DESCRIÇÃO

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 98 523

REQUERENTE: ALLERGAN, INC., norte-americana (Estado de Delaware), com sede em 2525 Dupont Drive, P.O. Box 19534, Irvine, CA 92713-9534, Estados Unidos da América

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de derivados da (2--imidazolin-2-ilamino)quinoxalina e de composições farmacêuticas"

INVENTORES: Charles Gluchowski

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

Estados Unidos da América em 31 de Julho de 1990 sob o nº. 07/560 776

72853

16761-CIP(AP)-Portugal

PATENTE Nº 98 523

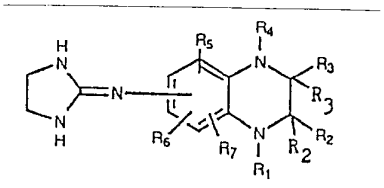
"Processo de preparação de derivados da (2-imidazolin-2-ilamino)quinoxalina e de composições farmacêuticas"

para que

ALLERGAN, INC., pretende obter privilégio de invenção em Portugal.

R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo de preparação de derivados da (2-imidazolin-2-ilamino)quinoxalina com a fórmula



e dos seus sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, onde R_1 e R_4 são seleccionados, independentemente, de entre o grupo consistindo de H e dos radicais alquilo possuindo 1 a 4 átomos de carbono; os grupos R_2 são, cada um, H ou radicais alquilo possuindo 1 a 4 átomos de carbono ou são, em conjunto, oxo; os grupos R_3 são, cada um, H ou radicais alquilo possuindo 1 a 4 átomos de carbono ou são, em conjunto, oxo, desde que os referidos R_2 ou os referidos R_3 sejam radicais alquilo; o grupo 2-imidazolin-2-ilamino pode estar em qualquer das posições 5, 6, 7 ou 8 do núcleo quinoxalina; e cada um dos grupos R_5, R_6 e R_7 está localizado numa das posições 5, 6, 7 ou 8 restantes do núcleo quinoxalina e é seleccionado, independentemente, de entre o grupo consistindo de Cl, Br, H e dos radicais alquilo possuindo 1 a 3

átomos de carbono.

O processo compreende:

A - a) a reacção de 4-nitro-1,2-fenilenodiamina com o haleto de carbonilo substituído com haleto adequado, ciclização dos isómeros e recuperação dos isómeros ciclizados,

b) hidrogenação da quinoxalina substituída, assim obtida, de modo a converter o grupo nitro num grupo amino, seguida de separação e recuperação do produto hidrogenado,

c) uma ou mais reacções que incluam um ou mais grupos no composto, tais como um grupo halo,

d) a reacção do composto hidrogenado ou hidrogenado substituído com ácido 2-imidazolina-2-sulfónico, de modo a obter o desejado derivado 2-imadazolin-2-ilaminoquinoxalina, possuindo um grupo oxo, e em seguida, opcionalmente,

e) remoção do referido grupo oxo; ou

B - para compostos em que R_1 e/ou R_4 são alquilo, a reacção de um derivado de quinoxalina (sem os correspondentes substituintes R_1 e R_4) com um agente redutor de hidreto, adequado, na presença de um aldeído ou aldeídos seleccionados de modo a fornecerem os desejados grupos alquilo R_1 e/ou R_4, separação e recuperação do composto desejado.

Estes compostos, quando administrados a um mamífero, proporcionam os efeitos terapêuticos desejados, tais como alteração na velocidade do transporte de fluido no tracto gastrintestinal, redução na pressão intra-ocular, e aumento do fluxo do fluido renal.

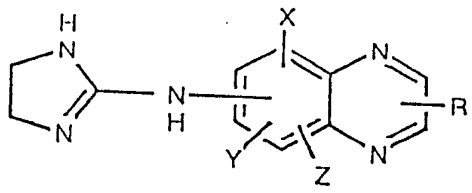
MEMÓRIA DESCRITIVA

Este Pedido de Patente é uma continuação em parte do Pedido de Patente co-pendente nº. 420 817, depositado em 12 de Outubro de 1989.

Antecedentes do Invento

O presente invento refere-se ao processo de preparação de novos derivados substituídos da quinoxalina. Mais particularmente, o invento refere-se ao processo de preparação dos derivados que são úteis como agentes terapêuticos, por exemplo, para reduzir a pressão intra-ocular, para aumentar o fluxo de fluido renal e para alterar a velocidade do transporte de fluido no tracto gastrintestinal.

Várias derivados de quinoxalina têm sido sugeridos como agentes terapêuticos. Por exemplo, Danielewicz et al., Patente dos E.U.A. nº. 3 890 319 descrevem compostos reguladores do sistema cardiovascular que têm a fórmula seguinte:

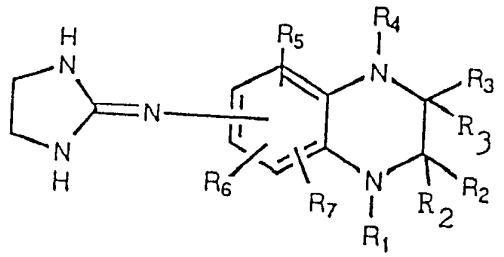


onde o grupo 2-imidazolin-2-ilamino pode estar em qualquer uma das posições 5, 6, 7 ou 8 do núcleo quinoxalina; X, Y e Z podem estar em qualquer uma das restantes posições 5, 6, 7 ou 8, e podem ser seleccionados de entre hidrogénio, halogéneo, alquilo de cadeia curta, alcoxilo de cadeia curta ou trifluorometilo; e R é um substituinte opcional, quer na posição 2 quer na posição 3 do núcleo quinoxalina e pode ser hidrogénio, alquilo de cadeia curta ou alcoxilo de cadeia curta.

Sumário do Invento

Os novos compostos do presente invento são compostos com a fórmula

(segue fórmula)



e os seus sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, onde R_1 e R_4 são seleccionados, independentemente, de entre o grupo consistindo de H e radicais alquilo com 1 a 4 átomos de carbono; os grupos R_2 são, cada um, H ou radicais alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou são, conjuntamente, oxo; os grupos R_3 são, cada um, H ou radicais alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou são, conjuntamente, oxo desde que os grupos R_2 ou R_3 sejam radicais alquilo; o grupo 2-imidazolin-2-ilamino pode estar em qualquer uma das posições 5, 6, 7 ou 8 do núcleo quinoxalina; e R_5, R_6 e R_7 estão, cada um, localizados em uma das restantes posições 5, 6, 7 ou 8 do núcleo quinoxalina e são, independentemente, seleccionados de entre o grupo consistindo em Cl, Br, H e radicais alquilo com 1 a 3 átomos de carbono.

Compostos particularmente úteis são aqueles em que R_1 e R_4 são H, o grupo 2-imidazolin-2-ilamino está na posição 6 do núcleo quinoxalina, R_5 é seleccionado de entre o grupo consistindo em Cl, Br e radicais alquilo com 1 a 3 átomos de carbono, mais preferivelmente Br, e esta na posição 5 do núcleo quinoxalina, e R_6 e R_7 são H.

Numa concretização particular os grupos R_2 ou R_3 são radicais metilo. Os outros radicais R_2 ou R_3, i.e., aqueles que não são alquilo, p.e. metilo, são H ou, conjuntamente, oxo.

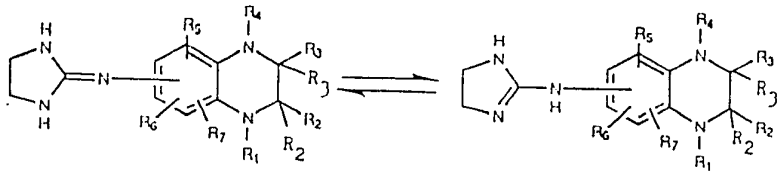
Os sais de adição de ácido dos compostos do presente invento, farmaceuticamente aceitáveis, são aqueles formados a partir de ácidos que formam sais de adição não tóxicos, contendo aniões farmaceuticamente aceitáveis, tais como os sais de hidrocloreto, hidrobrometo, hidro-iodeto, de sulfato ou de bissulfato, de fosfato ou de fosfato ácido, acetato, maleato, fumarato, oxalato.

lactato, tartarato, citrato, gluconato, sacarato e p-toluenossulfonato.

Os compostos do presente invento proporcionam um ou mais efeitos terapêuticos, p.e., em mamíferos. Assim, estes compostos são úteis num metodo para o tratamento de um mamífero, em que um ou mais destes compostos é administrado a um mamífero, numa quantidade suficiente para proporcionar o efeito terapêutico desejado no mamífero. Entre os efeitos terapêuticos desejados, proporcionados pelos compostos do presente invento, incluem-se a alteração da velocidade de transporte de fluido no tracto gastrintestinal de um mamífero; redução ou manutenção da pressão intra-ocular em pelo menos um olho de um mamífero; e incremento do fluxo de fluido renal em pelo menos um rim de um mamífero.

Descrição detalhada do invento

Os compostos do presente invento são como se descreveu anteriormente. Todos os estereoisómeros, tautómeros e as suas misturas, que estejam conforme os constrangimentos de uma ou mais fórmulas dos presentes compostos, estão incluídos no âmbito do presente invento. Por exemplo, ambos os tautomeros



são abrangidos no âmbito do presente invento.

Os compostos do presente invento podem ser preparados a partir de materiais de partida disponíveis. Por exemplo, pode-se fazer reagir a 4-nitro-1,2-fenilenodiamina com um halogeneto de carbonilo, substituido com halogeneto, apropriado, em particular, um brometo de carbonilo substituido com brometo. Esta reacção, que proporciona a substituição de um ou mais dos grupos amina do anel fenileno pelo halogeneto de carbonilo, é preferivelmente realizada num solvente e, preferivelmente, a uma temperatura na ga-

ma de cerca de 10°C a cerca de 50°C, em particular à temperatura ambiente. Preferivelmente, a pressão da reacção é tal que o solvente se mantém substancialmente na fase líquida. A reacção ocorre, preferivelmente, durante um período de tempo na gama de cerca de 2 horas a cerca de 24 horas. Exemplos de solventes úteis incluem diclorometano(CH_2Cl_2), clorofórmio ($CHCl_3$), tetra-hidrofurano e similares. Uma trialquilamina, p.e., trietilamina, pode ser usada como parte do solvente e/ou para promover ou facilitar a reacção de substituição.

Os isómeros de haloamida da mistura resultante são preferivelmente recuperados da mistura reaccional de substituição por técnicas convencionais, p.e., extracção, lavagem, secagem, concentração, cromatografia e similares. Depois, os isómeros são ciclizados. Esta ciclização é, preferivelmente, realizada a uma temperatura na gama de cerca de 10°C a cerca de 50°C, em particular à temperatura ambiente, pelo contacto dos isómeros, preferivelmente dissolvidos num solvente, tal como diclorometano, com um agente de ciclização, tal como $AgBF_4$, $AgNO_3$ e similares. A pressão da reacção é, preferivelmente, uma pressão tal que o solvente se mantenha substancialmente na fase líquida. A reacção ocorre, preferivelmente, durante um período de tempo na gama de cerca de 1 hora a cerca de 24 horas. Técnicas convencionais, p.e. as referidas anteriormente, podem ser utilizadas para recuperar os isómeros ciclizados. Pode-se usar cromatografia para separar os isómeros com vista à sua obtenção numa forma substancialmente pura.

Hidrogena-se o composto ciclizado produzido como se descreveu anteriormente, identificado como uma quinoxalinona nitro-substituída, para converter o grupo nitro num grupo amino. Esta hidrogenação realiza-se, preferivelmente, com a quinoxalinona nitro-substituída dissolvida num líquido, p.e. um álcool de cadeia curta tal como metanol, etanol ou similares. Um catalisador, eficaz na promoção da hidrogenação, está, preferivelmente, presente. Exemplos de tais catalisadores incluem os metais do grupo da platina, em particular, o paládio, os compostos de metais do grupo da platina, tal como óxido de platina, e suas mis-

turas. O hidrogénio, p.e. hidrogénio molecular livre, está presente numa quantidade pelo menos suficiente para se obter a hidrogenação desejada, preferivelmente numa quantidade em excesso relativamente à quantidade requerida para se obter a hidrogenação desejada. A temperatura e a pressão a que a hidrogenação é realizada são, preferivelmente, seleccionadas para manter a quinoxalina nitro-substituida e o produto hidrogenado substancialmente na fase liquida. Com temperaturas na gama de cerca de 10°C a cerca de 100°C e pressões na gama de cerca de 0,5 atmosferas e cerca de 5 atmosferas obtém-se, muitas vezes, resultados aceitáveis. Estas condições são mantidas durante um tempo suficiente para se obter a reacção de hidrogenação desejada. Este período de tempo está geralmente na gama de cerca de 1 hora a cerca de 16 horas.. Separa-se o produto hidrogenado da mistura reaccional de hidrogenação e recupera-se, p.e. usando técnicas convencionais.

Neste estado pode-se sujeitar o produto hidrogenado a uma ou mais reacções para incluir um ou mais grupos no composto, conforme desejado. Por exemplo, numa concretização prefere-se que o derivado de quinoxalina final, do presente invento, inclua pelo menos um grupo halogeneto, em particular, um grupo bromo, na estrutura do anel aromático. De modo a obter-se um tal grupo bromo, o produto hidrogenado, anteriormente referido, foi submetido a bromação. Esta bromação pode ser realizada dissolvendo o produto hidrogenado num solvente adequado, p.e. ácido acético glacial, ácido trifluoroacético e similares, e pondo esta solução em contacto com bromo. A mistura é preferivelmente mantida a uma temperatura baixa adequada, p.e. na gama de cerca de 10°C a cerca de 50°C, de forma a que o grau de bromação possa ser controlado. Pode ser desejável arrefecer ou remover calor da mistura reaccional. Realizando a bromação à temperatura ambiente obtém-se resultados satisfatórios. A pressão de reacção é, preferivelmente, tal que o solvente se mantém substancialmente na fase liquida. A reacção realiza-se preferivelmente durante um período de tempo na gama de cerca de 0,25 horas a cerca de 6 horas. Podem-se usar técnicas convencionais, p.e. filtração sob vácuo, para recuperar o produto bromado, que pode ser um sal de hidrobrometo.

Faz-se reagir o produto hidrogenado ou o produto hidrogenado substituído, anteriormente referido, com ácido 2-imidazolin-2--sulfónico para produzir um derivado de 2-imidazolin-2-ilamino da quinoxalina do presente invento. Tais derivados incluem um grupo oxo. Esta reacção pode ser realizada por dissolução dos reagentes num solvente apropriado, p.e. um álcool tal como isobutanol, e por aquecimento desta solução ao refluxo, à pressão atmosférica. As temperaturas de reacção preferidas situam-se na gama de cerca de 70°C a cerca de 150°C. A pressão de reacção é, preferivelmente, tal que o solvente está ao refluxo ou se mantém substancialmente na fase líquida. A reacção realiza-se preferivelmente durante um período de tempo compreendido entre cerca de 1 hora e cerca de 24 horas. Podem-se usar técnicas convencionais, p.e. concentração e cromatografia, para recuperar o derivado de quinoxalina desejado.

Os presentes derivados de quinoxalina que não contêm um grupo oxo podem ser obtidos pela reacção dos derivados de quinoxalina contendo oxo, anteriormente descritos, para remover o grupo oxo. Esta reacção pode ser realizada por dissolução do material contendo oxo num solvente apropriado, p.e. tetra-hidrofurano, ácido acético, ácido trifluoroacético, éter etílico e similares, e tratamento desta solução com um agente redutor de hidreto, tal como $LiAlH_4$, $NaBH_4$, $NaCNBH_3$ e similares. Podem-se usar temperaturas na gama de cerca de 20°C e cerca de 100°C. Podem-se usar técnicas convencionais, p.e. arrefecimento, concentração e cromatografia, para se obter os presentes derivados de quinoxalina que não incluem um grupo oxo.

Para os compostos onde R_1 e/ou R_4 devem ser alquilo pode-se fazer reagir o derivado de quinoxalina (que não tem substituintes correspondentes a R_1 e R_4) com um agente redutor de hidreto adequado, na presença de aldeído ou de aldeídos seleccionados. Selecciona-se o aldeído ou aldeídos com base no grupo ou grupos R_1 e/ou R_4 específicos, desejados. Por exemplo, se R_1 e/ou R_4 devem ser metilo utiliza-se formaldeído, se R_1 e/ou R_4 devem ser etilo, utiliza-se acetaldeído, etc.. A temperatura e a pressão a que a reacção se realiza são preferivelmente, seleccionadas para manter

o derivado de quinoxalina e o produto na fase liquida. Temperaturas na gama de cerca de 0°C a cerca de 50°C e pressões na gama de cerca de 50,6 kPa (0,5 atm) a cerca de 202,6 kPa (2 atm) proporcionam, muitas vezes, resultados aceitaveis. O tempo de reacção está, frequentemente, compreendido entre cerca de 1 hora e cerca de 24 horas. A quantidade de aldeido utilizada pode variar, dependendo do composto final desejado. Pode-se produzir por esta reacção uma mistura de compostos finais, i.e. um composto em que ambos os grupos R_1 e R_4 são alquilo misturado com compostos onde só um dos grupos R_1 ou R_4 é alquilo. Um ou mais derivados de quinoxalina individuais, do presente invento, podem ser separados e recuperados desta mistura, p.e. usando técnicas convencionais.

Os presentes compostos são úteis para proporcionar um ou mais efeitos terapêuticos desejados num mamífero. Entre os efeitos terapêuticos desejados incluem-se uma alteração, preferivelmente diminuição, da velocidade de transporte de fluido no tracto gastrintestinal de um mamífero, a redução ou manutenção da pressão intra-ocular em pelo menos um olho de um mamífero e um aumento no fluxo de fluido renal em pelo menos um rim de um mamífero. Deste modo, por exemplo, os compostos do presente invento podem ser eficazes como agentes anti-diarreia, como medicamento para uso no tratamento ou controlo do glaucoma e/ou como medicamento para uso no tratamento ou controlo de doenças de rim. Um aspecto importante de muitos dos presentes compostos é que o efeito terapêutico desejado é obtido com efeitos secundários reduzidos, em particular com efeitos reduzidos na pressão sanguinea do mamífero ao qual se administra o presente composto.

Pode-se utilizar qualquer método adequado de administração do presente composto ou compostos ao mamífero a ser tratado. O método particular de administração escolhido é, preferivelmente, um que permita ao composto ou compostos presentes exercer o efeito terapêutico desejado de um modo eficaz, p.e., baixa concentração de medicamento e baixa incidência de efeitos secundários. Em muitas aplicações, administra-se o presente composto ou compostos

a um mamífero de um modo substancialmente semelhante ao utilizado para administrar agonistas alfa, em particular agonistas alfa 2, para obter o mesmo ou um efeito terapêutico similar.

O presente composto ou compostos podem ser incluídos numa composição farmacêutica conjuntamente com outro ou outros componentes para se obter uma composição farmacêutica que possa ser eficazmente administrada. Esses outros componentes, p.e. transportadores, anti-oxidantes, agentes volumosos e similares, podem ser escolhidos entre os materiais convencionais que são bem conhecidos na arte, p.e. tais como os incluídos em composições farmacêuticas com agonistas alfa 2.

Os presentes compostos são frequentemente administrados ao olho de um mamífero, para reduzir ou manter a pressão intra-ocular, na forma de uma mistura com um transportador oftalmicamente aceitável. Pode-se utilizar qualquer transportador, oftalmicamente aceitável, adequado, convencional. Tal transportador é oftalmicamente aceitável se não tiver substancialmente, nenhum efeito prejudicial, a longo prazo ou permanente, sobre o olho a que é administrado. Exemplos de transportadores oftalmicamente aceitáveis incluem água, em particular, água destilada, meios aquosos salinos e similares. Os presentes compostos são, preferivelmente, administrados ao olho na forma de uma mistura líquida com o transportador. Os compostos são, mais preferivelmente, solúveis no transportador para que possam ser administrados ao olho na forma de uma solução.

Quando se usa um transportador oftalmicamente aceitável é preferível que a mistura contenha um ou mais dos presentes compostos, numa quantidade compreendida entre cerca de 0,0001% e cerca de 1%, mais preferivelmente cerca de 0,05% a cerca de 0,5%, p/v.

Pode-se utilizar qualquer método de administração directa de drogas ao olho de um mamífero, para adicionar o presente composto ou compostos ao olho a ser tratado. Pelo termo "administração directa" pretendem-se excluir os modos de administração gené-

ricos de drogas sistémicas, p.e. injecção directa nos vasos sanguíneos dos pacientes, administração oral e similares, que resultam na disponibilidade sistémica do composto ou compostos. O efeito principal no mamífero, resultante da administração directa do presente composto ou compostos ao olho do mamífero, é, preferivelmente, a redução da pressão intra-ocular. Mais preferivelmente, aplica-se o presente composto ou compostos topicamente ao olho ou injecta-se directamente no olho. Obtêm-se resultados particularmente úteis quando se aplicam o composto ou compostos topicamente ao olho.

Preferem-se preparações oftálmicas tópicas, por exemplo, gotas oculares, geles ou pomadas, devido à sua facilidade de aplicação, facilidade de aplicação da dosagem e menores efeitos secundários sistémicos. Na Tabela I seguinte apresenta-se uma formulação oftálmica tópica exemplificativa. A abreviatura q.s. designa uma quantidade suficiente para causar o resultado pretendido ou para fazer volume.

TABELA I

Ingrediente	Quantidade (% p/v)
Presente derivado de quinoxalina	cerca de 0,0001 a cerca de 1,0
Conservante	0-0,10
Veículo	0-40
Ajustador de tonicidade	1-10
Tampão	0,01-10
Ajustador de pH	q.s. pH 4,5-7,5
Antioxidante	conforme necessário
Água purificada	conforme necessário para prefazer 100%

Podem-se usar vários conservantes na preparação oftálmica descrita na Tabela I anterior. Os conservantes preferidos incluem, mas não estão limitados a, cloreto de benzalcónio, clorobutanol, timerosal, acetato de fenilmercúrio e nitrato de fenilmercúrio. Do mesmo modo, podem-se usar vários veículos preferidos nessa preparação oftálmica. Estes veículos incluem, mas não estão limitados a, poli(álcool vinílico), povidona, hidroxipropil metil

celulose, poloxameros, carboximetil celulose, hidroxietil celulose e água purificada.

Os ajustadores de tonicidade podem ser adicionados conforme a necessidade ou conveniência. Incluem, mas não estão limitados a, sais, particularmente, cloreto de sódio, cloreto de potassio, manitol e glicerina, ou quaisquer outros ajustadores de tonicidade oftalmicamente aceitáveis.

Podem-se usar vários tampões e meios para ajustar o pH desde que a preparação resultante seja oftalmicamente aceitável. Deste modo, os tampões incluem, mas não estão limitados a, tampões acetato, tampões citrato, tampões fosfato e tampões borato. Podem-se usar ácidos ou bases para ajustar o pH destas formulações, conforme necessário.

De um modo similar, os antioxidantes oftalmicamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, metabissulfito de sódio, tiossulfato de sódio, acetilcisteina, hidroxianisole butilado e hidroxitolueno butilado.

Outros componentes excipientes, que podem ser incluídos na preparação oftálmica exemplificativa, descrita na Tabela I, são agentes quelantes que podem ser adicionados conforme necessário. O agente quelante preferido é o sal dissódico de EDTA, embora outros agentes quelantes também possam ser usados em sua substituição ou conjuntamente.

Os seguintes exemplos não-limitativos ilustram certos aspectos do presente invento.

EXEMPLO 1

Preparação de 1,2-di-hidro-2,2-dimetil-6-nitro-3-(4H)-quinoxalinona e de 3,4-di-hidro-3,3-dimetil-6-nitro-2-(1H)-quinoxalinona

A uma solução agitada de 4-nitro-1,2-fenilenodiamina (Aldrich, 5,0 g, 32,6 mmole) e trietilamina (5,05 g, 50 mmole) em CH_2Cl_2 (50 ml) adiciona-se brometo de 2-bromo-2-metilpropionilo (Aldrich 7,49 g, 32,6 mmole), gota a gota. Agita-se a mistura à temperatura ambiente até que o material de partida (4-nitro-1,2-

-fenilenodiamina) seja consumido. Pára-se a reacção com NH_4Cl aquoso e extrai-se o material orgânico com CH_2Cl_2. Lava-se o extracto orgânico com H_2O (20 ml), seca-se sobre $MgSO_4$ e concentra-se in vacuo. Sujeita-se o resíduo a cromatografia em sílica gel eluindo com hexanos:acetato de etilo, obtendo-se uma mistura de isómeros de bromoamida. Dissolve-se esta mistura em CH_2Cl_2 (30 ml) e trata-se com $AgBF_4$ (Aldrich, 6,36 g, 32,6 mmole) à temperatura ambiente para efectuar a ciclização. Após o consumo dos isómeros de bromoamida iniciais pára-se a reacção com NH_4Cl aquoso e extrai-se o material orgânico com CH_2Cl_2. Lava-se o extracto orgânico com H_2O (10 ml), seca-se sobre $MgSO_4$ e concentra-se in vacuo. Sujeita-se o resíduo a cromatografia em sílica gel eluindo com hexanos:acetato de etilo, obtendo-se os compostos do título puros. Esta cromatografia separa os compostos do título e permite a recuperação de cada um individualmente.

EXEMPLO 2

Síntese de 6-amino-1,2-di-hidro-2,2-dimetil-6-(2-imidazolin-2-il-amino)-3-(4H)-quinoxalinona

Hidrogena-se uma solução de 1,2-di-hidro-2,2-dimetil-6-nitro-3-(4H)-quinoxalinona (663 mg, 3 mmole) em CH_3OH (10 ml), com 345 kPa (50 psi) de H_2 (g) à temperatura ambiente na presença de um catalisador de 10% (em peso) de Paládio sobre carvão (50 mg). Após o consumo do material de partida, filtra-se a solução e concentra-se in vacuo, obtendo-se a 6-amino-1,2-di-hidro-2,2-dimetil-3-)4H)-quinoxalinona.

EXEMPLO 3

Síntese do hidrobrometo de 6-amino-5-bromo-1,2-di-hidro-2,2-dimetil-3-(4H)-quinoxalinona

Arrefece-se uma solução de 6-amino-1,2-di-hidro-2,2-dimetil-3-(4H)-quinoxalinona (250 mg, 1,31 mmole) em ácido acético glacial (4 ml), num banho de água. Adiciona-se, gota a gota, bromo (210 mg, 1,31 mmole) em ácido acético (0,25 ml) durante um período de 5 minutos. Agita-se a mistura à temperatura ambiente durante 4 horas e recolhe-se o precipitado resultante por filtração sob vácuo. Após secagem in vacuo obtém-se o composto do título puro.

EXEMPLO 4

Síntese do ácido 2-imidazolino-2-sulfónico

Adicionaram-se 2-imidazolidinotiona (66,3 g, 650 mmole), Na_2MoO_4 (5 g, 227 mmole) e NaCl (15 g, 256 mmole) a 300 ml de H_2O. Embora ocorresse alguma dissolução manteve-se um resíduo sólido no líquido da mistura. Arrefeceu-se a mistura a -10°C usando um refrigerador de imersão. Colocaram-se 500 ml de uma solução aquosa de H_2O_2 a 30% (p/v) num funil de adição, com camisa e com velocidade de adição controlada, e arrefeceram-se a 0°C usando um banho de gelo/água. Adicionou-se a solução aquosa de H_2O_2 à mistura a uma velocidade de 60 gotas/minuto. Agitou-se a mistura durante 16 horas a -10°C. Durante este período de tempo a mistura modificou-se passando de uma suspensão branca a uma solução azul escura e, depois, a uma suspensão azul clara. Ao fim das 16 horas filtrou-se um sólido da suspensão e secou-se in vacuo. Não foi necessária qualquer purificação adicional. Recuperaram-se 57,8 g (um rendimento de 52,3%) do composto do título na forma de um sólido branco, que foi caracterizado espectroscopicamente. Este sólido é estável quando armazenado no escuro a 0°C durante, pelo menos, 6 meses.

EXEMPLO 5

Síntese de 5-bromo-1,2-di-hidro-2,2-dimetil-6-(2-imidazolin-2-il-amino)-3-(4H)-quinoxalina

Aquece-se ao refluxo uma mistura de hidrobrometo de 6-amino-5-bromo-1,2-di-hidro-2,2-dimetil-3-(4H)-quinoxalinona (479 mg, 1 mmole) e ácido 2-imidazolino-2-sulfónico (224 mg, 1,5 mmole) em isobutanol (5 ml) até que o hidrobrometo de partida seja consumido. Remove-se o solvente in vacuo e sujeita-se o resíduo a cromatografia em sílica gel, eluindo com $CHCl_3$:CH_3OH saturado com NH_3 (g), obtendo-se o composto do título.

EXEMPLO 6

Preparação de 5-bromo-2,2-dimetil-6-(2-imidazolin-2-ilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinoxalina

Aquece-se uma suspensão de 5-bromo-1,2-di-hidro-2,2-dimetil-6-(2-imidazolin-2-ilamino)-3-(4H)-quinoxalinona (150 g, 0,45 mmole) e $LiAlH_4$ (17 mg, 0,45 mmole) em tetra-hidrofurano (3 ml) e

mantém-se a uma temperatura de 50-80°C até que o material de partida seja consumido. Arrefece-se a mistura até 0°C, adicionam-se 2-3 gotas de H_2O e filtra-se a mistura. Concentra-se a solução in vacuo obtendo-se um resíduo que se sujeita a cromatografia em sílica gel, eluindo com $CHCl_3$:CH_3OH saturado com NH_3 (g), para produzir o composto do título.

EXEMPLO 7

Preparação de 5-bromo-3,4-di-hidro-3,3-dimetil-6-(2-imidazolin-2-ilamino)-2-(1H)-quinoxalinona

Por uma série de passos reaccionais análogos aos passos descritos anteriormente nos Exemplos 2 a 5, prepara-se o composto do título a partir da 3,4-di-hidro-3,3-dimetil-6-nitro-2-(1H)-quinoxalinona em vez de 1,2-di-hidro-2,2-dimetil-6-nitro-3-(4H)-quinoxalinona.

EXEMPLO 8

Preparação de 5-bromo-3,4-di-hidro-3,3-dimetil-6-(2-imidazolin-2-ilamino)-1,2,3,4-tetra-hidroquinoxalina

Usando o procedimento ilustrado no Exemplo 6, prepara-se o composto do título a partir de 5-bromo-3,4-di-hidro-3,3-dimetil-6-(2-imidazolin-2-ilamino)-2-(1H)-quinoxalinona em vez de 5-bromo-1,2-di-hidro-2,2-dimetil-6-(2-imidazolin-2-ilamino)-3-(4H)-quinoxalinona.

EXEMPLOS 9 A 12

Testam-se os quatro (4) derivados de quinoxalina, produzidos de acordo com os Exemplos 5 a 8, para determinar qual o efeito, se algum, destes compostos na pressão intra-ocular.

Cada um destes compostos é dissolvido em água destilada a uma concentração de 0,1% (p/v). Cada uma destas soluções é administrada rapidamente e unilateralmente a uma olho de um coelho branco da Nova Zelândia, nunca antes drogado e não anestesiado, numa única gota de 50 microlitro. O olho contralateral recebeu um volume igual de solução salina antes da determinação da pressão intra-ocular após a administração da mistura. Aplica-se, também, aproximadamente 10 microlitro de proparacaina (anestésico tópico)

a 0,5% (p/v) às córneas de cada um dos coelhos, antes da determinação da pressão intra-ocular. Como teste de controlo, tratam-se seis (6) outros coelhos brancos da Nova Zelândia, nunca antes drogados e não anestesiados, e testam-se como se descreveu anteriormente com a excepção de não se incluir nenhum derivado de quinoxalina nas soluções administradas aos olhos.

Determina-se a pressão intra-ocular em ambos os olhos de cada coelho antes e depois da administração da solução. Estas determinações da pressão intra-ocular são feitas de um modo convencional usando equipamento convencional.

Os resultados destas determinações da PIO indicam que os quatro (4) derivados de quinoxalina, produzidos nos Exemplos 5 a 8, são eficazes na redução da pressão intra-ocular no olho tratado do coelho, i.e., o olho ao qual os compostos activos foram administrados directamente.

EXEMPLOS 13 A 16

Testa-se a actividade dos derivados de quinoxalina, produzidos nos Exemplos 5 a 8, usando os seguintes métodos in vitro.

Canal Deferente de Coelho: Receptores Adrenérgicos Alfa 2

Matam-se os coelhos brancos da Nova Zelândia (2-3 kg) por inalação de CO_2 e removem-se os canais deferentes. As extremidades prostáticas dos canais deferentes (2-3 cm de comprimento) são montadas entre eléctrodos de anel de platina em banhos de órgãos de 9 ml e banhados em solução de bicarbonato de Krebs, com a seguinte composição (milimolar): NaCl 118,0; KCl 4,7; $CaCl_2$ 2,5; $MgSO_4$ 1,2; KH_2PO_4 1,2; glucose 11,0; $NaHCO_3$ 25,0; esta solução é mantida a 35°C e faz-se borbulhar um gás contendo 95% de O_2 e 5% de CO_2. A tensão inicial do canal deferente é 0,5 g. Deixam-se os tecidos a equilibrar durante 30 minutos antes de começar a estimulação. Usando um estimulador de onda quadrada (Acupulsor WPI A310 com estímulo A385) estimulam-se, depois, os campos dos canais (0,1 Hz, impulso de 2 m segundo de largura a 90 mA). Registam-se as contracções do tecido, isometricamente, usando um transdutor de força-deslocamento, Grass FT03, e apresentam-se num

poligrafo Grass Modelo 7D. Obtém-se uma relação cumulativa concentração-resposta para o derivado de quinoxalina a ser testado, com um tempo de contacto de 4 minutos para cada concentração. Cada um dos derivados de quinoxalina dos Exemplos 5 a 8 é eficaz na redução da altura da resposta. Deste modo, esses compostos podem ser adequadamente classificados como agonistas Alfa 2.

EXEMPLOS 17 A 20

Testa-se cada um dos derivados de quinoxalina, produzidos nos Exemplos 5 a 8, relativamente aos efeitos na pressão renal e sanguinea, usando os métodos seguintes. Usam-se ratazanas macho Sprague-Dawley jovens (20-24 semanas de idade). Sob anestesia de quetamina (60 mg/kg peso corporal, i.m.) e de pentobarbital (i.p., ate ao efeito desejado), implantam-se tubos de plástico para uso médico na aorta abdominal e veia cava através dos vasos femurais. Adicionalmente, cose-se uma cânula de aço inoxidável, coberta com "Silastic" na bexiga urinária. Após a cirurgia, as ratazanas são alojadas individualmente e permite-se o livre acesso a comida e água até ao dia da experiência.

Durante cerca de 7 a 10 dias antes da cirurgia e durante a convalescência, habituam-se as ratazanas a uma gaiola restringente por colocação dentro da gaiola durante 2 a 3 horas cada 2º e 3º dia. A gaiola é desenhada para estudos de clearance renal (um modelo G Restrainer vendido por Braintree Scientific, Inc., Braintree, Massachusetts, E.U.A.). A adaptação do animal à gaiola é avaliada pela estabilidade da pressão sanguinea e velocidade da batida cardíaca.

Para uma experiência coloca-se a ratazana na gaiola restringente e liga-se a linha arterial a um transdutor de pressão Stathan e a um dinógrafo Beckman R61 para controlar a pressão arterial média, de agora em diante designada por PAM. A linha venosa é ligada a um sistema de bomba de perfusão para perfusão do fluido substituinte. O derivado de quinoxalina é administrado entraduodenalmente pela cânula. Prolongou-se a cânula da bexiga com um tubo de "Silastic" para facilitar a recolha da urina em tubos pré-pesados. O volume de urina é medido por gravimetria. Regista-

-se o peso corporal antes e depois da experiência.

Ao longo das experiências é feita a perfusão de 0,9% de NaCl contendo 10% de polifructosan (Inutest) e 1% de sódio PAH, a uma velocidade de 20 microlitro/minuto. Após um período de equilíbrio de 60 minutos seguem-se dois períodos consecutivos de 30 minutos, de controlo da clearance. Depois administra-se o derivado de quinoxalina durante 90 minutos. Recomeça-se a recolha de urina 10 minutos após o início da administração do derivado de quinoxalina. Nesta altura, a lavagem do espaço morto da cânula da bexiga (aproximadamente 200 microlitro) está completa. Fazem-se mais três medições de clearance. Recolhem-se amostras de sangue (150 microlitro) no ponto médio entre as recolhas de urina. Separa-se o plasma e guarda-se para análise, e ressuspendem-se as células em solução salina e retornam-se aos animais. As perdas de água e de sódio são cuidadosamente repostas i.v. por uma bomba de perfusão de velocidade regulável.

Os resultados destes testes indicam que os presentes derivados de quinoxalina produzem efeitos renais, p.e., aumento de fluxo do fluido renal. O efeito destes derivados na pressão sanguínea, devido a esses efeitos renais, é limitado.

EXEMPLOS 21 A 24

Testa-se cada um dos derivados de quinoxalina, produzidos nos Exemplos 5 a 8, relativamente aos efeitos anti-diarreia e aos efeitos na pressão sanguínea, usando o método seguinte.

Realizam-se cecectomias, em ratazanas não submetidas a jejum, de um modo convencional. Colocam-se as ratazanas cecectomizadas em gaiolas individuais com fundo de rede, colocadas sobre folhas de papel limpas, e privam-se de comida e água durante a realização do ensaio. Controla-se a PAM, como se descreveu nos Exemplos 17 a 20, ao longo de todo o ensaio. Concede-se às ratazanas um período de aclimatização de 2 horas, antes do início do ensaio, para eliminar episódios esporádicos de defecção induzida por ansiedade.. Durante este período são também observados relativamente à ocorrência consistente de fezes em pelotas; um animal

que produza outra que não uma evacuação em pelotas é desqualificado do estudo.

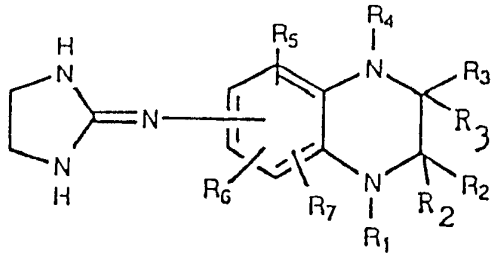
Induz-se diarreia com a administração oral de 16,16-dimetilprostaglandina E_2 ($dmPGE_2$) em EtOH a 3,5%. O derivado de quinoxalina é administrado por alimentação forçada após o começo dos episódios de diarreia. Removem-se os papéis da gaiola e examinam-se a intervalos de 30 minutos, para observar a diarreia induzida por $dmPGE_2$. A produção fecal é registada em cada intervalo e atribui-se uma pontuação numérica à consistência fecal em cada grupo experimental, como se segue: 1= evacuação em pelotas normais; 2= evacuação de forma mole; 3= evacuação aquosa e/ou diarreia. O índice da produção fecal (IPF) é definido como a soma do número de episódios de defecção e da pontuação de consistência obtida, durante um período de observação.

Os resultados destes testes indicam que os derivados de quinoxalina produzidos nos Exemplos 5 a 8 proporcionam efeitos anti-diarreia substanciais. Além disso, esses efeitos anti-diarreia são produzidos com nenhum ou com um efeito limitado relativo, na pressão sanguínea.

Embora esta invenção tenha sido descrita relativamente a vários exemplos específicos e concretizações, deve ser entendido que a invenção não está a eles limitada e que pode ser variadamente praticada no âmbito das seguintes reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1 - Processo de preparação de um composto com a fórmula



e dos seus sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, onde R_1 e R_4 são seleccionados, independentemente, de entre o grupo consistindo de H e dos radicais alquilo possuindo 1 a 4 átomos de carbono; os grupos R_2 são, cada um, H ou radicais alquilo possuindo 1 a 4 átomos de carbono ou são, em conjunto, oxo, os grupos R_3 são, cada um, H ou radicais alquilo possuindo 1 a 4 átomos de carbono ou são, em conjunto, oxo, desde que os referidos R_2 ou os referidos R_3 sejam radicais alquilo; o grupo 2-imidazolin-2-ilamino pode estar em qualquer das posições 5, 6, 7 ou 8 do núcleo quinoxalina; e cada um dos grupos R_5, R_6 e R_7 está localizado numa das posições 5, 6, 7 ou 8 restantes do núcleo quinoxalina e é seleccionado, independentemente, de entre o grupo consistindo de Cl, Br, H e dos radicais alquilo possuindo 1 a 3 átomos de carbono, caracterizado por compreender:

A - a) a reacção de 4-nitro-1,2-fenilenodiamina com o haleto de carbonilo substituído com haleto adequado, ciclização dos isómeros e recuperação dos isómeros ciclizados,

b) hidrogenação da quinoxalina substituída, assim obtida, de modo a converter o grupo nitro num grupo amino, seguida de separação e recuperação do produto hidrogenado,

c) uma ou mais reacções que incluam um ou mais grupos no composto, tais como um grupo halo,

d) a reacção do composto hidrogenado ou hidrogenado substituído com ácido 2-imidazolina-2-sulfónico, de modo a obter o desejado derivado 2-imadazolin-2-ilaminoquinoxalina, possuindo um grupo oxo, e em seguida, opcionalmente,

e) remoção do referido grupo oxo; ou

B - para compostos em que R_1 e/ou R_4 são alquilo, a reacção de um derivado de quinoxalina (sem os correspondentes substituintes R_1 e R_4) com um agente redutor de hidreto, adequado, na presença de um aldeído ou aldeídos seleccionados de modo a fornecerem os desejados grupos alquilo R_1 e/ou R_4, separação e recuperação do composto desejado.

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto no qual o grupo 2-imidazolin-2-ilamino está na posição 6 do núcleo quinoxalina, R_5 está na posição 5 do núcleo quinoxalina e é seleccionado de entre o grupo consistindo de Cl, Br, e dos radicais alquilo contendo 1 a 3 átomos e R_6 e R_7 são ambos H.

3 - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se preparar um composto no qual cada um de R_1 e R_4 é H.

4 - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se preparar um composto no qual os referidos R_2 ou R_3 são radicais metilo.

5 - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por se preparar um composto no qual os referidos R_2 ou R_3 são radicais metilo.

6 - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se preparar um composto no qual os referidos R_2 ou R_3 são H.

7 - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por se preparar um composto no qual os referidos R_2 ou R_3 são H.

8 - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se preparar um composto no qual os referidos R_2 ou R_3 são, em conjunto, oxo.

9 - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por se preparar um composto no qual os referidos R_2 ou R_3 são, em

conjunto, oxo.

10 - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se preparar um composto no qual R_5 é Br.

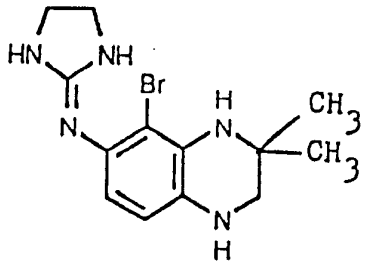
11 - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por se preparar um composto no qual R_5 e Br.

12 - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se preparar um composto no qual R_5 é Br.

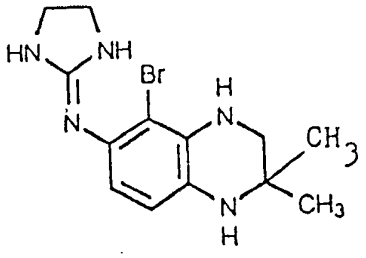
13 - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por se preparar um composto no qual R_5 é Br.

14 - Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por se preparar um composto no qual R_5 é Br.

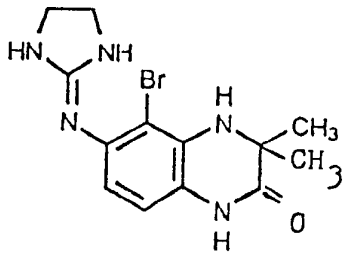
15 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto possuindo a fórmula:



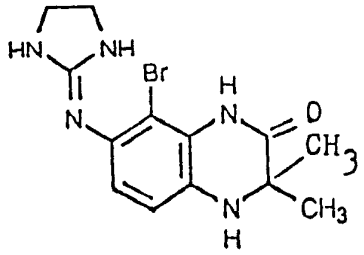
16 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto possuindo a fórmula:



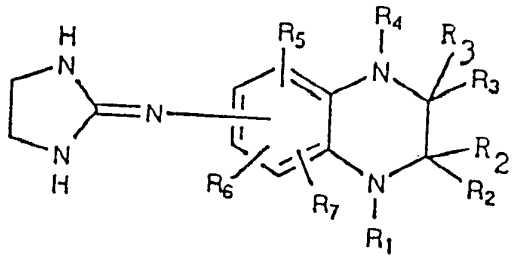
17 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto possuindo a fórmula:



18 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto possuindo a formula:



19 - Processo de preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se combinar uma quantidade de um composto, eficaz para proporcionar um efeito terapêutico desejado num mamifero ao qual se administra a referida quantidade do referido composto, sendo, o referido composto, seleccionado de entre o grupo consistindo em compostos possuindo a formula:



e nos seus sais de adição de acido farmaceuticamente aceitaveis, onde R_1 e R_4 são seleccionados, independentemente, de entre o grupo consistindo em H e radicais alquilo possuindo 1 a 4 atomos de carbono; os R_2 são, cada um, H ou radicais alquilo possuindo 1 a 4 atomos de carbono ou são, em conjunto, oxo; os R_3 são, cada

um, H ou radicais alquilo possuindo 1 a 4 átomos de carbono ou são, em conjunto, oxo, desde que os referidos R_2 ou os referidos R_3 sejam radicais alquilo; o grupo 2-imidazolin-2-ilamino pode estar em qualquer das posições 5, 6, 7 ou 8 do núcleo quinoxalina; e cada um dos grupos R_5, R_6 e R_7 está localizado numa das posições 5, 6, 7 ou 8 restantes do núcleo quinoxalina e é seleccionado, independentemente, de entre o grupo consistindo em Cl, Br, H e em radicais alquilo possuindo 1 a 3 átomos de carbono, com um componente transportador numa quantidade eficaz para facilitar a administração da referida quantidade do referido composto ao referido mamífero.

Lisboa, 31. JUL. 1991

Por ALLERGAN, INC.
- O AGENTE OFICIAL -