preferente además mediante la reacción de una hidrazida de la fórmula IV con un compuesto de la fórmula V.

- La reacción se lleva a cabo, por regla general, en un disolvente inerte, en presencia de un agente aceptor de ácido, de manera preferente de una base orgánica tal como la DIPEA, la trietilamina, la dimetilanimina, la piridina o la quinolina o de un exceso del componente carboxi de la fórmula V.

- 15 Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, los hidrocarburos tales como el hexano, el éter de petróleo, el benceno, el tolueno o el xileno; los hidrocarburos clorados tales como el tricloroetileno, el 1,2-dicloroetano, el tetracloruro de carbono, el cloroformo o el diclorometano; los alcoholes tales como el metanol, el etanol, el isopropanol, el n-propanol, el n-butanol o el terc.-butanol; los éteres tales como el dietiléter, el diisopropiléter, el tetrahydrofurano (THF) o el dioxano; los glicoléteres tales como el etilenglicolmonometiléter o el etilenglicolmonoetiléter (metilglicol o etilglicol), el etilenglicoldimetiléter (diglímico); las cetonas, tales como la acetona o la butanona; las amidas tales como la acetamida, la dimetilacetamida o la dimetilformamida (DMF); los nitrilos tal como el acetonitrilo; los sulfóxidos, tal como el dimetilsulfóxido (DMSO); el sulfuro de carbono; los ácidos carboxílicos tales como el ácido fórmico o el ácido acético; los nitrocompuestos tales como el nitrometano o el nitrobenceno; los ésteres tal como el acetato de etilo o las mezclas de los disolventes citados.

- 25 De igual modo, puede ser conveniente la adición de un hidróxido, de un carbonato o de un bicarbonato de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos o de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o de los metales alcalinotérreos, preferentemente del potasio, del sodio, del calcio o del cesio.

- 30 El tiempo necesario para la reacción se encuentra, según las condiciones indicadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de la reacción se encuentra entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente está comprendida entre -10° y 90°, de manera especial está comprendida entre aproximadamente 0° y aproximadamente 70°.

- 35 En los compuestos de la fórmula V, L significa, de manera preferente, Cl, Br, I o un grupo OH libre o un grupo OH reactivo modificado tal como por ejemplo un éster activado, un imidazoluro o un alquilsulfoniloxi con 1 hasta 6 átomos de carbono (de manera preferente metilsulfoniloxi o trifluormetilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6 hasta 10 átomos de carbono (de manera preferente fenilsulfoniloxi o p-tolilsulfoniloxi).

- 40 Tales restos, que están destinados a la activación de los grupos carboxi en reacciones típicas de acilación, han sido descritos en la literatura (por ejemplo en los manuales tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart).

- Los ésteres activados se forman, de manera conveniente, *in situ*, por ejemplo mediante la adición de HOBt o de N-hidroxisuccinimida.

- 45 Los compuestos de la fórmula I pueden ser obtenidos, además, transformándose un resto R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y/o R⁹ en otro resto R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y/o R⁹, disociándose, por ejemplo, un éter mediante hidrólisis o mediante hidrogenólisis.

- 50 La disociación de un éter se lleva a cabo bajo métodos que son conocidos por el técnico en la materia.

Un método estándar para la disociación de éteres, por ejemplo de un metiléter, consiste en el empleo de tribromuro de boro.

- 55 Los grupos, que pueden ser eliminados mediante hidrogenólisis, por ejemplo la disociación de un benciléter, pueden disociarse, por ejemplo, mediante el tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo de un catalizador de metal noble tal como paladio, convenientemente sobre un soporte tal como carbono). Como disolventes son adecuados, en este caso, los que han sido indicados precedentemente, de manera especial por ejemplo los alcoholes tales como el metanol o el etanol o las amidas tal como la DMF. La hidrogenólisis se lleva a cabo, por regla general, a temperaturas comprendidas entre aproximadamente 0 y 100° y a presiones comprendidas entre aproximadamente 1 y 200 bares, de manera preferente entre 20 y 30° y entre 1 y 10 bares.

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

Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos citados de conformidad con la invención pueden emplearse en sus formas no salinas definitivas. Por otro lado la presente invención abarca también el empleo de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse de diversos ácidos orgánicos e inorgánicos y de diversas bases orgánicas e inorgánicas según las formas de proceder conocidas en el ramo. Las formas salinas de los compuestos de la fórmula I, farmacéuticamente aceptables, se preparan en su mayor parte de manera convencional. En tanto en cuanto el compuesto de la fórmula I contenga un grupo de ácido carboxílico, podrá formarse una de sus sales adecuadas mediante la reacción del compuesto con una base adecuada para dar la correspondiente sal de adición con bases. Tales bases son, por ejemplo, los hidróxidos de los metales alcalinos, entre los cuales se encuentran el hidróxido de potasio, el hidróxido de sodio y el hidróxido de litio; los hidróxidos de los metales alcalinotérreos tales como el hidróxido de bario y el hidróxido de calcio; los alcoholatos de los metales alcalinos, por ejemplo el metanolato de potasio y el propanolato de sodio; así como diversas bases orgánicas tales como la piperidina, la dietanolamina y la N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I pertenecen igualmente a este grupo. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I pueden formarse las sales de adición con ácidos mediante el tratamiento de estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo los ácidos hidrácidos halogenados tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico o el ácido yodhídrico, con otros ácidos minerales y con sus sales correspondientes tales como el sulfato, el nitrato o el fosfato y similares así como los sulfonatos de alquilo y de monoarilo tales como el etanosulfonato, el toluenosulfonato y el bencenosulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes tales como el acetato, el trifluoracetato, el tartrato, el maleato, el succinato, el citrato, el benzoato, el salicilato, el ascorbato y similares. Por lo tanto pertenecen a las sales de adición con ácidos de los compuestos de la fórmula I, farmacéuticamente aceptables, las siguientes: el acetato, el adipato, el alginato, el arginato, el aspartato, el benzoato, el bencenosulfonato (besilato), el bisulfato, el bisulfito, el bromuro, el butirato, el alcanforato, el alcanforsulfonato, el caprilato, el cloruro, el clorobenzoato, el citrato, el ciclopentanopropionato, el digluconato, el dihidrógenofosfato, el dinitrobenzoato, el dodecilsulfato, el etanosulfonato, el fumarato, el galacturato (procedente del ácido místico), el galacturonato, el glucoheptanoato, el gluconato, el glutamato, el glicerofosfato, el hemisuccinato, el hemisulfato, el heptanoato, el hexanoato, el hipurato, el hidrocloreto, el hidrobromuro, el hidroyoduro, el 2-hidroxietanosulfonato, el yoduro, el isetionato, el isobutirato, el lactato, el lactobionato, el malato, el maleato, el malonato, el mandelato, el metafosfato, el metanosulfonato, el metilbenzoato, el monohidrógenofosfato, el 2-naftalinasulfonato, el nicotinato, el nitrato, el oxalato, el oleato, el pamoato, el pectinato, el persulfato, el fenilacetato, el 3-fenilpropionato, el fosfato, el fosfonato, el ftalato, lo cual no representa ningún tipo de limitación.

De igual modo, a las sales con bases de los compuestos de conformidad con la invención pertenecen las sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, férricas(III), ferrosas(II), de litio, de magnesio, mangánicas(III), manganosas(II), de potasio, de sodio y de cinc, lo cual no debe representar ningún tipo de limitación. Entre las sales precedentemente citadas son preferentes el amonio; las sales de metales alcalinos de sodio y de potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos de calcio y de magnesio. A las sales de los compuestos de la fórmula I, que se derivan de las bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables pertenecen las sales de las aminas primarias, secundarias y terciarias, las aminas substituidas, entre las cuales se encuentran también las aminas substituidas de origen natural, las aminas cíclicas así como las resinas intercambiadoras de iones básicas, por ejemplo la arginina, la betaína, la cafeína, la cloroprocaína, la colina, la N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), la dicitclohexilamina, la dietanolamina, la dietilamina, el 2-dietilaminoetanol, el 2-dimetilaminoetanol, la etanolamina, la etilendiamina, la N-etilmorfolina, la N-etilpiperidina, la glucamina, la glucosamina, la histidina, la hidrabamina, la iso-propilamina, la lidocaína, la lisina, la meglumina, la N-metil-D-glucamina, la morfolina, la piperazina, la piperidina, las resinas poliamínicas, la procaína, la purina, la teobromina, la trietanolamina, la trietilamina, la trimetilamina, la tripropilamina así como la tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual no debe representar ningún tipo de limitación.

Los compuestos de la presente invención, que contengan grupos nitrogenados básicos, pueden cuaternizarse con agentes tales como los halogenuros de alquilo (con 1 a 4 átomos de carbono), por ejemplo con el cloruro, el bromuro y el yoduro de metilo, de etilo, de isopropilo y de terc.-butilo; los sulfatos de dialquilo (con 1 a 4 átomos de carbono), por ejemplo el sulfato de dimetilo, de dietilo y de diamilo; los halogenuros de alquilo (con 10 a 18 átomos de carbono), por ejemplo el cloruro, el bromuro y el yoduro de decilo, de dodecilo, de laurilo, de miristilo y de estearilo; así como los halogenuros de aril-alquilo (con 1 a 4 átomos de carbono), por ejemplo el cloruro de bencilo y el bromuro de fenetilo. Con estas sales pueden prepararse compuestos, de conformidad con la invención, tanto solubles en agua así como también solubles en aceite.

A las sales farmacéuticas precedentemente citadas, que son preferentes, pertenecen el acetato, el trifluoracetato, el besilato, el citrato, el fumarato, el gluconato, el hemisuccinato, el hipurato, el hidrocloreto, el hidrobromuro, el isetionato, el mandelato, la meglumina, el nitrato, el oleato, el fosfonato, el pivalato, el fosfato de sodio, el estearato, el sulfato, el sulfosalicilato, el tartrato, el tiomalato, el tosilato y la trometamina, lo cual no debe representar ningún tipo de limitación.

Las sales de adición con ácidos de los compuestos básicos de la fórmula I se preparan poniéndose en contacto la forma básica libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, con lo cual se prepara la sal de manera usual. La base libre puede regenerarse mediante la puesta en contacto de la forma salina con una base y aislamiento de la base libre de manera usual. Las formas básicas libres se diferencian en cierto sentido de las correspondientes formas salinas en lo que se refiere a determinadas propiedades físicas tales como la solubilidad en los disolventes polares; en el ámbito de la invención las sales corresponden, sin embargo, por lo demás a sus correspondientes formas básicas libres.

ES 2 313 631 T3

Tal como se ha citado, se forman las sales de adición con bases de los compuestos de la fórmula I, farmacéuticamente aceptables, con metales o con aminas tales como los metales alcalinos y los metales alcalinotérreos o con las aminas orgánicas. Los metales preferentes son el sodio, el potasio, el magnesio y el calcio. Las aminas orgánicas preferentes son la N,N'-dibenciletilendiamina, la cloroprocaína, la colina, la dietanolamina, la etilendiamina, la N-metil-D-glucamina y la procaína.

Las sales de adición con bases de los compuestos ácidos, de conformidad con la invención, se preparan poniéndose en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, con lo cual se forma la sal de manera usual. Puede regenerarse el ácido libre mediante la puesta en contacto de la forma salina con un ácido y aislamiento del ácido libre de manera usual. Las formas ácidas libres se diferencian en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes en lo que se refiere a determinadas propiedades físicas, tal como la solubilidad en los disolventes polares; en el ámbito de la invención las sales corresponden, sin embargo, por lo demás a sus correspondientes formas ácidas libres.

Cuando un compuesto de conformidad con la invención contenga más de un grupo, que pueda formar tales sales farmacéuticamente aceptables, la invención abarcará también sales múltiples. A las formas salinas múltiples típicas pertenecen, por ejemplo, el bitartrato, el diacetato, el difumarato, la dimeglumina, el difosfato, el disodio y el trihidrocloruro, lo cual no debe representar ningún tipo de limitación.

En lo que se refiere a lo que se ha dicho anteriormente se observa que debe entenderse por el concepto de "sal farmacéuticamente aceptable" en el presente contexto, un producto activo que contenga un compuesto de la fórmula I en forma de una de sus sales, especialmente cuando esta forma salina proporcione propiedades farmacocinéticas mejoradas al producto activo en comparación con la forma libre del producto activo o en comparación con cualquier otra forma salina del producto activo, que hubiera sido empleada con anterioridad. La forma salina farmacéuticamente aceptable del producto activo podrá proporcionar a este producto activo por primera vez una propiedad farmacocinética deseada, de la cual no disponía anteriormente, e incluso puede influenciar positivamente en el cuerpo sobre la farmacodinámica de este producto activo en lo que se refiere a su actividad terapéutica.

Los compuestos de la fórmula I, de conformidad con la invención, pueden ser quirales debido a su estructura molecular y pueden presentarse, correspondientemente, en diversas formas enantiómeras. Éstos pueden presentarse, por lo tanto, en forma racémica o en forma ópticamente activa.

Puesto que puede ser diferente la actividad farmacéutica de los racematos o bien de los estereoisómeros de los compuestos, de conformidad con la invención, puede ser deseable emplear los enantiómeros. En estos casos puede separarse el producto final así como también ya los productos intermedios en compuestos enantiómeros con ayuda de medidas químicas o físicas, conocidas por el técnico en la materia, o pueden emplearse ya como tales en la síntesis.

En el caso de las aminas racémicas se formarán los diastereómeros a partir de la mezcla mediante reacción con un agente de separación ópticamente activo. Como agentes de separación son adecuados, por ejemplo, los ácidos ópticamente activos tales como las formas R y S del ácido tartárico, del ácido diacetiltartárico, del ácido dibenzoiltartárico, del ácido mandélico, del ácido málico, del ácido láctico, de los aminoácidos convenientemente N-protectados (por ejemplo la N-benzoilprolina o la N-bencenosulfonilprolina) o los diversos ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos. De igual modo, es ventajosa la separación de los enantiómeros mediante cromatografía con ayuda de un agente de separación ópticamente activo (por ejemplo la dinitrobenzoilfenilglicina, el triacetato de celulosa u otros derivados de hidratos de carbono o polímeros de metacrilato derivatizados de manera quiral, fijados sobre gel de sílice). Como eluyentes son adecuados con esta finalidad las mezclas de disolventes acuosas o alcohólicas tales como por ejemplo el hexano/isopropanol/acetonitrilo en la proporción, por ejemplo, de 82:15:3.

El objeto de la invención está constituido, además, por el empleo de los compuestos y/o de sus sales fisiológicamente aceptables para la fabricación de un medicamento (preparación farmacéutica), especialmente por ruta no química. En este caso pueden llevarse hasta una forma de dosificación adecuada junto con, al menos, un excipiente o producto auxiliar sólido, líquido y/o semilíquido y, en caso dado, en combinación con uno o varios productos activos adicionales.

De la misma manera, constituyen un objeto de la invención los medicamentos que contengan, al menos, un compuesto de conformidad con la invención y/o sus derivados, sus solvatos y sus estereoisómeros, farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, así como, en caso dado, excipientes y/o productos auxiliares.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación, que contengan una cantidad predeterminada de producto activo por unidad de dosificación. Una unidad de este tipo puede contener, por ejemplo, entre 0,5 mg y 1 g, de manera preferente entre 1 mg y 700 mg, de manera especialmente preferente entre 5 mg y 100 mg de un compuesto de conformidad con la invención, de acuerdo con el estado patológico tratado, de la vía de administración y de la edad, del peso y del estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación, que contengan cantidades predeterminadas de producto activo por unidad de dosificación. Las formulaciones de las unidades de dosificación preferentes son aquellas, que contengan una dosis diaria o una dosis parcial, como se ha indicado precedentemente, o una fracción correspondiente de la misma

de un producto activo. De igual modo pueden prepararse tales formulaciones farmacéuticas con un procedimiento conocido en general en el sector farmacéutico.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración a través de cualquier vía adecuada, por ejemplo por vía oral (con inclusión de la vía bucal o bien de la vía sublingual), la vía rectal, la vía nasal, la vía tópica (con inclusión de la vía bucal, de la vía sublingual o de la vía transdérmica), la vía vaginal o la vía parenteral (con inclusión de la vía subcutánea, de la vía intramuscular, de la vía intravenosa o de la vía intradérmica). Tales formulaciones pueden prepararse según todos los procedimientos conocidos en el sector farmacéutico, combinándose, por ejemplo, el producto activo con el o bien con los excipientes o con el o con los productos auxiliares.

Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para la administración oral, pueden administrarse como unidades independientes, tales como, por ejemplo, cápsulas o tabletas; en forma de polvo o de granulado; en forma de soluciones o de suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; en espumas comestibles o en alimentos en forma de espuma; o como emulsiones líquidas de aceite-en-agua o como emulsiones líquidas de agua-en-aceite.

De este modo pueden combinarse los componentes del producto activo con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como por ejemplo el etanol, la glicerina, el agua y similares, por ejemplo en el caso de una administración oral en forma de una tableta o de una cápsula. Los polvos se preparan mediante el desmenuzado del compuesto hasta un tamaño de finura adecuada y mezcla con un excipiente farmacéutico desmenuzado de manera similar, tal como por ejemplo con un hidrato de carbono comestible tal como por ejemplo el almidón o la manita. De igual modo pueden estar presentes un producto mejorador del sabor, un agente para la conservación, un agente dispersante o un colorante.

Las cápsulas se preparan mediante la preparación de una mezcla en polvo tal como se ha descrito precedentemente y su envasado en revestimientos de gelatina moldeados. Pueden añadirse a la mezcla en polvo como paso previo al proceso de envasado agentes para mejorar el deslizamiento y lubricantes tales como por ejemplo el ácido silícico altamente dispersado, el talco, el estearato de magnesio, el estearato de calcio o el polietilenglicol en forma sólida. De igual modo puede añadirse un agente de desintegración o un solubilizante tal como, por ejemplo, el agar-agar, el carbonato de calcio o el carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento tras la ingestión de la cápsula.

De igual modo, pueden incorporarse también en la mezcla, cuando esto sea deseable o necesario, agentes aglutinantes, lubricantes y de desintegración adecuados así como colorantes. A los agentes aglutinantes adecuados pertenecen el almidón, la gelatina, los azúcares naturales, tales como por ejemplo la glucosa o la beta-lactosa, los edulcorantes a partir del maíz, las gomas naturales y sintéticas, tales como por ejemplo la acacia, el tragacanto o el alginato de sodio, la carboximetilcelulosa, el polietilenglicol, las ceras y similares. A los agentes lubricantes empleados en estas formas de dosificación pertenecen el oleato de sodio, el estearato de sodio, el estearato de magnesio, el benzoato de sodio, el acetato de sodio, el cloruro de sodio y similares. A los agentes desintegrantes pertenecen, sin que esto represente ningún tipo de limitación, el almidón, la metilcelulosa, el agar, la bentonita, la goma de xantano y similares. Las tabletas se formulan preparándose, por ejemplo, una mezcla en polvo, que se granula o que se prensa en seco, añadiéndose un agente lubricante y un agente de desintegración y el conjunto se prensa para dar tabletas. Se prepara una mezcla en estado de polvo por mezcla de un compuesto, desmenuzado de manera adecuada, con un diluyente o con una base, tal como se ha descrito precedentemente y, en caso dado, con un agente aglutinante, tal como por ejemplo la carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, con un ralentizador de la disolución, tal como por ejemplo parafina, un acelerador de la resorción, tal como por ejemplo una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, tal como por ejemplo la bentonita, el caolín o el fosfato dicálcico. La mezcla en estado de polvo puede granularse mediante humectación de la misma con un agente aglutinante, tal como por ejemplo jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones constituidas por materiales celulósicos o por materiales polímeros y prensado a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación puede hacerse pasar la mezcla en estado de polvo a través de una máquina entabletadora, formándose grumos de forma irregular, que se rompen en granulados. Los granulados pueden engrasarse mediante la adición de ácido esteárico, de una sal de estearato, de talco o de aceite mineral para impedir una adherencia sobre los moldes de colada para las tabletas. La mezcla engrasada se prensa entonces para dar tabletas. Los compuestos de conformidad con la invención pueden combinarse también con un excipiente inerte de libre fluencia y a continuación pueden prensarse directamente para dar tabletas sin la realización de la fase de granulación o la fase de prensado en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente o no transparente, constituida por un sellado formado a partir de goma laca, una capa formada por azúcar o material polímero y una capa brillante formada por cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para distinguir entre diversas unidades de dosificación.

Los líquidos orales tales como por ejemplo las soluciones, los jarabes y los elixires pueden prepararse en forma de unidades de dosificación de tal manera, que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse mediante la disolución del compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan mediante el empleo de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante la dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. De igual modo, pueden añadirse agentes solubilizantes y agentes emulsionantes, tales como por ejemplo los alcoholes isoestearílicos etoxilados y los polioxietilensorbitoléteres, agentes para la conservación, aditivos para mejorar el sabor, tales como por ejemplo la esencia de menta piperita o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes sintéticos, y similares.

Las formulaciones de las unidades de dosificación para la administración oral pueden incluirse en cada caso en microcápsulas. La formulación puede prepararse también de tal manera que se prolongue o se ralentice la liberación, por ejemplo mediante el recubrimiento o la incrustación del material en forma de partículas en polímeros, ceras, y similares.

Los compuestos, de conformidad con la invención, así como las sales, los solvatos y los derivados fisiológicamente funcionales de los mismos pueden administrarse también en forma de sistemas de aporte en liposomas, tales como por ejemplo pequeñas vesículas unilaminares, grandes vesículas unilaminares y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, la colesterolina, la estearilamina o las fosfatidilcolinas.

Los compuestos, de conformidad con la invención, así como las sales, los solvatos y los derivados fisiológicamente funcionales de los mismos pueden administrarse también mediante el empleo de anticuerpos monoclonales a título de excipientes individuales, copulados con la molécula del compuesto. Los compuestos pueden copularse también con polímeros solubles a título de excipientes medicinales orientados a su objetivo. Tales polímeros pueden comprender la polivinilpirrolidona, los copolímeros de pirano, el polihidroxipropilmetacrilamidofenol, el polihidroxietilaspártamido-fenol o la polietilénóxidopolilisina, substituida con restos de palmitoilo. Además, los compuestos pueden estar copulados sobre una clase de polímeros biodegradables, que sean adecuados para conseguir una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo el ácido poliláctico, la poliépsilon-caprolactona, el ácido polihidroxiburírico, los poliortoésteres, los poliacetales, los polidihidroxipiranos, los policianoacrilatos y los copolímeros bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para la administración transdérmica, pueden administrarse en forma de emplastro autónomo para un contacto prolongado, estrecho con la epidermis del receptor. De este modo, el producto activo puede aportarse al emplastro, por ejemplo, por medio de iontoforesis, como se ha descrito en general en la publicación Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos, adaptados para la administración tópica, pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, nebulizados, aerosoles o aceites.

Las formulaciones se aplican, de manera preferente, en forma de ungüentos o de cremas tópicas para el tratamiento del ojo o de otros tejidos externos, por ejemplo de la boca o de la piel. Cuando se realiza la formulación para formar un ungüento, el producto activo puede emplearse con una base para cremas parafínica o con una base para cremas miscible con el agua. De manera alternativa, el producto activo puede formularse para dar una crema con una base para cremas de aceite-en-agua o con una base de agua-en-aceite.

A las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para la aplicación tópica en el ojo pertenecen las gotas oculares, estando disuelto o suspendido el producto activo en un excipiente adecuado, especialmente en un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para la aplicación tópica en la boca comprenden tabletas para ser disueltas en la boca, pastillas y enjuagues bucales.

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

Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para la administración nasal, en las que la sustancia excipiente es un producto sólido, contienen un polvo de tamaño grosero con un tamaño de las partículas, por ejemplo, en el intervalo comprendido entre 20 y 500 micras, que se administra de la misma forma y manera en la que se toma el tabaco para estornudar, es decir mediante una inhalación rápida a través de la vía nasal a partir de un recipiente con el polvo que se mantiene próximo a la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración en forma de aerosol nasal o de gotas nasales con un líquido como sustancia excipiente comprenden soluciones del producto activo en agua o en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para la administración por inhalación comprenden polvos o nebulizados de partículas muy finas, que pueden generarse por medio de diversos modos de expendedores de dosis, que se encuentran bajo presión, con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para la administración vaginal, pueden administrarse en forma de pesarios, de tampones, de cremas, de geles, de pastas, de espumas o de formulaciones en forma de aerosol.

A las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para la administración parenteral, pertenecen las soluciones para inyección acuosas y no acuosas, estériles, que contengan antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, mediante los cuales se vuelve isotónica la formulación con la sangre del receptor que debe ser tratado; así como las suspensiones acuosas y no acuosas, estériles, que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes que contengan una dosis individual o que contengan dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales sellados y pueden almacenarse en estado seco por congelación (liofilizado) de tal manera que únicamente se requiera la adición de líquidos excipientes estériles, por ejemplo agua para finalidades de inyección, inmediatamente antes de su utilización.

Pueden prepararse las soluciones para inyección y las suspensiones, preparadas de acuerdo con una receta, a partir de polvos estériles, de granulados y de tabletas.

Es evidente que las formulaciones pueden contener, además de los constituyentes citados precedentemente de manera especial, otros agentes usuales en el ramo con relación al tipo correspondiente de la formulación; de este modo las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener, por ejemplo, productos para mejorar el sabor.

Una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto, de la presente invención, depende de una serie de factores, con inclusión, por ejemplo, de la edad y del peso del ser humano o del animal, del estado patológico exacto, que requiera el tratamiento, así como del grado de gravedad, de las características de la formulación así como de la vía de administración y, finalmente, se determina por el médico o bien por el veterinario que realiza el tratamiento. Sin embargo, una cantidad activa de un compuesto, de conformidad con la invención, para el tratamiento, se encuentra, en general, el intervalo comprendido entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamíferos) por día y, de manera especialmente típica, en el intervalo comprendido entre 1 y 10 mg/kg de peso corporal por día. De este modo, para un mamífero adulto con un peso de 70 kg la cantidad real por día estaría comprendida, usualmente, entre 70 y 700 mg, pudiéndose administrar esta cantidad como dosis unitaria por día o, usualmente, en una serie de dosis parciales (tal como por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día de tal manera que la dosis total diaria sea la misma. Una cantidad activa de una sal o de un solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse como parte de la cantidad activa del compuesto de conformidad con la invención *per se*. Puede suponerse que son adecuadas dosificaciones similares para el tratamiento de los otros estados patológicos precedentemente citados.

De igual modo, el objeto de la invención está constituido por medicamentos que contienen, al menos, un compuesto de conformidad con la invención y/o sus derivados, sus solvatos y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones y, al menos, otro producto activo para medicamentos.

El objeto de la invención está constituido también por un estuche (kit), constituido por envases independientes de

(a) una cantidad activa de un compuesto, de conformidad con la invención, y/o de sus derivados, sus solvatos y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, y

(b) una cantidad activa de otro producto activo para medicamentos.

El estuche contiene recipientes adecuados tales como cajitas o envases de cartón, viales individuales, bolsas o ampollas. El estuche puede contener por ejemplo ampollas independientes, en las cuales estén presentes respectivamente una cantidad activa de un compuesto, de conformidad con la invención, y/o de sus derivados, de sus solvatos y de sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad activa de otro producto activo para medicamentos disueltos o en forma liofilizada.

Aplicación

Los compuestos presentes son adecuados como productos activos farmacéuticos para mamíferos, especialmente para los seres humanos, para el tratamiento de enfermedades dependientes de la SGK.

Así pues, el objeto de la invención está constituido por el empleo de los compuestos según la reivindicación 1, así como de sus derivados, sus solvatos y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades, en las cuales juegue un papel la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de señales de cinasas. En este caso es preferente la SGK.

Es preferente el empleo de los compuestos según la reivindicación 1, así como de sus derivados, sus solvatos y sus estereoisómeros, farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades que sean influenciadas mediante la inhibición de la SGK por medio de los compuestos según la reivindicación 1.

La presente invención abarca el empleo de los compuestos, de conformidad con la invención, según la reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o a la profilaxis de la diabetes (por ejemplo la Diabetes mellitus, la nefropatía diabética, la neuropatía diabética, la angiopatía diabética y la microangiopatía), la adiposidad, el síndrome metabólico (la dislipidemia), la hipertensión sistémica y pulmonar, las enfermedades cardiovasculares (por ejemplo la fibrosis cardíaca y el infarto de miocardio, la hipertrofia cardíaca y la insuficiencia cardíaca, la arterioesclerosis) y las enfermedades renales (por ejemplo la glomeruloesclerosis, la nefroesclerosis, la nefritis, la nefropatía, los trastornos de la excreción de los electrolitos), en general de todos los tipos de fibrosis y de procesos inflamatorios (por ejemplo la cirrosis hepática, la fibrosis pulmonar, la pancreatitis fibrosa, el reumatismo y la artrosis, el Morbus Crohn, la bronquitis crónica, la fibrosis irradiante, la esclerodermia, la fibrosis cística, la formación de cicatrices, el Morbus Alzheimer).

Los compuestos, de conformidad con la invención, pueden inhibir, también, el crecimiento del cáncer, de las células tumorales y de las metástasis tumorales y son adecuados, por lo tanto, para la terapia de tumores.

Los compuestos, de conformidad con la invención, encuentran aplicación, además, para el tratamiento de las coagulopatías, tales como por ejemplo la disfibrinogenemia, la hipoproconvertinemia, la hemofilia B, el defecto de Stuart-Prower, la carencia del complejo de protrombina, la coagulopatía de consumo, la hiperfibrinólisis, la inmunocoagulopatía o las coagulopatías complejas, así como también en la excitabilidad neuronal, por ejemplo la epilepsia. Los compuestos, de conformidad con la invención, pueden emplearse terapéuticamente, así mismo, para el tratamiento de un glaucoma o de una catarata.

Los compuestos, de conformidad con la invención, encuentran aplicación, de igual modo para el tratamiento de las infecciones bacterianas así como también en una terapia antiinfecciosa. Los compuestos, de conformidad con la invención, pueden ser empleados terapéuticamente también para aumentar la capacidad de aprendizaje y la capacidad de atención.

Es preferente el empleo de los compuestos según la reivindicación 1, así como de sus derivados, sus solvatos y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o a la profilaxis de la diabetes, de la adiposidad, del síndrome metabólico (la dislipidemia), de la hipertensión sistémica y pulmonar, de las enfermedades cardiovasculares y de las enfermedades renales, en general en cualquier tipo de fibrosis y de procesos inflamatorio, del cáncer, de las células tumorales, de las metástasis tumorales, de las coagulopatías, de la excitabilidad neuronal, del glaucoma, de la catarata, de las infecciones bacterianas así como en una terapia antiinfecciosa, para aumentar la capacidad de aprendizaje y la capacidad de atención, así como para el tratamiento y la profilaxis del envejecimiento celular y del estrés.

En el caso de la diabetes ésta está constituida, de manera preferente, por la Diabetes mellitus, por la nefropatía diabética, por la neuropatía diabética, por la angiopatía diabética y por la microangiopatía.

En el caso de las enfermedades cardiovasculares se trata, de manera preferente, de la fibrosis cardíaca tras infarto de miocardio, de la hipertrofia cardíaca, de la insuficiencia cardíaca y de la arterioesclerosis.

En el caso de las enfermedades renales se trata, de manera preferente, de la glomeruloesclerosis, de la nefroesclerosis, de la nefritis, de la nefropatía y del trastorno de la excreción de los electrolitos.

En el caso de la fibrosis y de los procesos inflamatorios se trata, de manera preferente, de la cirrosis hepática, de la fibrosis pulmonar, de la pancreatitis fibrosante, del reumatismo y de la artrosis, del Morbus Crohn, de la bronquitis crónica, de la fibrosis irradiante, de la esclerodermia, de la fibrosis quística, de la formación de cicatrices, del Morbus Alzheimer.

Ensayos

Los compuestos de conformidad con la invención, que han sido descritos en los ejemplos, se investigaron en los ensayos descritos más adelante, y se ha encontrado que presentan un efecto inhibitorio de las cinasas. Se conocen otros ensayos por la literatura y podrían ser fácilmente realizados por el técnico en la materia (véanse, por ejemplo, las publicaciones Dhanabal *et al.*, Cancer Res. 59:189-197; Xin *et al.*, J. Biol. Chem. 274:9116-9121; Sheu *et al.*, Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk *et al.*, Dev. Biol. 38:237-248; Gimbrone *et al.*, J. Natl. Cancer Inst. 52:413-427; Nicosia *et al.*, *In Vitro* 18:538-549).

En lo que antecede y a continuación todas las temperaturas se han indicado en °C. En los ejemplos siguientes la expresión "elaboración usual" significa: se añade agua, en caso necesario, se ajusta, en caso necesario, a valores del pH comprendidos entre 2 y 10, según la constitución del producto final, se extrae con acetato de etilo o con diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se concentra por evaporación y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice y/o mediante cristalización. Valores R_f sobre gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

Espectrometría de masas (MS):

EI (ionización por choque electrónico) M⁺

FAB (bombardeo atómico rápido) (M+H)⁺

ESI (ionización por electropulverización) (M+H)⁺ (cuando no se indique otra cosa)

Ejemplo 1

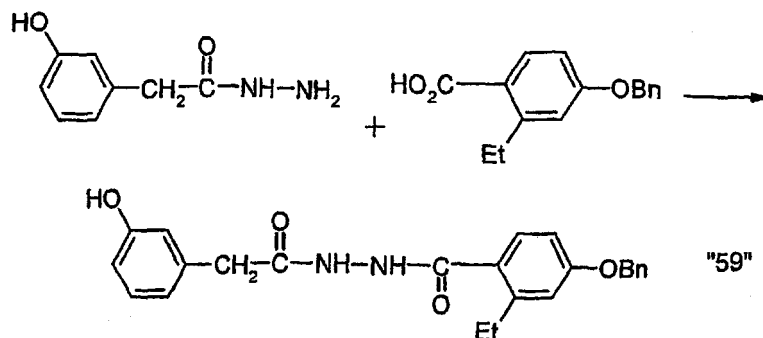
Obtención de la *N'*-[2-(3-hidroxi-fenil)-acetil]-hidrazida del ácido 2-etil-4-benciloxi-benzoico ("60")

1.1



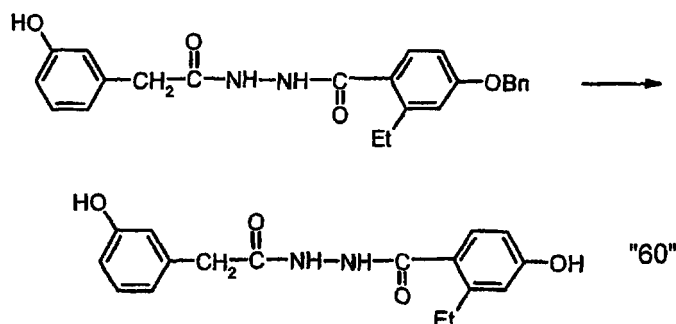
Se añade, gota a gota, a 120 g de 4-benciloxi-2-etil-benzaldehído, disueltos en 1 litro de DMSO, bajo enfriamiento y agitación, una solución acuosa (750 ml) de 85 g de NaClO_2 y 90 g de NaH_2PO_4 , sin que la temperatura deba sobrepasar los 35°C . Se continúa agitando durante otras 3 horas a temperatura ambiente y se separa mediante filtración por succión el precipitado formado. El producto sólido se disuelve, a continuación, en 600 ml de EtOAc, se seca y se concentra de nuevo por evaporación. El residuo se cristaliza en $(\text{Me}_2\text{CH})_2\text{O}$. Se obtiene el ácido 4-benciloxi-2-etil-benzoico; rendimiento 96,2 g (75%); F. $132-133^\circ$.

1.2



Se refluían 1,6 g del ácido 4-benciloxi-2-etil-benzoico con 4 ml de SOCl_2 hasta que se forme una solución clara. Se elimina el SOCl_2 , a continuación se concentra por evaporación hasta sequedad otras $2 \times$ con CH_2Cl_2 . El cloruro de acilo se disuelve ahora en 3 ml de DMF y se añaden 1,14 g de la hidrazida del ácido (3-hidroxi-fenil)-acético. Al cabo de 2 horas de agitación a 40°C se vierte sobre H_2O y se continúa agitando. La sustancia precipitada se separa mediante filtración por succión y se seca. Se obtiene la *N'*-[2-(3-hidroxi-fenil)-acetil]-hidrazida del ácido 4-benciloxi-2-etil-benzoico ("59"); rendimiento 1,49 g (59%); F. $190-191^\circ$.

1.3



Se disuelven 57,4 g de la *N'*-[2-(3-hidroxi-fenil)-acetil]-hidrazida del ácido 4-benciloxi-2-etil-benzoico en 1,5 litros de THF y se hidrogenan durante 24 horas. El catalizador (Pd/C-5%, 35 g) se aporta en 3 porciones. El catalizador se separa mediante filtración por succión, la solución se concentra por evaporación y el residuo se cristaliza en MeCN. Se obtienen 41,1 g de "60" (92%); F. $199-200^\circ$.

Ejemplo 2

Obtención de la *N'*-[2-(3-hidroxi-fenil)-acetil]-hidrazida del ácido 3,5-dihidroxi-4'-metil-bifenil-2-carboxílico ("65")

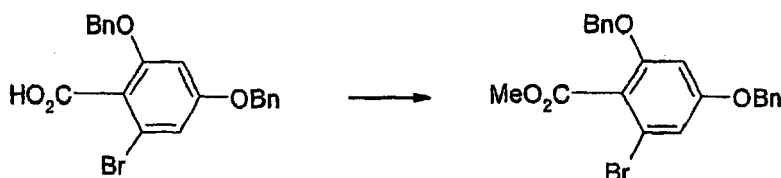
2.1



La reacción se lleva a cabo de manera análoga a la del ejemplo 1.1.

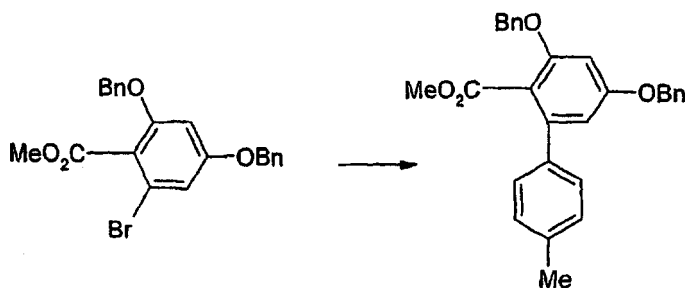
Se obtiene el ácido 2,4-bis-benciloxi-6-bromo-benzoico, F. 152-154°.

2.2



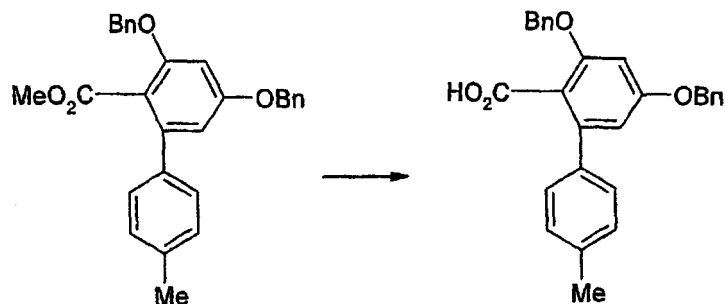
Se agitan 47 g del ácido 2,4-bis-benciloxi-6-bromo-benzoico, 9 ml de MeI y 40 g de K_2CO_3 en 150 ml de DMF durante 2 horas a 50°C. A continuación se diluye con H_2O , se extrae 3x con EtOAc, se seca, se concentra por evaporación y el residuo se cristaliza con $(Me_2CH)_2O$. Rendimiento: 37 g del éster de metilo del ácido 2,4-bis-benciloxi-6-bromo-benzoico (76%); F. 90-91°.

2.3



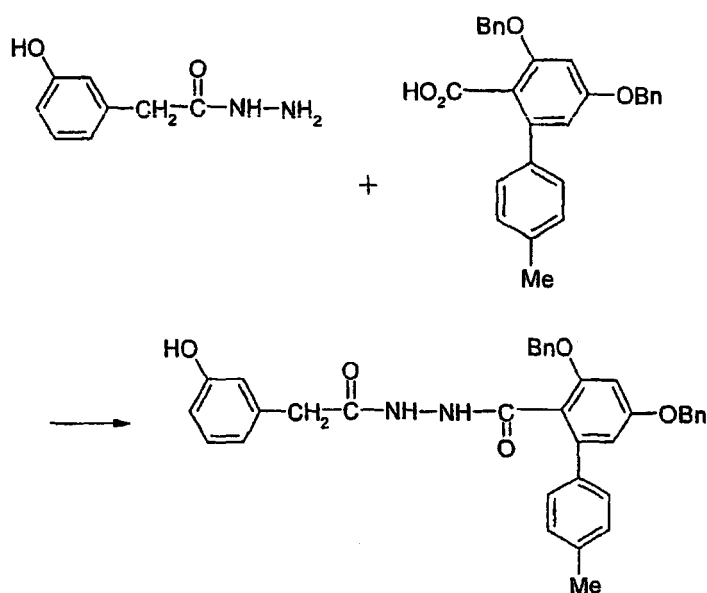
Se calientan, a reflujo, 1,28 g del éster de metilo del ácido 2,4-bis-benciloxi-6-bromo-benzoico, 540 mg del ácido p-tolilborónico, 1,2 g de tetraborato de sodio·10 H_2O , 42,1 mg de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) y 0,01 ml de $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ con 10 ml de THF y 5 ml de H_2O durante 6 horas. Se añaden de nuevo 200 mg de ácido bórico y 400 mg de tetraborato de sodio·10 H_2O y se calienta durante otras 4 horas. La THF se elimina, el residuo se diluye con H_2O y se extrae 3x con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se secan, se concentran por evaporación y se cromatografían a través de gel de sílice. Las fracciones más limpias cristalizan en el armario de hielo sobre $(Me_2CH)_2O$. Rendimiento: 300 mg del éster de metilo del ácido 3,5-bis-benciloxi-4'-metil-bifenil-2-carboxílico (23%); F. 120°.

2.4



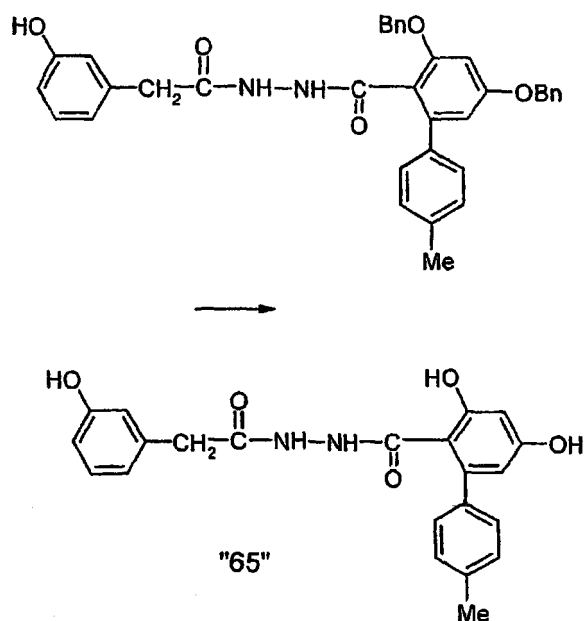
Se agitan durante 2 horas a 135°C, en una bomba de vidrio cerrada, 820 mg del éster de metilo del ácido 3,5-bis-benciloxi-4'-metil-bifenil-2-carboxílico, 1,5 ml de NaOH al 32% y 7 ml de Me₂CHOH. La solución se concentra por evaporación, se diluye con H₂O, se acidifica con HCl y se extrae 3x con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se secan, se concentran por evaporación y se raspan con (Me₂CH)₂O. Rendimiento: 450 mg del ácido 3,5-bis-benciloxi-4'-metil-bifenil-2-carboxílico (57%); F. 307-310°.

2.5



Se agitan 295 mg del ácido 3,5-bis-benciloxi-4'-metil-bifenil-2-carboxílico, 190 mg de la 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (WSCD) y 110 mg del 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) durante 4 horas, a 36°C, en 1,5 ml de DMF. Se añaden 200 mg de la hidrazida del ácido (3-hidroxifenil)-acético y se agita durante la noche a 36°C. La mezcla de la reacción se diluye con 2 ml de MeOH, se introduce, bajo agitación, en H₂O y el precipitado se separa mediante filtración por succión. El producto sólido se disuelve en 20 ml de EtOAc, se seca y se cristaliza en Me₂CHOH/Et₂O. Rendimiento: 240 mg de la *N*'-[2-(3-hidroxifenil)-acetil]-hidrazida del ácido 3,5-bis-benciloxi-4'-metil-bifenil-2-carboxílico (60%); F. 168-169°.

2.6

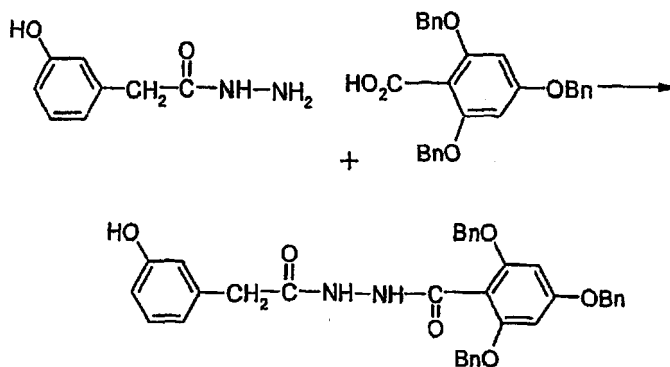


Se hidrogena la N' -[2-(3-hidroxifenil)-acetil]-hidrazida del ácido 3,5-bis-benciloxi-4'-metil-bifenil-2-carboxílico de manera análoga a la del ejemplo 1.3. Se obtiene "65" (22%); F. 97° (descomposición).

Ejemplo 3

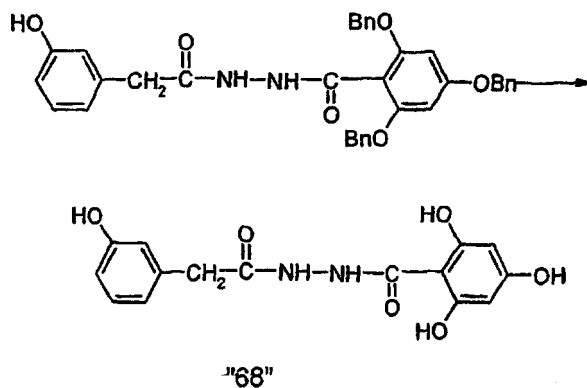
Obtención de la N' -[2-(3-hidroxi-fenil)-acetil]-hidrazida del ácido 2,4,6-trihidroxi-benzoico ("68")

3.1



La copulación del ácido 2,4,6-tribenciloxi-benzoico con la hidrazida del ácido (3-hidroxi-fenil)-acético se lleva a cabo de manera análoga a la del ejemplo 2.5. Se obtiene la N' -[2-(3-hidroxi-fenil)-acetil]-hidrazida del ácido 2,4,6-tribenciloxi-benzoico; rendimiento 40%; F. 154-155°.

3.2

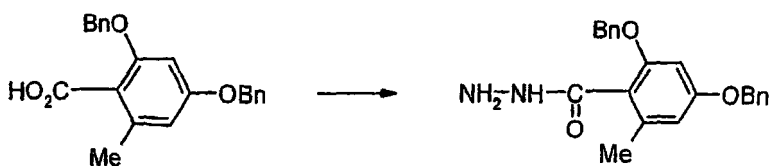


Se hidrogena la N'-[2-(3-hidroxi-fenil)-acetil]-hidrazida del ácido 2,4,6-tribenciloxi-benzoico de manera análoga a la del ejemplo 1.3. Se obtiene "68" (rendimiento 81%); F. 237-238°.

Ejemplo 4

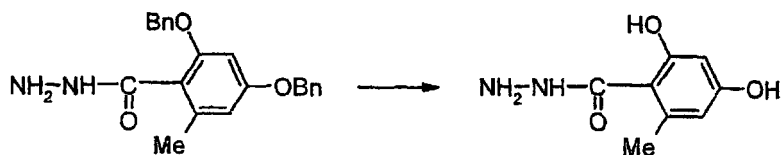
Obtención de la N'-[2-(3,5-dihidroxifenil)-acetil]-hidrazida del ácido 2,4-dihidroxi-6-metil-benzoico ("67")

4.1



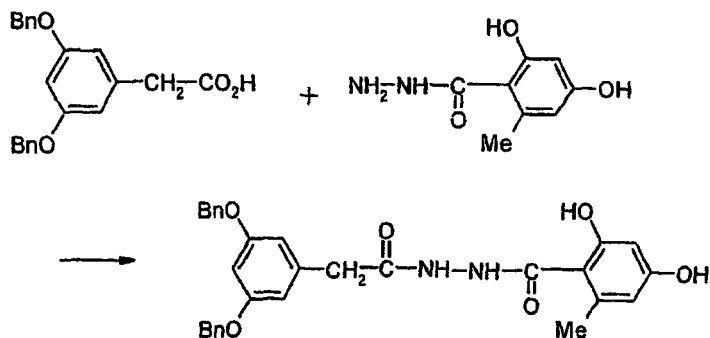
Se monoacila la N₂H₅OH de manera análoga a la del ejemplo 2.5 con el ácido 2,4-dibenciloxi-6-metil-benzoico. Rendimiento: hidrazida del ácido 2,4-dibenciloxi-6-metil-benzoico (63%); F. 136-137°.

4.2



Se hidrogena la hidrazida del ácido 2,4-dibenciloxi-6-metil-benzoico de manera análoga a la del ejemplo 1.3. Rendimiento: hidrazida del ácido 2,4-dihidroxi-6-metil-benzoico (89%); F. 226° (descomposición).

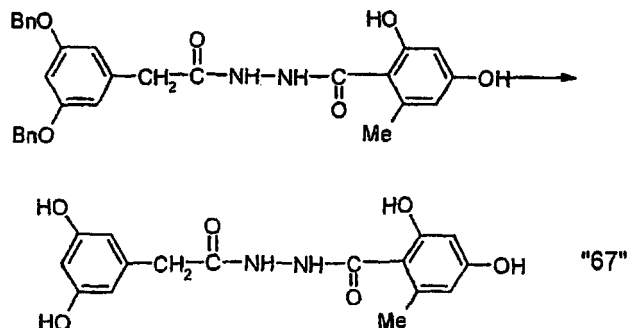
4.3



ES 2 313 631 T3

La copulación del ácido (3,5-bis-benciloxi-fenil)-acético con la hidrazida del ácido 2,4-dihidroxi-6-metil-benzoico se lleva a cabo de manera análoga a la del ejemplo 2.5. Rendimiento: *N'*-[2-(3,5-dibenciloxi-fenil)-acetil]-hidrazida del ácido 2,4-dihidroxi-6-metil-benzoico (39%).

4.4

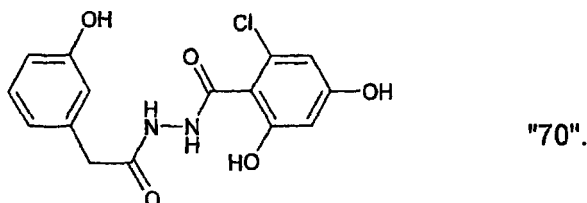


Se hidrogena la *N'*-[2-(3,5-dibenciloxi-fenil)-acetil]-hidrazida del ácido 2,4-dihidroxi-6-metil-benzoico de manera análoga a la del ejemplo 1.3. Rendimiento: "67" (83%); F. 281° (descomposición).

Ejemplo 5

5.1 De manera análoga a la del ejemplo 2.5, se obtiene la *N'*-[2-(3-hidroxi-fenil)-acetil]-hidrazida del ácido 2-cloro-4,6-dimetoxi-benzoico ("69a").

5.2 Se suspenden 9 g de "69a" en 30 ml de diclorometano. Se añaden tota a gota, bajo enfriamiento con hielo, 40 ml de BBr₃. Al cabo de 48 horas a temperatura ambiente se introducen, bajo agitación, 200 ml de agua helada. Se trabaja de manera usual, se separa a través de gel de sílice por medio de un dispositivo CombiFlash COMPANION y se obtienen, tras cristalización en dietiléter, 3,3 g de la *N'*-[2-(3-hidroxi-fenil)-acetil]-hidrazida del ácido 2-cloro-4,6-dihidroxi-benzoico ("70"), F. 217°



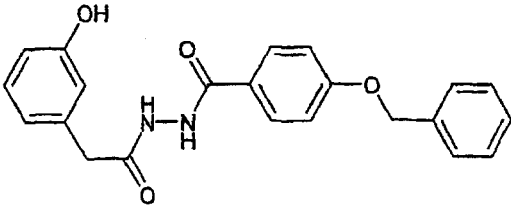
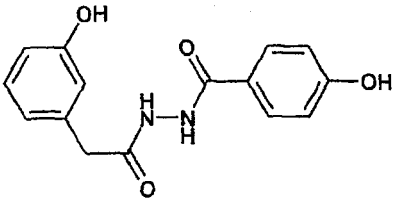
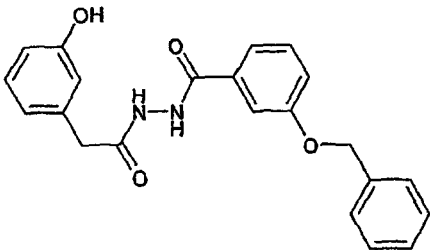
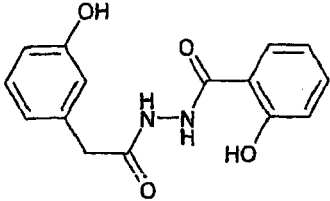
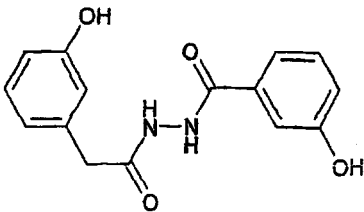
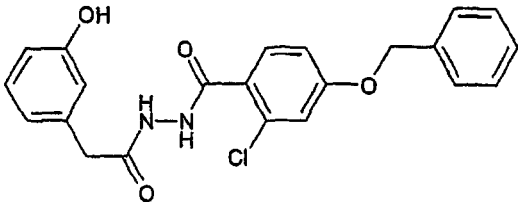
Ejemplo 6

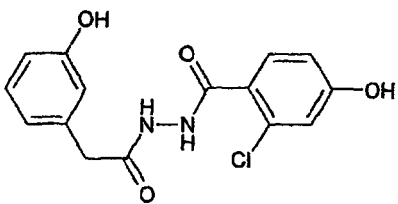
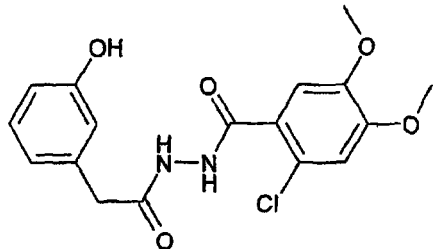
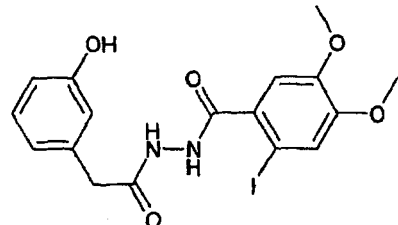
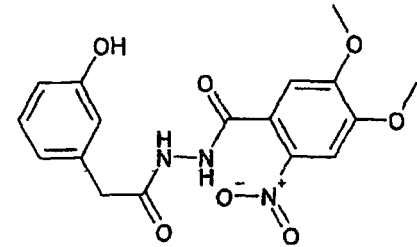
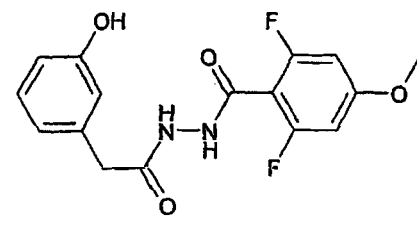
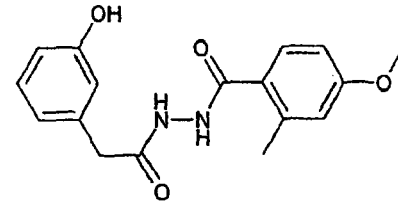
6.1 De manera análoga a la de los ejemplos 2.5 y 2.6, se obtiene la *N'*-[2-(3-hidroxi-fenil)-acetil]-hidrazida del ácido 4-hidroxi-3-nitrobenzoico ("74"), F. 190-193°.

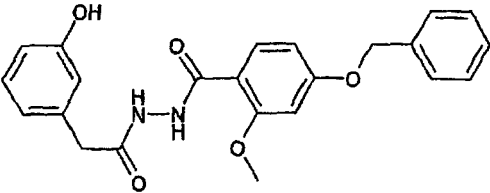
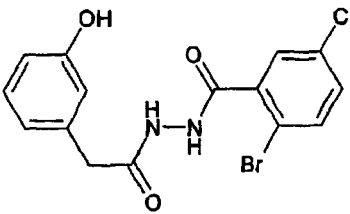
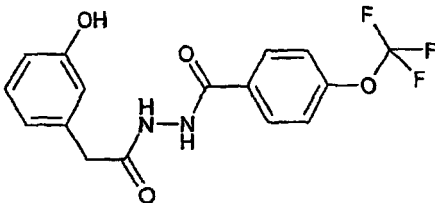
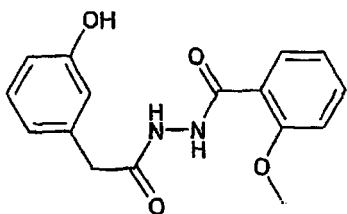
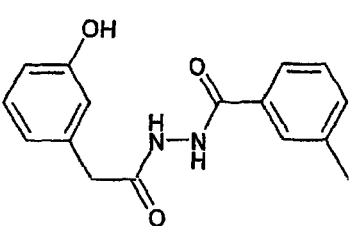
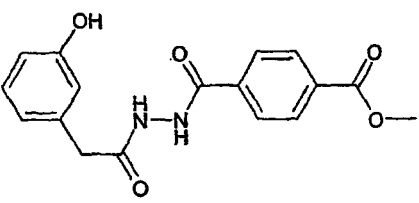
6.2 Se hidrogena "74" según los procedimientos estándar con Pd/C en THF. Se separan el catalizador y el disolvente. El residuo se combina con un poco de metanol/HCl. Se separa el precipitado y se seca. Se obtiene la *N'*-[2-(3-hidroxifenil)-acetil]-hidrazida del ácido 3-amino-4-hidroxi-benzoico ("78"), rendimiento 79%, F. 264-265°.

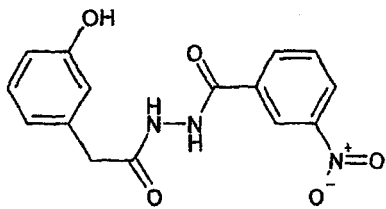
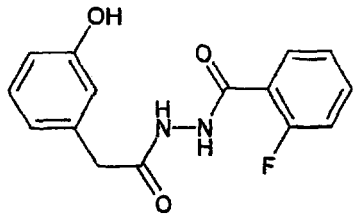
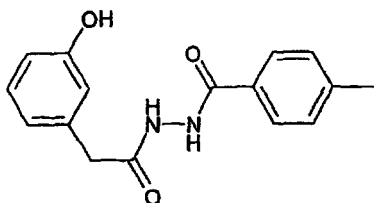
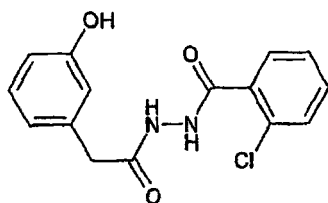
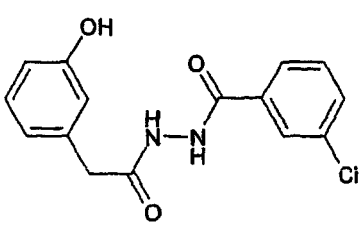
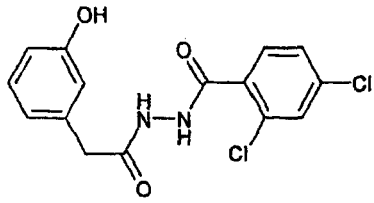
De manera análoga se obtienen los compuestos siguientes

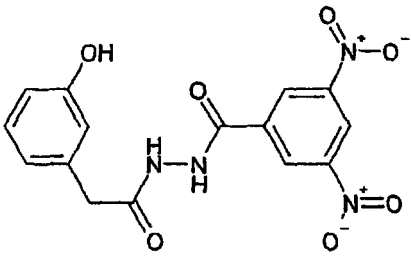
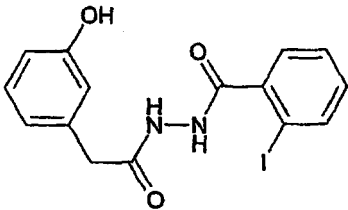
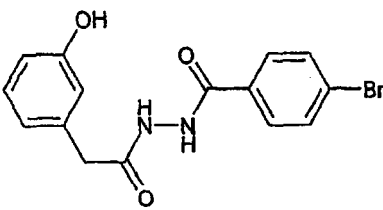
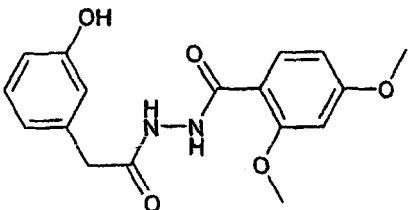
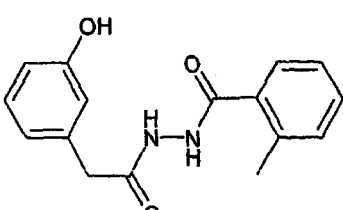
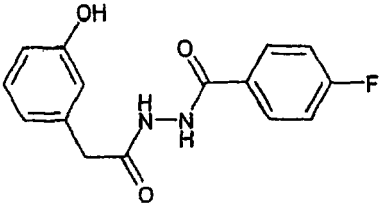
Nr.	Fórmula estructural	F. [°C]
1		233-235

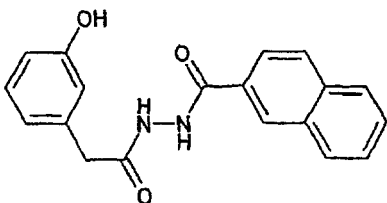
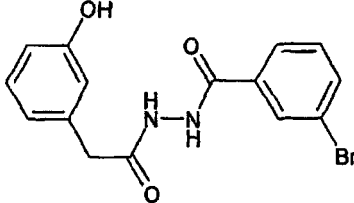
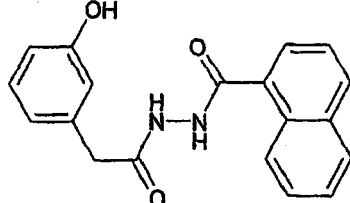
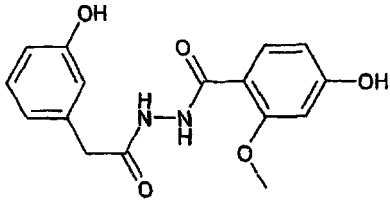
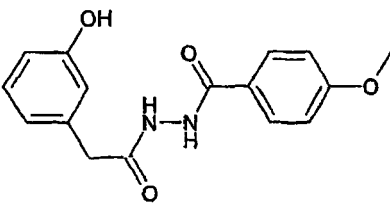
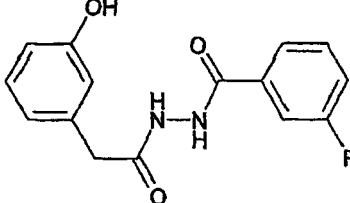
Nr.	Fórmula estructural	F. [°C]
2		199-200
3		207-208
4		152-153
5		214-215
6		224-225
7		162-164

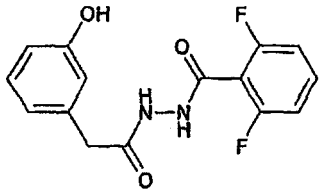
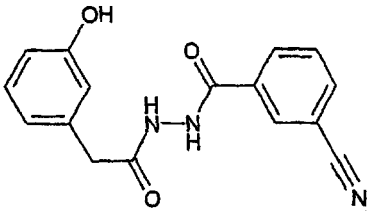
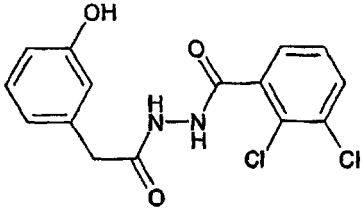
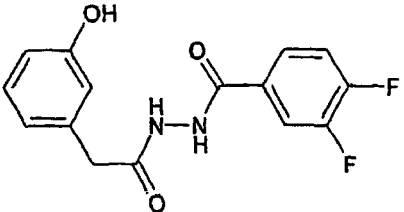
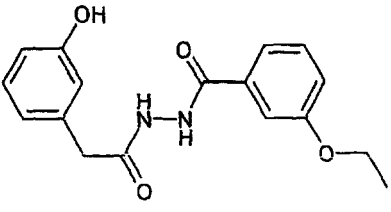
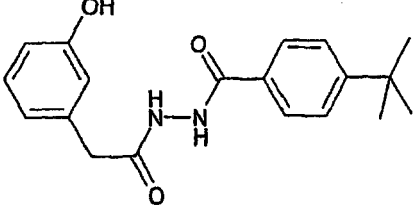
Nr.	Fórmula estructural	F. [°C]
8		165-166
9		174-175
10		199-200
11		226-227
12		198-199
13		171-172

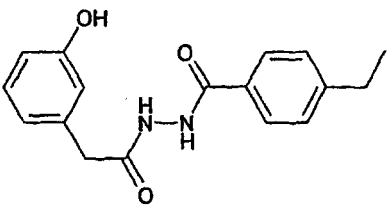
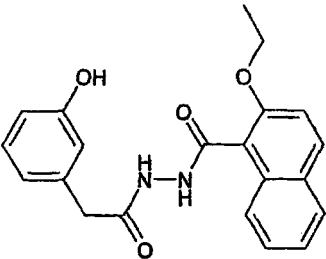
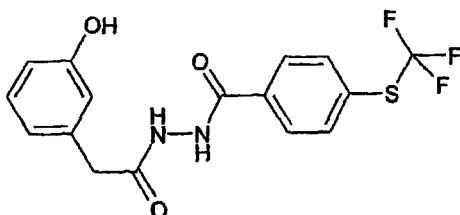
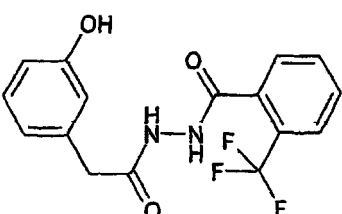
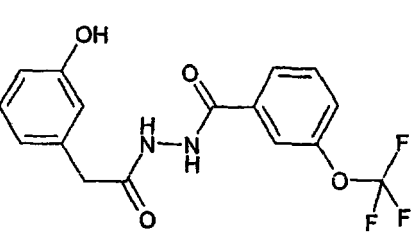
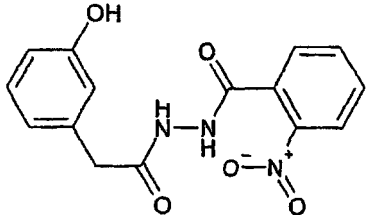
Nr.	Fórmula estructural	F. [°C]
14		193-194
15		212-213
16		189-190
17		181-182
18		156-157
19		201-202

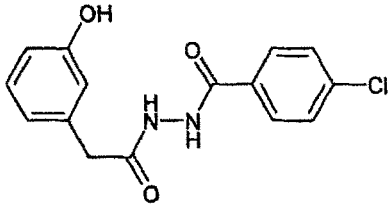
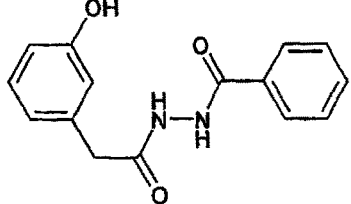
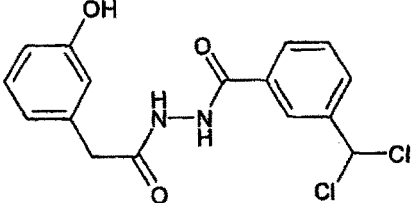
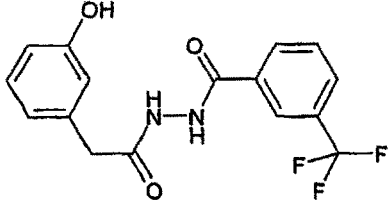
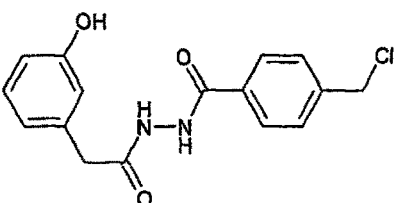
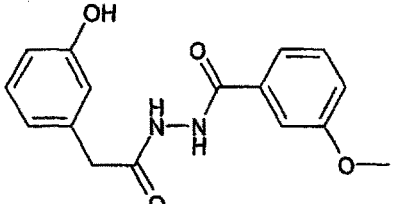
Nr.	Fórmula estructural	F. [°C]
20		179
21		154-155
22		175-176
23		172
24		183-184
25		202-203

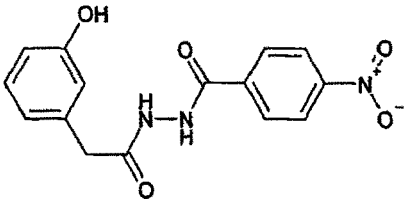
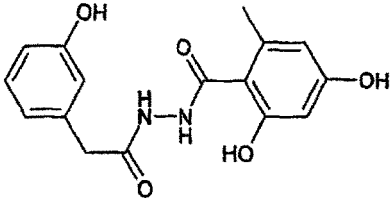
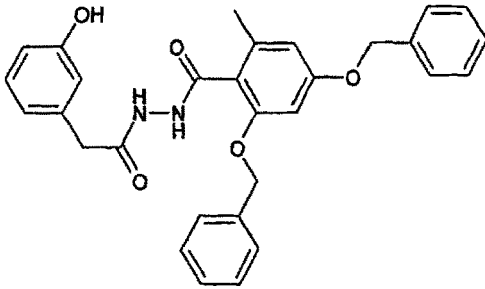
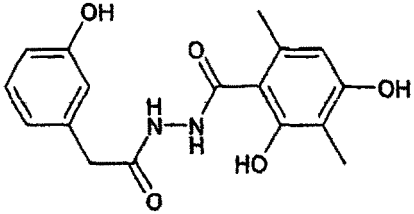
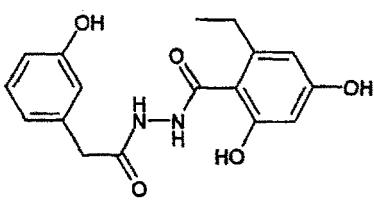
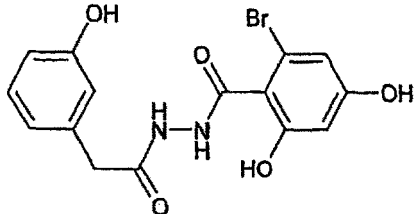
Nr.	Fórmula estructural	F. [°C]
26		248-249
27		190-191
28		229
29		197-198
30		197-198
31		182-183

Nr.	Fórmula estructural	F. [°C]
32		201-202
33		194-195
34		210-211
35		208-209
36		158-159
37		176-177

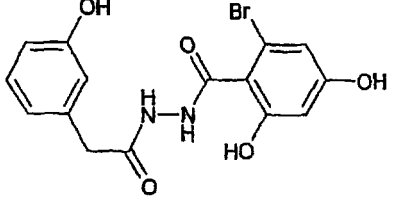
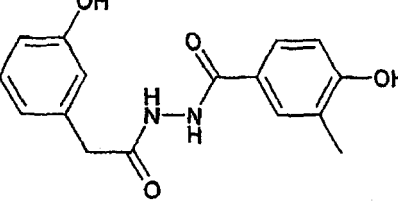
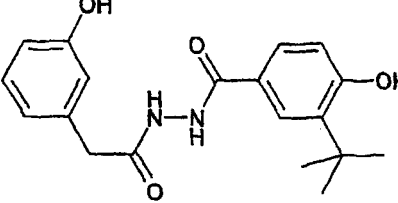
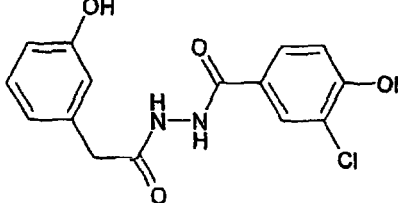
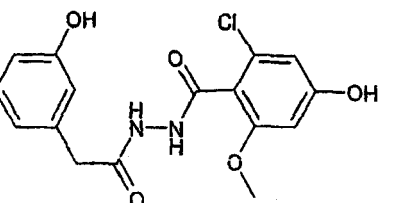
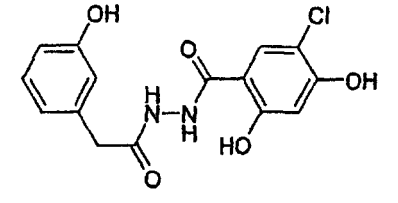
Nr.	Fórmula estructural	F. [°C]
38		191-192
39		181.5-182.5
40		220-221
41		164
42		130-132
43		183-184

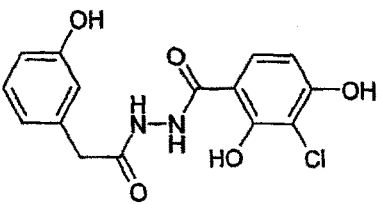
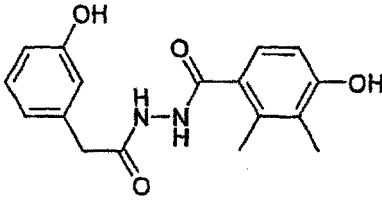
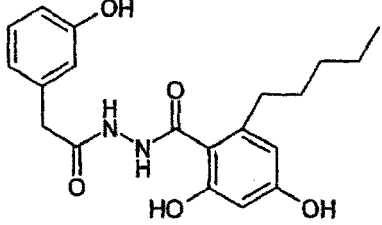
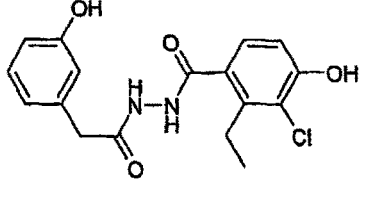
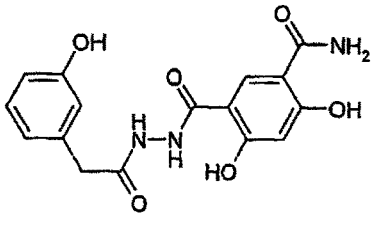
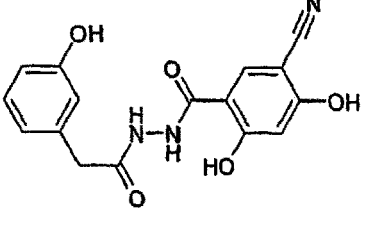
Nr.	Fórmula estructural	F. [°C]
44		155-156
45		148-150
46		165-166
47		195-196
48		256-257
49		206-207

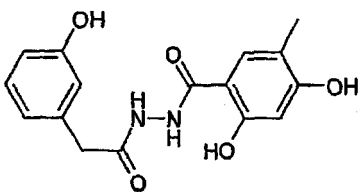
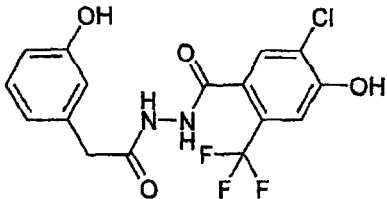
Nr.	Fórmula estructural	F. [°C]
50	 <chem>Oc1ccc(cc1)CC(=O)NNC(=O)c2ccc(Cl)cc2</chem>	223
51	 <chem>Oc1ccc(cc1)CC(=O)NNC(=O)c2ccccc2</chem>	162-163
52	 <chem>Oc1ccc(cc1)CC(=O)NNC(=O)c2ccccc2C(Cl)(Cl)Cl</chem>	154-155
53	 <chem>Oc1ccc(cc1)CC(=O)NNC(=O)c2ccccc2C(F)(F)F</chem>	161-162
54	 <chem>Oc1ccc(cc1)CC(=O)NNC(=O)c2ccc(CCl)cc2</chem>	175-176
55	 <chem>Oc1ccc(cc1)CC(=O)NNC(=O)c2ccc(OC)cc2</chem>	138-139

Nr.	Fórmula estructural	F. [°C]
56		222-223
57		226-227
58		165-166
61		193-194
62		251
63		226-227

Nr.	Fórmula estructural	F. [°C]
64		194-195
66		232-233
69		198-200
71		210-212
72		230-232

Nr.	Fórmula estructural	F. [°C]
73		259
75		207-208
76		154-157
77		230-231
79		105-106
80		269-270

Nr.	Fórmula estructural	F. [°C]
81		252-253
82		251
83		230
84		259
85		260-261
86		258

Nr.	Fórmula estructural	F. [°C]
87		240
88		200-202

Los ejemplos siguientes se refieren a preparaciones farmacéuticas:

Ejemplo A

Viales para inyección

Se ajusta una solución de 100 g de un producto activo según la invención y 5 g de hidrógenofosfato disódico en 3 litros de agua bidestilada a pH 6,5 con ácido clorhídrico 2 n, se filtra de manera estéril, se envasa en viales para inyección, se liofilizan bajo condiciones estériles y se cierran de manera estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de producto activo.

Ejemplo B

Supositorios

Se funde una mezcla de 20 g de un producto activo según la invención con 100 g de lecitina de soja y 1.400 g de manteca de cacao, se cuela en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de producto activo.

Ejemplo C

Solución

Se prepara una solución a partir de 1 g de un producto activo según la invención, de 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, de 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y de 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta a pH 6,8, se enrasa a 1 litro, y se esteriliza mediante irradiación. Esta solución se puede emplear en forma de colirio.

Ejemplo D

Ungüentos

Se mezcla 500 mg de un producto activo según la invención con 99,5 g de vaselina bajo condiciones asépticas.

Ejemplo E

Tabletas

Se prensa una mezcla de 1 kg de producto activo, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de modo habitual para dar tabletas, de tal manera, que cada tableta contenga 10 mg de producto activo.

ES 2 313 631 T3

Ejemplo F

Grageas

- 5 Se prensan tabletas de manera análoga a la del ejemplo E, que a continuación se revisten, de modo habitual, con un revestimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G

10

Cápsulas

- 15 Se cargan 2 kg de producto activo, de manera habitual, en cápsulas de gelatina dura, de tal manera que cada cápsula contenga 20 mg de producto activo.

15

Ejemplo H

Ampollas

20

- Se filtra de manera estéril, una solución de 1 kg de producto activo según la invención en 60 litros de agua bi-destillada, se envasa en ampollas, se liofilizan bajo condiciones estériles y se cierran de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de producto activo.

25

30

35

40

45

50

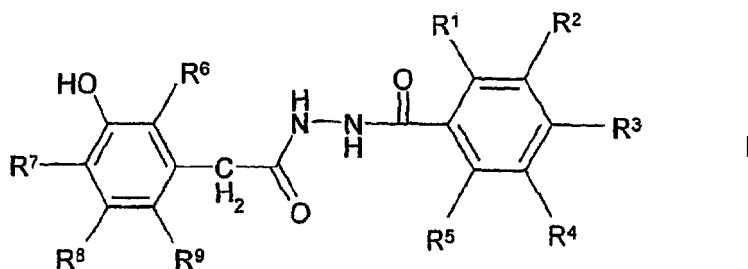
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



en la que

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H, A, OSO_2A , Hal, NO_2 , OR^{10} , $\text{N}(\text{R}^{10})_2$, CN, $-\text{[C(R}^{10})_2]_n\text{COOR}^{10}$, $\text{O-[C(R}^{10})_2]_o\text{COOR}^{10}$, SO_3H , $-\text{[C(R}^{10})_2]_n\text{Ar}$, $-\text{CO-Ar}$, $\text{O-[C(R}^{10})_2]_n\text{Ar}$, $-\text{[C(R}^{10})_2]_n\text{Het}$, $-\text{[C(R}^{10})_2]_n\text{C}\equiv\text{CH}$, $\text{O-[C(R}^{10})_2]_n\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{[C(R}^{10})_2]_n\text{CON(R}^{10})_2$, $-\text{[C(R}^{10})_2]_n\text{CONR}^{10}\text{N(R}^{10})_2$, $\text{O-[C(R}^{10})_2]_n\text{CON(R}^{10})_2$, $\text{O-[C(R}^{10})_2]_o\text{CONR}^{10}\text{N(R}^{10})_2$, NR^{10}COA , $\text{NR}^{10}\text{CON(R}^{10})_2$, $\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{A}$, $\text{N(SO}_2\text{A)}_2$, COR^{10} , $\text{S(O)}_m\text{Ar}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{10}$ o $\text{S(O)}_m\text{A}$,

R^1 y R^2 , R^2 y R^3 , R^3 y R^4 o R^4 y R^5 significan, en conjunto, también CH=CH-CH=CH ,

A significa alquilo con 1 hasta 6 átomos de carbono no ramificado o ramificado, pudiendo estar reemplazados entre 1 y 7 átomos de H por F, o significa alquilo cíclico con 3 hasta 7 átomos de carbono,

Ar significa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por Hal, por A, por OR^{10} , por $\text{N(R}^{10})_2$, por NO_2 , por CN, por fenilo, por $\text{CON(R}^{10})_2$, por NR^{10}COA , por $\text{NR}^{10}\text{CON(R}^{10})_2$, por $\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{A}$, por COR^{10} , por $\text{SO}_2\text{N(R}^{10})_2$, por $\text{S(O)}_m\text{A}$, por $-\text{[C(R}^{10})_2]_n\text{-COOR}^{10}$ y/o por $-\text{O[C(R}^{10})_2]_o\text{-COOR}^{10}$,

Het significa un heterociclo con uno o con dos núcleos saturado, no saturado o aromático, con 1 hasta 4 átomos de N, de O y/o de S, que puede estar sustituido una, dos o tres veces por Hal, por A, por OR^{10} , por $\text{N(R}^{10})_2$, por NO_2 , por CN, por COOR^{10} , por $\text{CON(R}^{10})_2$, por NR^{10}COA , por $\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{A}$, por COR^{10} , por $\text{SO}_2\text{NR}^{10}$, por $\text{S(O)}_m\text{A}$, por =S, por = NR^{10} y/o por =O (oxígeno de carbonilo),

R^{10} significa H o A,

Hal significa F, Cl, Br o I,

m significa 0, 1 o 2,

n significa 0, 1, 2 o 3,

o significa 1, 2 o 3,

así como sus derivados, sus sales, sus solvatos y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que

R^1 significa H, A, Hal, NO_2 , OR^{10} , $-\text{[C(R}^{10})_2]_n\text{Ar}$ o significa $\text{O-[C(R}^{10})_2]_n\text{Ar}$,

así como sus derivados, sus sales, sus solvatos y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

3. Compuestos según la reivindicación 1 o 2, en los que

R^2 significa H, A, Hal, CN, NO_2 , OR^{10} , $-\text{[C(R}^{10})_2]_n\text{Ar}$ o significa $\text{O-[C(R}^{10})_2]_n\text{Ar}$,

así como sus derivados, sus sales, sus solvatos y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

4. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, en los que

R^3 significa H, A, Hal, NO_2 , OR^{10} , $-\text{[C(R}^{10})_2]_n\text{Ar}$, $\text{O-[C(R}^{10})_2]_n\text{Ar}$, $-\text{[C(R}^{10})_2]_n\text{COOR}^{10}$ o $\text{S(O)}_m\text{A}$,

así como sus derivados, sus sales, sus solvatos y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

ES 2 313 631 T3

5. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, en los que

R⁴ significa H, A, Hal, CONH₂, CN, NO₂ o significa OR¹⁰,

así como sus derivados, sus sales, sus solvatos y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

6. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, en los que

R⁵ significa H, A, Hal, OR¹⁰, -[C(R¹⁰)₂]_nAr o significa O-[C(R¹⁰)₂]_nAr,

así como sus derivados, sus sales, sus solvatos y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

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

R⁶ significa H o A,

así como sus derivados, sus sales, sus solvatos y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

8. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, en los que

R⁷ significa H, A o significa OR¹⁰,

así como sus derivados, sus sales, sus solvatos y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

9. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 8, en los que

R⁸ significa H, A o significa OR¹⁰,

así como sus derivados, sus sales, sus solvatos y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

10. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 9, en los que

R⁹ significa H o A,

así como sus derivados, sus sales, sus solvatos y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

11. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 10, en los que

Ar significa fenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por Hal y/o por A,

así como sus derivados, sus sales, sus solvatos y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

12. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 11, en los que

Het significa un heterociclo con un solo núcleo, saturado, insaturado o aromático, con 1 a 2 átomos de N y/o de O, que puede estar no sustituido o que puede estar sustituido una, dos o tres veces por A, por Hal, por OH y/o por OA,

así como sus derivados, sus sales, sus solvatos y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

13. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 12, en los que

Het significa un heterociclo con un solo núcleo, saturado, con 1 a 2 átomos de N y/o de O, que puede estar no sustituido o que puede estar sustituido una o dos veces por A,

así como sus derivados, sus sales, sus solvatos y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

ES 2 313 631 T3

14. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 13, en los que

Het significa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por A, por Hal, por OH y/o por OA,

así como sus derivados, sus sales, sus solvatos y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

15. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 14, en los que

R¹ significa H, A, Hal, NO₂, OR¹⁰, -[C(R¹⁰)₂]_nAr o significa O-[C(R¹⁰)₂]_nAr,

R² significa H, A, Hal, CN, N(R¹⁰)₂, NO₂, OR¹⁰, -[C(R¹⁰)₂]_nAr o significa O-[C(R¹⁰)₂]_nAr,

R³ significa H, A, Hal, NO₂, OR¹⁰, -[C(R¹⁰)₂]_nAr, O-[C(R¹⁰)₂]_nAr, -[C(R¹⁰)₂]_nCOOR¹⁰ o S(O)_mA,

R⁴ significa H, A, Hal, CONH₂, CN, NO₂ o significa OR¹⁰,

R⁵ significa H, A, Hal, OR¹⁰, -[C(R¹⁰)₂]_nAr o significa O-[C(R¹⁰)₂]_nAr,

R⁶ significa H,

R⁷ significa H o significa OR¹⁰,

R⁸ significa H o significa OR¹⁰,

R⁹ significa H,

R¹ y R², R² y R³, R³ y R⁴ o R⁴ y R⁵ significan en conjunto, también CH=CH-CH=CH,

A significa alquilo con 1 hasta 6 átomos de carbono no ramificado o ramificado, pudiendo estar reemplazados entre 1 y 7 átomos de H por F,

Ar significa fenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por Hal y/o por A,

R¹⁰ significa H o A,

Hal significa F, Cl, Br o I,

m significa 0, 1 o 2,

n significa 0, 1, 2 o 3,

así como sus derivados, sus sales, sus solvatos y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

16. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 15, en los que

R¹ significa OH, A o Hal,

R² significa H, A o Hal,

R³ significa OH,

R⁴ significa H, A o Hal,

R⁵ significa H o significa OH,

R⁶ significa H,

R⁷ significa H,

R⁸ significa H,

R⁹ significa H,

R¹ y R², R² y R³, R³ y R⁴ o R⁴ y R⁵ significan en conjunto, también CH=CH-CH=CH,

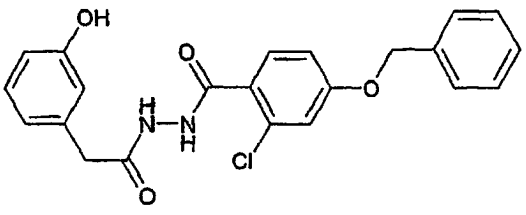
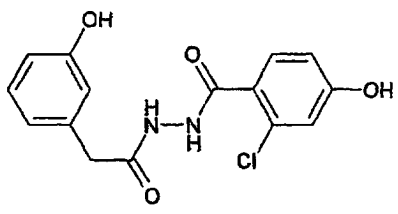
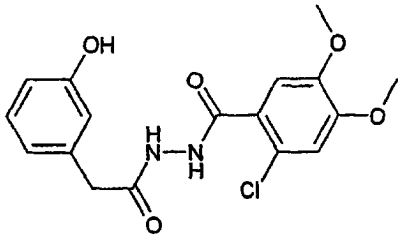
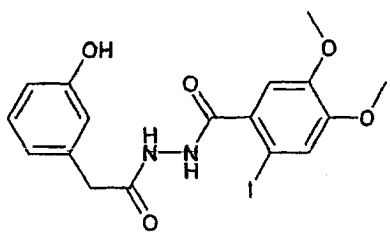
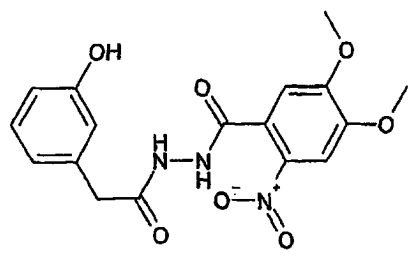
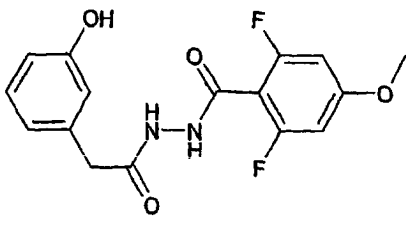
A significa alquilo con 1 hasta 6 átomos de carbono no ramificado o ramificado, pudiendo estar reemplazados entre 1 y 7 átomos de H por F,

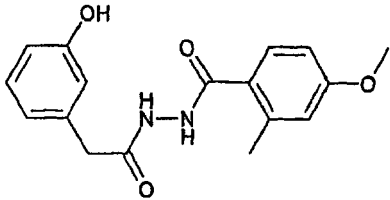
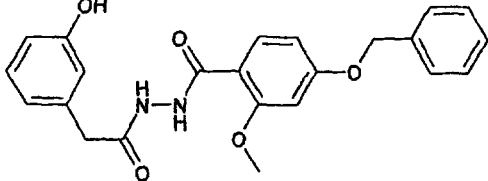
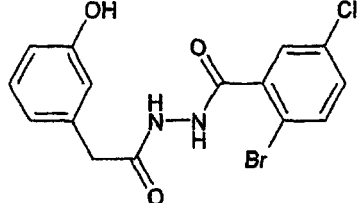
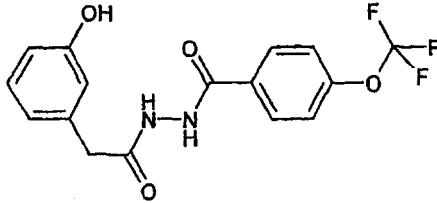
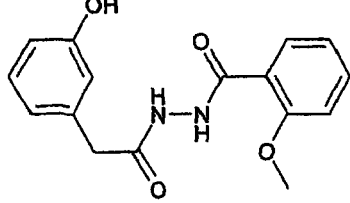
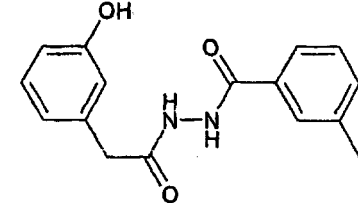
Hal significa F, Cl, Br o I,

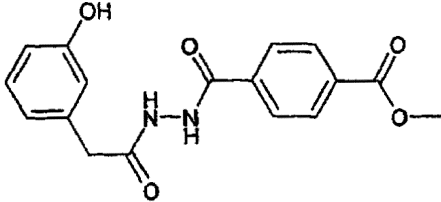
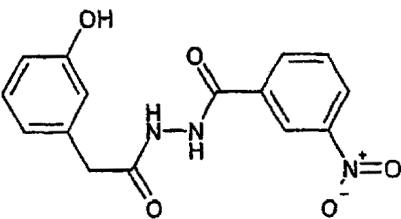
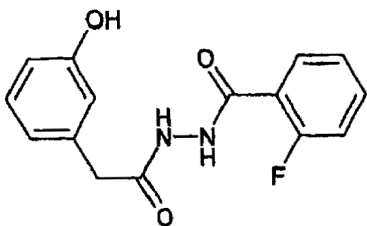
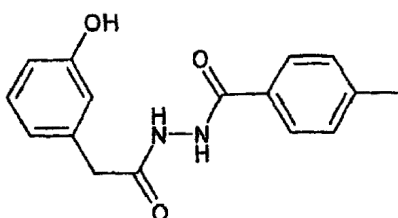
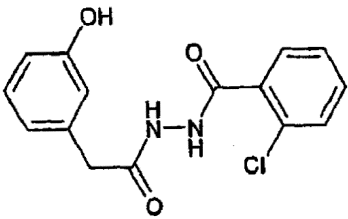
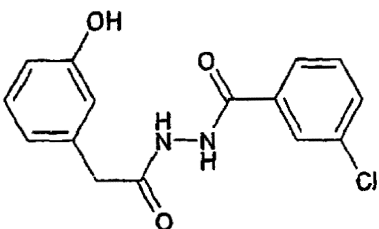
así como sus derivados, sus sales, sus solvatos y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

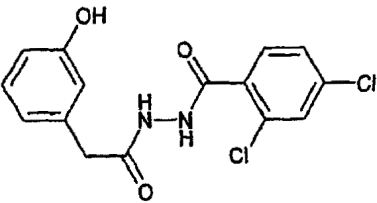
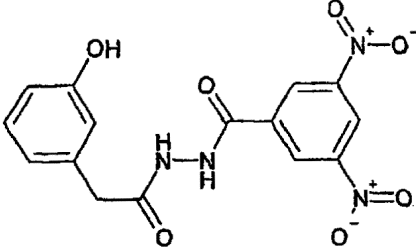
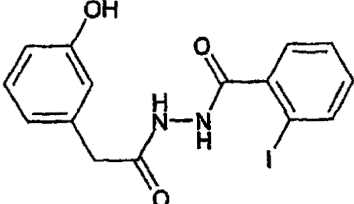
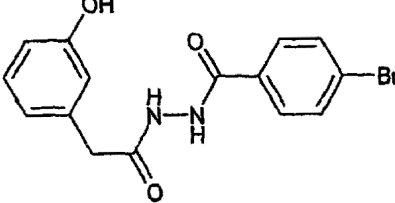
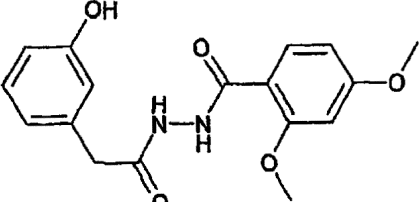
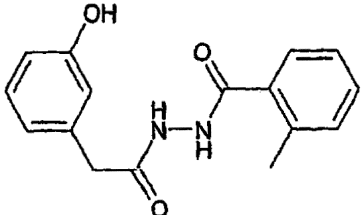
17. Compuestos según la reivindicación 1, elegidos entre el grupo formado por

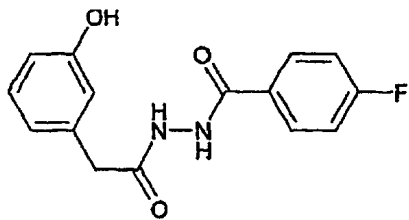
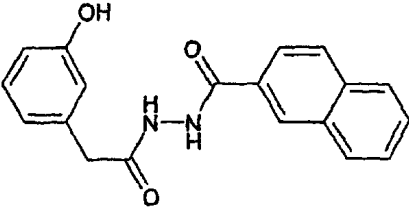
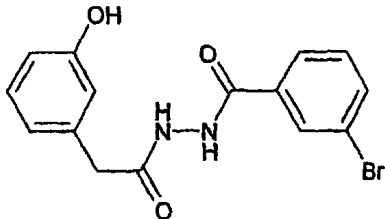
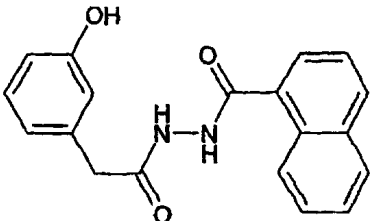
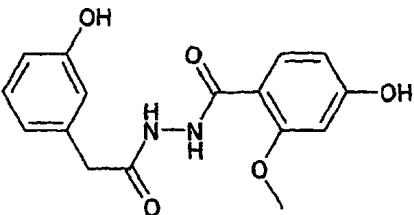
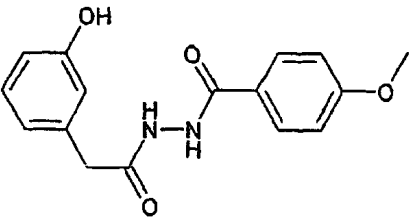
Nr.	Fórmula estructural
1	
2	
3	
4	
5	
6	

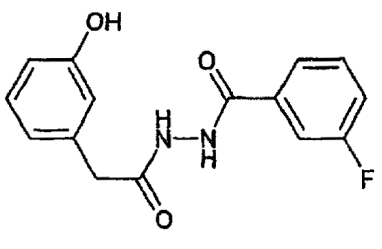
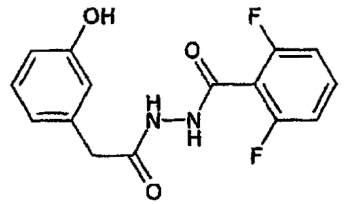
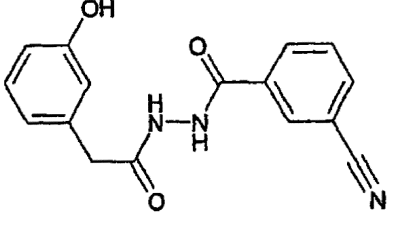
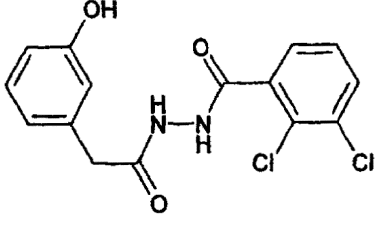
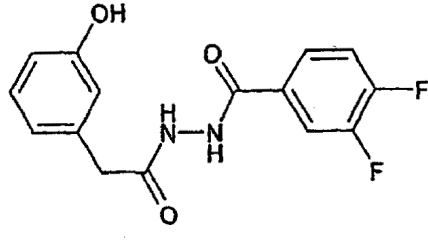
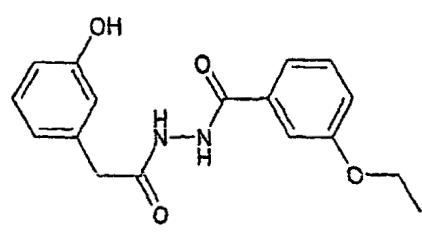
Nr.	Fórmula estructural
7	
8	
9	
10	
11	
12	

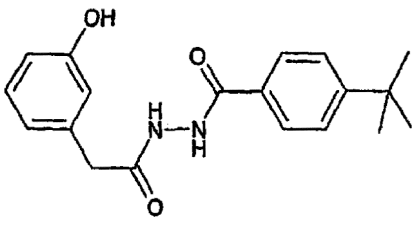
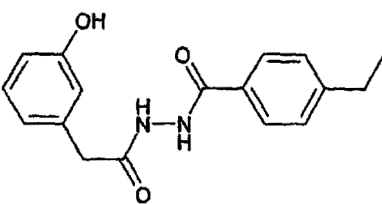
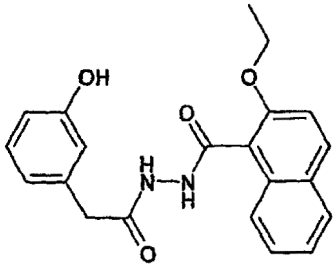
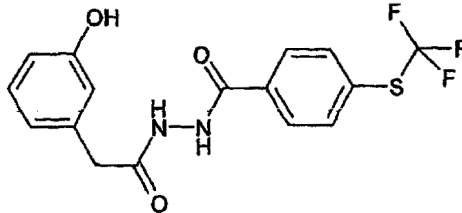
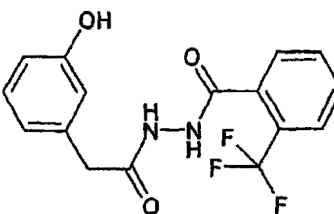
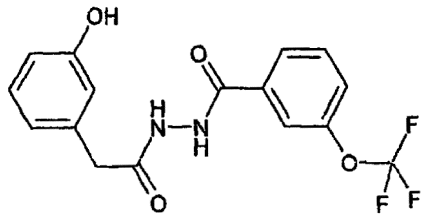
Nr.	Fórmula estructural
13	
14	
15	
16	
17	
18	

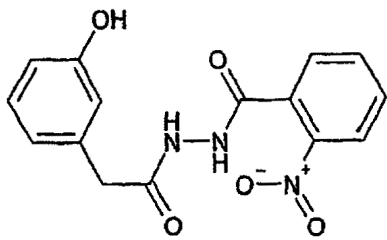
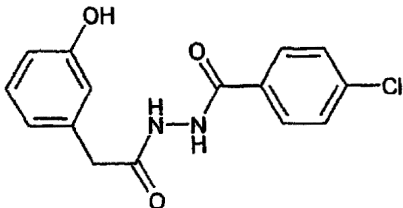
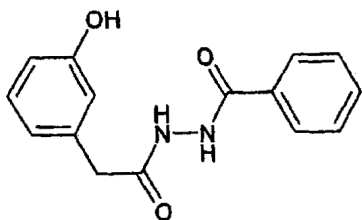
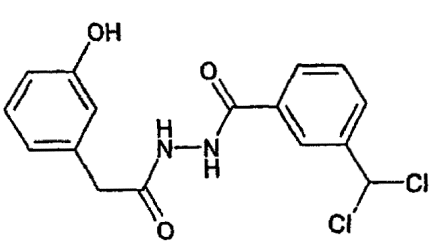
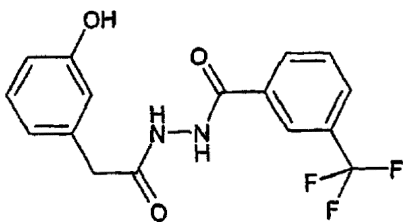
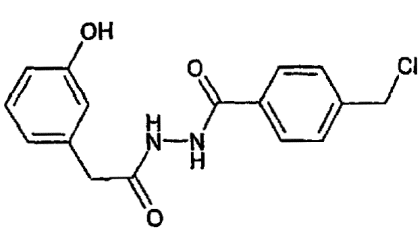
Nr.	Fórmula estructural
19	
20	
21	
22	
23	
24	

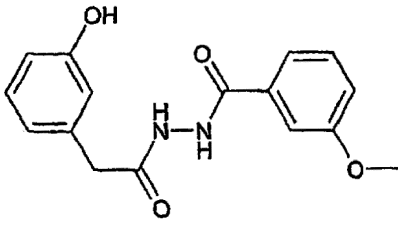
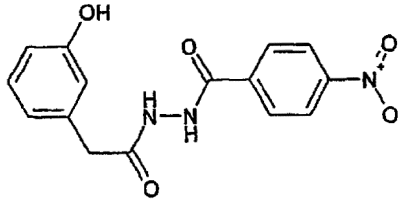
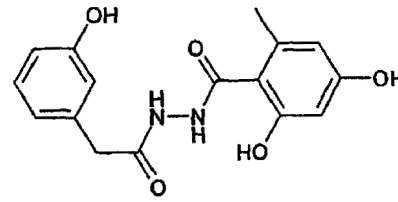
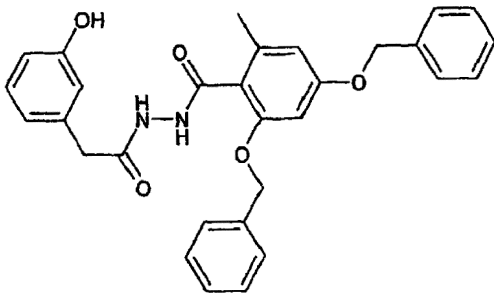
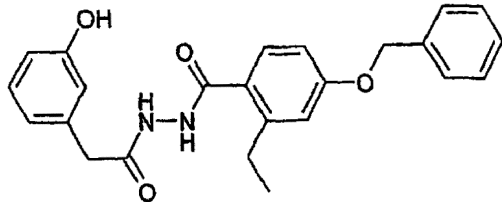
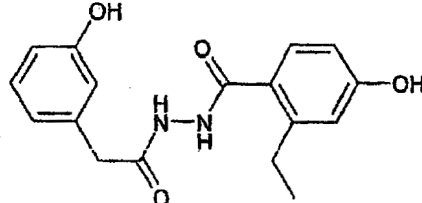
Nr.	Fórmula estructural
25	
26	
27	
28	
29	
30	

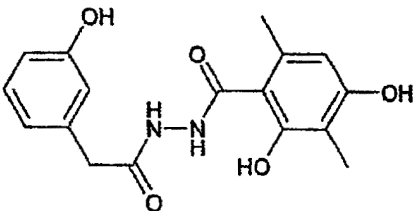
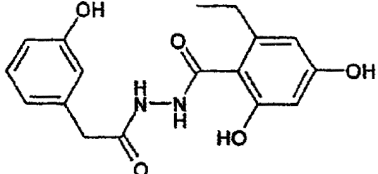
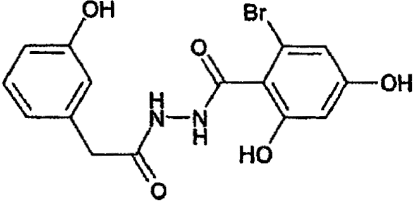
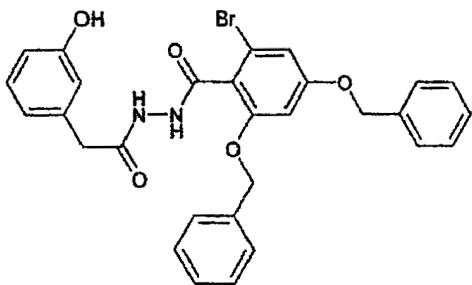
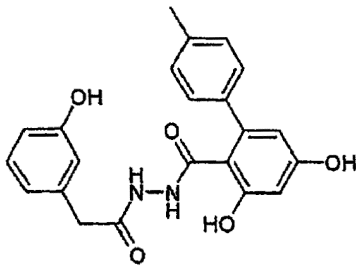
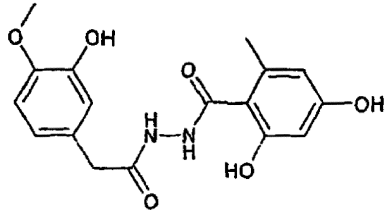
Nr.	Fórmula estructural
31	 <chem>Oc1ccccc1CC(=O)NNC(=O)c2ccc(F)cc2</chem>
32	 <chem>Oc1ccccc1CC(=O)NNC(=O)c2c1ccccc2</chem>
33	 <chem>Oc1ccccc1CC(=O)NNC(=O)c2cccc(Br)c2</chem>
34	 <chem>Oc1ccccc1CC(=O)NNC(=O)c2c1ccccc2</chem>
35	 <chem>COc1cccc(O)c1C(=O)NNC(=O)Cc2ccccc2O</chem>
36	 <chem>COc1ccc(C(=O)NNC(=O)Cc2ccccc2O)cc1</chem>

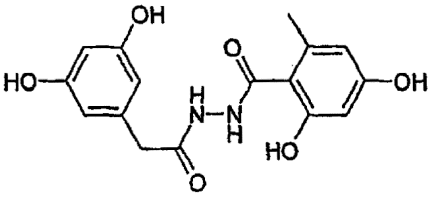
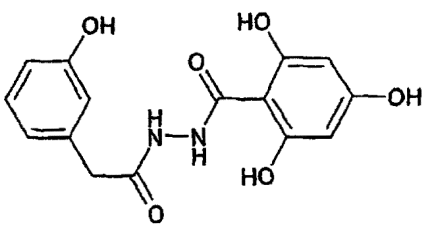
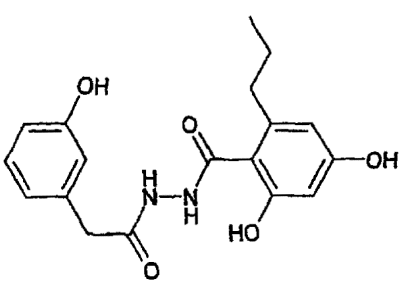
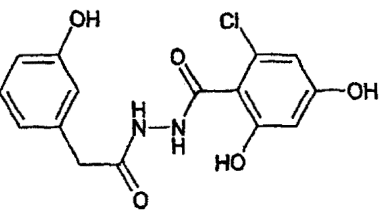
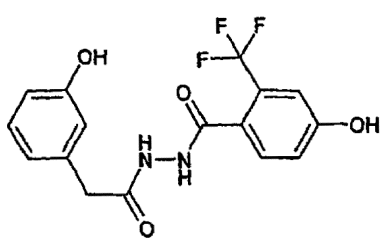
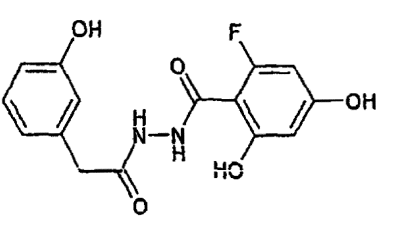
Nr.	Fórmula estructural
37	 <chem>Oc1ccccc1CC(=O)NNC(=O)c2ccc(F)cc2</chem>
38	 <chem>Oc1ccccc1CC(=O)NNC(=O)c2cc(F)cc(F)c2</chem>
39	 <chem>Oc1ccccc1CC(=O)NNC(=O)c2ccc(C#N)cc2</chem>
40	 <chem>Oc1ccccc1CC(=O)NNC(=O)c2cc(Cl)c(Cl)cc2</chem>
41	 <chem>Oc1ccccc1CC(=O)NNC(=O)c2cc(F)cc(F)c2</chem>
42	 <chem>Oc1ccccc1CC(=O)NNC(=O)c2ccc(OCC)cc2</chem>

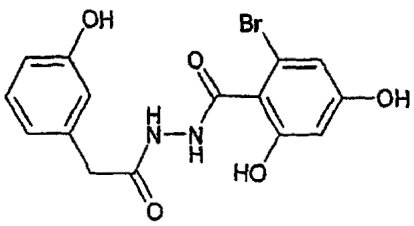
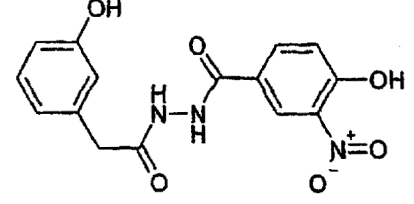
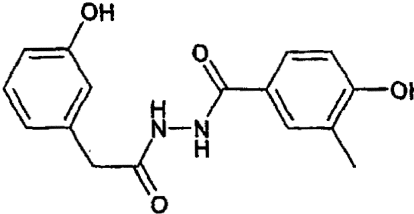
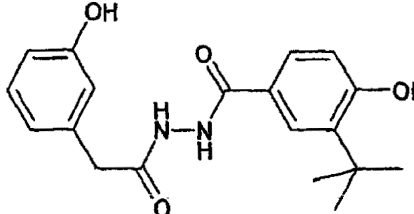
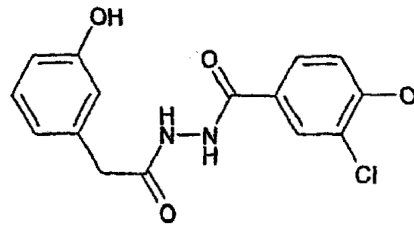
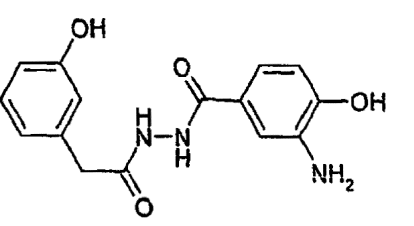
Nr.	Fórmula estructural
43	
44	
45	
46	
47	
48	

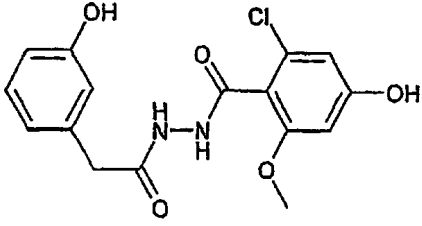
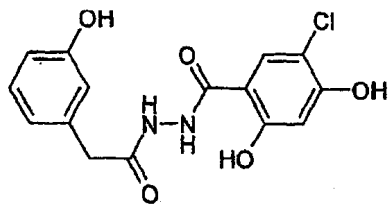
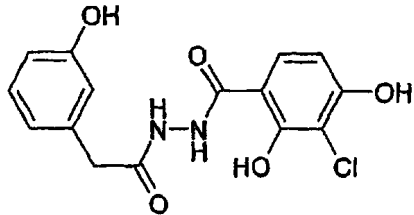
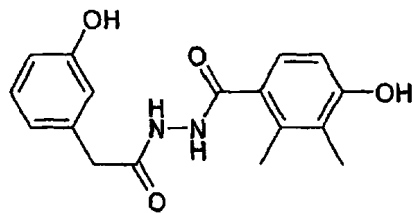
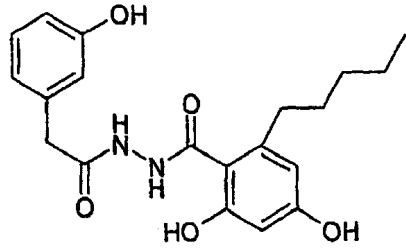
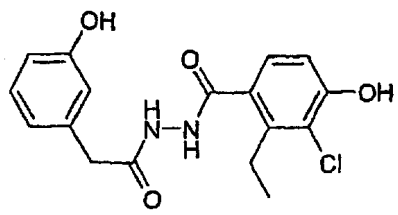
Nr.	Fórmula estructural
49	 <chem>Oc1ccc(cc1)CC(=O)NNC(=O)c2ccccc2[N+](=O)[O-]</chem>
50	 <chem>Oc1ccc(cc1)CC(=O)NNC(=O)c2ccc(Cl)cc2</chem>
51	 <chem>Oc1ccc(cc1)CC(=O)NNC(=O)c2ccccc2</chem>
52	 <chem>Oc1ccc(cc1)CC(=O)NNC(=O)c2ccccc2C(Cl)(Cl)C</chem>
53	 <chem>Oc1ccc(cc1)CC(=O)NNC(=O)c2ccccc2C(F)(F)F</chem>
54	 <chem>Oc1ccc(cc1)CC(=O)NNC(=O)c2ccc(CCl)cc2</chem>

Nr.	Fórmula estructural
55	
56	
57	
58	
59	
60	

Nr.	Fórmula estructural
61	
62	
63	
64	
65	
66	

Nr.	Fórmula estructural
67	
68	
69	
70	
71	
72	

Nr.	Fórmula estructural
73	 <chem>Oc1ccccc1CC(=O)NNC(=O)c2cc(O)c(O)c(Br)c2</chem>
74	 <chem>Oc1ccccc1CC(=O)NNC(=O)c2cc(O)c([N+](=O)[O-])cc2</chem>
75	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)NNC(=O)c2cc(O)ccc2</chem>
76	 <chem>CC(C)(C)C1=CC=C(C=C1)C(=O)NNC(=O)c2cc(O)ccc2</chem>
77	 <chem>Oc1ccccc1CC(=O)NNC(=O)c2cc(O)c(Cl)cc2</chem>
78	 <chem>Nc1cc(O)ccc1C(=O)NNC(=O)c2cc(O)ccc2</chem>

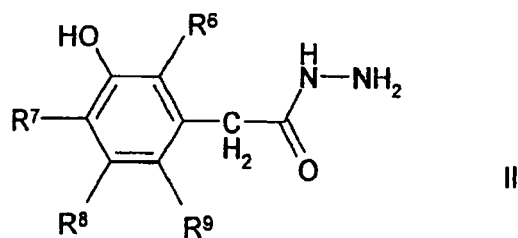
Nr.	Fórmula estructural
79	
80	
81 82	 
83	
84	

Nr.	Fórmula estructural
85	
86	
87	
88	

así como sus derivados, sus sales, sus solvatos y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

18. Procedimiento para la obtención de los compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 17 así como sus derivados, sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros, farmacéuticamente empleables, **caracterizado** porque

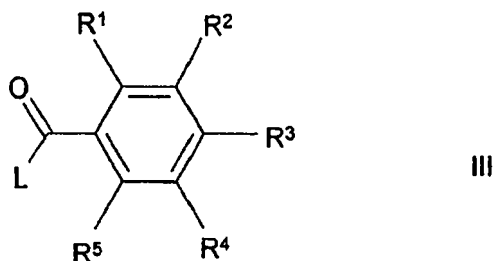
a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



en la que

R^6 , R^7 , R^8 y R^9 tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula III

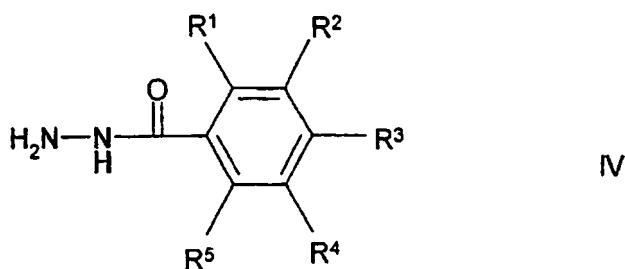


en la que

L significa Cl, Br, I o un grupo OH libre o reactivo, funcionalmente modificado y

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados indicados en la reivindicación 1, o

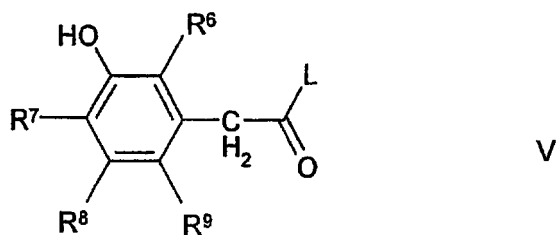
b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV



en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula V



en la que

L significa Cl, Br, I o un grupo OH libre o reactivo, funcionalmente modificado y

R^6 , R^7 , R^8 y R^9 tienen los significados indicados en la reivindicación 1, o

c) se transforma en un compuesto de la fórmula I un resto R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y/o R^9 en otro resto R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y/o R^9 ,

disociándose un éter mediante hidrólisis o mediante hidrogenólisis,

y/o se transforma una base o un ácido de la fórmula I en una de sus sales.

ES 2 313 631 T3

19. Medicamentos, que contienen al menos un compuesto según las reivindicaciones 1 a 17 y/o sus derivados, sus solvatos y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, así como en caso dado excipientes y/o productos auxiliares.

5 20. Empleo de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 17, así como de sus derivados, de sus solvatos y de sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la profilaxis de enfermedades, en la que juegue un papel la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de señales de cinasas.

10 21. Empleo según la reivindicación 20, en el que la cinasa es la SGK.

22. Empleo según la reivindicación 21 de compuestos de conformidad con las reivindicaciones 1 a 17, así como de sus derivados, sus solvatos y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades que queden
15 influenciadas por la inhibición de la SGK por medio de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 17.

23. Empleo según la reivindicación 22 de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 17, así como de sus derivados, de sus solvatos y de sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o a la profilaxis de la diabetes, de la adiposidad, del síndrome metabólico (la dislipidemia), de la hipertensión sistémica y pulmonar, de las enfermedades cardiovasculares y de las enfermedades renales, en general de cualquier tipo de fibrosis y de procesos inflamatorios, del cáncer, de las células tumorales, de las metástasis tumorales, de la coagulopatía, de la excitabilidad neuronal, del glaucoma, de la catarata, de las infecciones bacterianas así como en una terapia antiinfecciosa, para aumentar la capacidad de aprendizaje y la capacidad de atención, así como para el tratamiento y para la profilaxis del envejecimiento celular y del estrés y para el tratamiento del Tinnitus.

24. Empleo según la reivindicación 23, en el que la diabetes es la Diabetes mellitus, la nefropatía diabética, la neuropatía diabética, la angiopatía diabética y la microangiopatía.

30 25. Empleo según la reivindicación 23, en el que las enfermedades cardiovasculares están constituidas por la fibrosis cardíaca tras infarto de miocardio, la hipertrofia cardíaca, la insuficiencia cardíaca y la arterioesclerosis.

26. Empleo según la reivindicación 23, en el que las enfermedades renales están constituidas por la glomeruloesclerosis, la nefrosclerosis, la nefritis, la nefropatía y los trastornos de la excreción de los electrolitos.

35 27. Empleo según la reivindicación 23, en el que la fibrosis y los procesos inflamatorios están constituidos por la cirrosis hepática, la fibrosis pulmonar, la pancreatitis fibrosante, el reumatismo y la artrosis, el Morbus Crohn, la bronquitis crónica, la fibrosis irradiante, la esclerodermis, la fibrosis quística, la formación de cicatrices y el Morbus Alzheimer.

40 28. Medicamentos que contienen, al menos, un compuesto según las reivindicaciones 1 a 17 y/o sus derivados, sus solvatos y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones y, al menos, otro producto activo para medicamentos.

45 29. Estuche (kit), constituido por envases independientes de

(a) una cantidad activa de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 17 y/o de sus derivados, de sus solvatos y/o de sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, y

50 (b) una cantidad activa de otro producto activo para medicamentos.

55

60

65