

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 97 047

REQUERENTE: NOVO NORDISK A/S, dinamarquesa, com sede em
Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dinamarca

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de compostos de 1-car-
boxialquilquinoxalina-2,3(1H,4H)-diona e de
composições farmacêuticas que os contêm"

INVENTORES: Anker Steen Jørgensen, Carsten Enggaard
Stidsen, Peter Faarup e Frederik Christian
Grønvald.

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

Dinamarca, em 16 de Março de 1990 sob o nº 0697/90

C

C

C

C

C



C

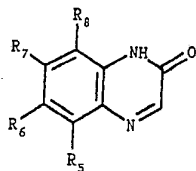
C



O processo compreende

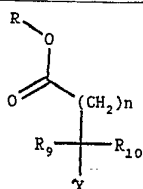
a) alquilar um composto de fórmula (II):

(II)



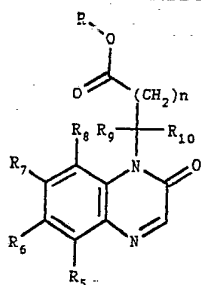
com um composto de fórmula (III):

(III)



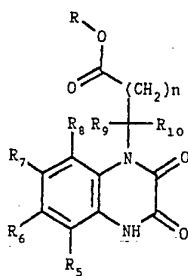
para formar um composto de fórmula (IV):

(IV)



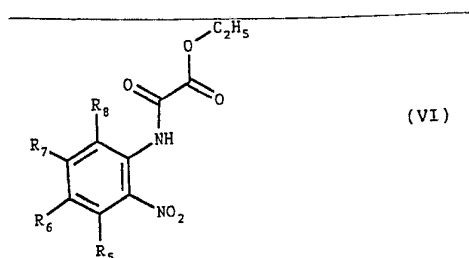
oxidar este composto com peróxido de hidrogénio aquoso em ácido acético, para formar um composto de fórmula (V):

(V)

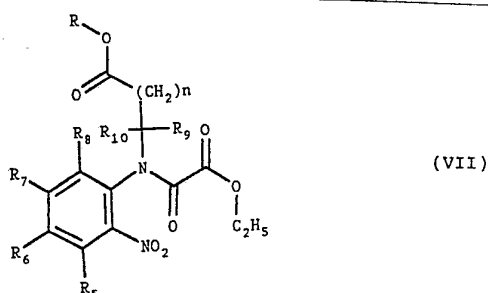


ou fazer reagir um composto de fórmula (V) com uma mistura aquosa de $H_2O_2/NaOH$ e precipitar com um ácido mineral; ou

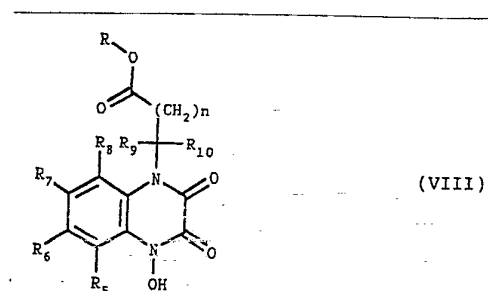
b) alquilar um composto de fórmula (VI):

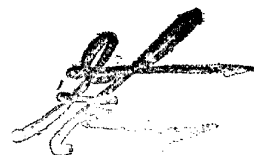


com um composto de fórmula (III), num solvente adequado e etóxido de sódio ou hidreto de sódio, como base, para formar um composto de fórmula (VII):



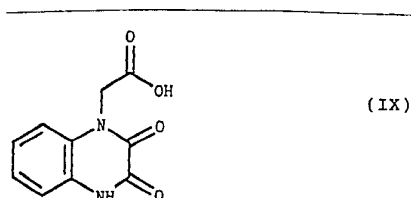
e reduzir este composto, para formar um composto de fórmula (VIII):





e fazer reagir este composto para formar um composto de fórmula (I) na qual R é hidrogénio; ou

c) halogenar ou nitrar um composto de fórmula (IX):



O presente invento refere-se também ao processo de preparação de composições farmacêuticas contendo aqueles compostos.

Os compostos de fórmula I são úteis no tratamento de doenças neurológicas e psiquiátricas.



DESCRICÃO

O presente invento refere-se ao processo de preparação de compostos de 1-carboxialquilquinoxalina-2,3(1H,4H)-diona, terapeuticamente activos, ou das suas formas tautoméricas, de composições farmacêuticas compreendendo os compostos e a métodos de tratamento usando os referidos compostos.

A interacção com a neurotransmissão mediada pelo ácido glutâmico é considerada uma abordagem útil no tratamento de doenças neurológicas e psiquiátricas. Deste modo, antagonistas conhecidos de aminoácidos excitatórios têm mostrado potentes propriedades antiepilépticas e de relaxação muscular (A. Jones et al., Neurosci.Lett. 53, 321 (1985)).

Tem sido sugerido que a acumulação de aminoácidos excitatórios e neurotóxicos, extracelulares, seguida da hiperestimulação dos neurónios, pode explicar as degenerações de neurónios que se observam em doenças neurológicas, tais como coreia de Huntington, Parquinsonismo, epilepsia, demência senil e deficiências do desempenho mental e motor que se observam após condições de isquemia cerebral, anoxia e hipoglicemia (E.G. McGeer et al., Nature, 263, 517 (1976) e R. Simon et al., Science, 226, 850 (1984)).

Os aminoácidos excitatórios exercem as suas acções via receptores específicos localizados pós-sinapticamente ou pré-sinapticamente. Presentemente, estes receptores estão convenientemente subdivididos em três grupos com base na evidência electrofisiológica e neuroquímica: 1 os receptores de quisqualato, 2 os receptores de cáinato e 3 os receptores de NMDA (N-metil-D-aspartato). O ácido L-glutâmico e o ácido aspártico activam, provavelmente, todos os tipos anteriores de receptores de aminoácidos excitatórios e, possivelmente, também outros tipos.

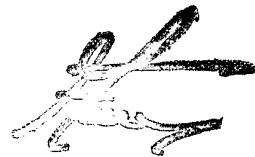


Recentemente, verificou-se que a glicina era capaz de aumentar as respostas induzidas por agonistas do receptor de NMDA em neurónios cultivados (J.W. Johnson et al., *Nature* 325, 529 (1987)). Por contraste, para a condutância de cloreto activada por glicina, em neurónios de medula espinal, esta resposta era insensível à estricnina (D.W. Bonhaus et al. *European J. Pharmacol.* 142, 489 (1987)).

Crê-se que a glicina potencia a acção do NMDA através de uma elevada afinidade de ligação (H. Kishimoto et al., *J. Neurochem.* 37, 1015 (1981)) por um sítio modulador alostérico localizado no complexo receptor de NMDA/ionoforo (T. Honoré et al., *European J. Pharmacol.* 172, 239 (1989)). A D-serina e a D-alanina exercem uma forte actividade agonista neste sítio (J.B. Monahan et al., *J. Neurochem.* 53, 370 (1989)) enquanto que o 1-aminociclopropanocarboxilato (P. Skolnick et al., *Life Sci.* 45, 1647 (1989), V. Nadler et al., *European J. Pharmacol.* 157 115 (1988), R. Trullas et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.* 34, 313 (1989)) e a D-ciclo-serina (W.F. Hood et al., *Neurosci. Lett.* 98, 91 (1989)) actuam como agonistas parciais.

O 1-amino-ciclobutanocarboxilato (W.F. Hood et al., *European J. Pharmacol.* 161, 281 (1989)), o 1-amino-ciclopentanocarboxilato (L.D. Snell et al., *European J. Pharmacol.* 151, 165 (1988)), a 3-amino-1-hidroxi-2-pirrolidona (HA-966) (E.J. Fletcher et al., *European J. Pharmacol.* 151, 161 (1988)), o 5-cloroindole-2-carboxilato (J.E. Huettner, *Science* 243, 1611 (1989)) e a 6-ciano-7-nitroquinoxalina-2,3-diona (CNQX) (R.A.J. Lester et al., *Mol. Pharmacol.* 35, 565 (1989)) são todos antagonistas fracos, enquanto que o 7-cloroquinurenato (R. Sircar et al., *Brain Res.* 504, 325 (1989)) e o 6,7-dicloro-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxilato (M. Kessler et al., *Brain Res.* 489, 377 (1989)) são antagonistas muito fortes, mas não selectivos, da glicina no sítio da glicina.

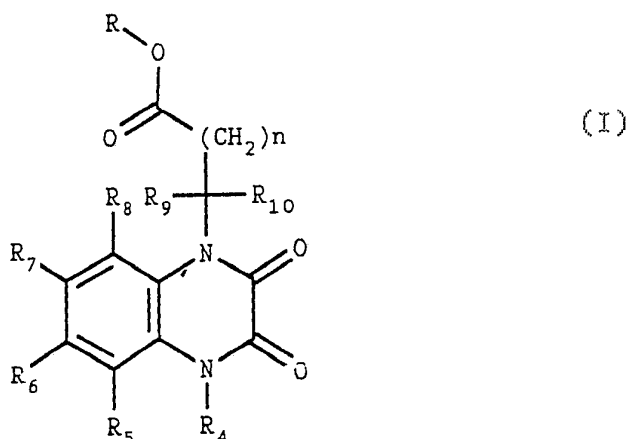
Adicionalmente, na publicação da Patente Europeia nº 315959



descrevem-se certos compostos bastante relacionados com o presente invento, reivindicados como não antagonistas dos receptores de NMDA.

Verificou-se, agora, que existem uma série de derivados de 1-carboxialquilquinoxalina-2,3-diona que actuam como antagonistas, potentes e selectivos, da glicina no sítio da glicina associado aos receptores de NMDA.

Deste modo o presente invento refere-se ao processo de preparação de compostos de fórmula (I) ou das suas formas tautoméricas:



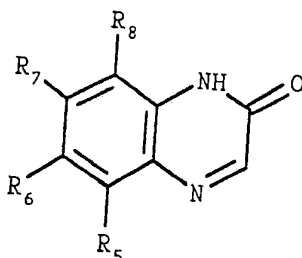
onde

R representa hidrogénio, alquiloC₁₋₆, incluindo cadeias ramificadas, ou arilalquilo e n é um inteiro de 0 a 5; R⁴ representa hidrogénio ou hidroxilo; R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ representam, independentemente, hidrogénio, nitro, halogéneo, alcoxilo, ariloxilo, arilalcoxilo, alquiloC₁₋₆ incluindo cadeias ramificadas, ou arilo; R⁹ representa hidrogénio, alquilo de cadeia curta ou arilo; R¹⁰ representa hidrogénio ou alquilo, e dps seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

O processo do presente invento compreende:

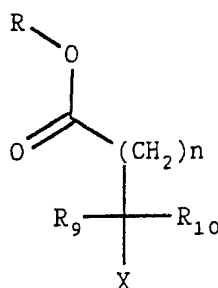
a) a alquilação de um composto de fórmula (II) (processo pa-

ra a preparação de (II) são citados por G.W.H. Cheeseman e R.F. Cookson. Em: The Chemistry of Heterocyclic Compounds (A. Weissberger e E.C. Taylor, eds.). John Wiley & Sons, New York, Vol. 35, p. 78-111 (1979))



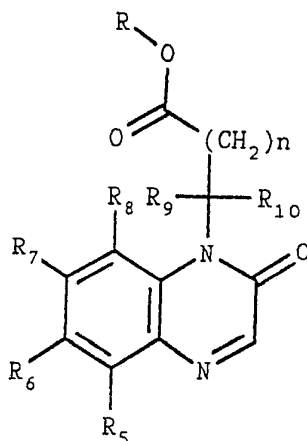
(II)

onde R^5 - R^8 têm os significados anteriormente definidos, com um composto de fórmula (III)



(III)

onde R, n, R^9 e R^{10} são definidos como anteriormente, desde que R não seja hidrogénio, e X representa um grupo rejeitável, preferivelmente, bromo ou iodo, para formar um composto de fórmula (IV)

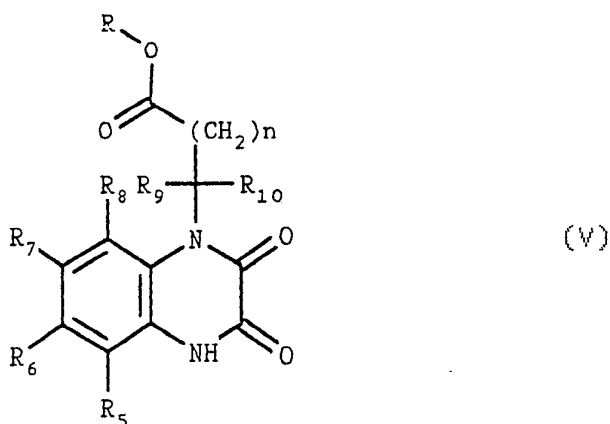


(IV)



onde R, n, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ têm os significados anteriormente definidos, desde que R não seja hidrogénio.

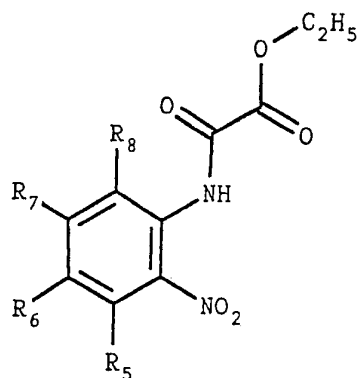
Oxidação do composto (IV) com peróxido de hidrogénio aquoso em ácido acético, para formar um composto de fórmula (V) (para reacções similares do mesmo tipo ver: por exemplo, G.H.W. Cheeseman J. Chem. Soc., 1246 (1961))



onde R, n, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, e R¹⁰ têm os significados anteriormente definidos, desde que R não seja hidrogénio.

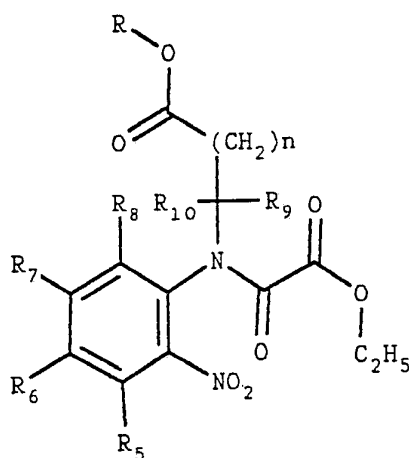
Hidrólise do composto (V), ou a reacção de um composto de fórmula (IV) com uma mistura de H₂O₂ aquoso/NaOH e precipitação com um ácido mineral, preferivelmente ácido clorídrico, para formar um composto de fórmula (I), onde R e R⁴ são hidrogénio e n, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ são definidos como anteriormente.

b) a alquilação de um composto de fórmula (VI) (ver processos para a preparação de (VI) em, por exemplo, Patente dos E.U.A. nº 3 999 378)



(VI)

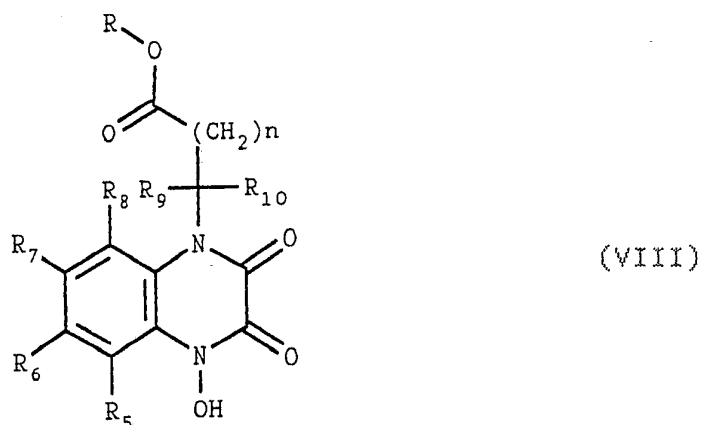
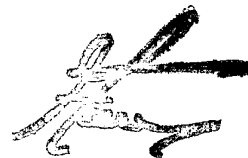
onde R, n, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ têm os significados anteriormente definidos, desde que R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ não sejam NO₂, com um composto de fórmula (III), num solvente adequado, p.e. álcool ou DMF, usando etóxido de sódio ou hidreto de sódio como base, para formar um composto de fórmula (VII)



(VII)

onde R é, preferivelmente, terc-butilo e n e R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ têm os significados definidos para a fórmula (I), desde que R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ não sejam NO₂;

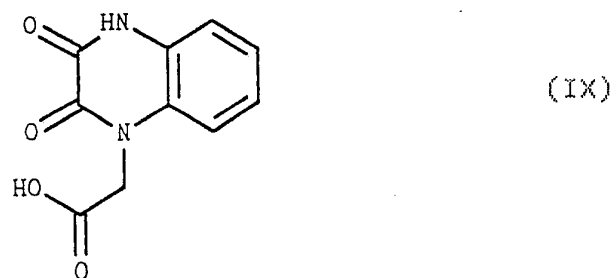
redução de um composto de fórmula (VII) para formar um composto de fórmula (VIII)



onde R é, preferivelmente, terc-butilo e n e R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 e R^{10} têm os significados definidos para a fórmula (I), desde que R^5 , R^6 , R^7 e R^8 não sejam NO_2 ;

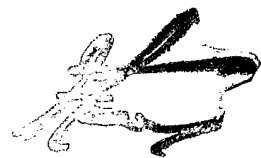
reacção de um composto de fórmula (VIII) para formar um composto de fórmula (I), onde R representa hidrogénio.

c) a halogenação ou nitração de um composto de fórmula (IX) por processos gerais conhecidos (ver, por exemplo, Jerry March: Advanced Organic Chemistry 3rd ed., McGraw-Hill, New York, 1985, p. 468-70, 476-79)



para formar um composto de fórmula (I), onde $n=0$, R^4 , R^9 e R^{10} são hidrogénio e R^5 , R^6 , R^7 e R^8 são, independentemente, hidrogénio e halogéneo ou, independentemente, hidrogénio e NO_2 .

A afinidade de uma substância por um ou mais dos diferentes tipos de receptores de aminoácido excitatório pode ser estudada



em simples experiências de ligação de radioligandos. Essencialmente, o método envolve a incubação de um determinado ligando radiomarcado seleccionado e da substância específica a ser investigada, com homogeneizados de cérebro que contêm o receptor. Mede-se a ocupação do receptor pela determinação da radioactividade ligada ao homogeneizado, subtraindo a ligação não específica.

A influência dos análogos do ácido glutâmico nos efeitos secundários das interacções do receptor de glutamato, tal como na formação de c-GMP e na abertura de canais, pode ser estudada in vitro usando fatias ou homogeneizados de cérebro. Estas experiências proporcionarão informação relativamente à eficiência (agonista/antagonista) das substâncias teste.

Verificou-se, agora, que os compostos heterocíclicos do invento têm afinidade pelo sítio da glicina do complexo de receptor de NMDA e são antagonistas em relação a este tipo de receptores, o que os torna úteis no tratamento de qualquer uma das muitas doenças causadas por hiperactividade de aminoácidos excitatórios, tais como epilepsia, isquemia, estados de ansiedade e convulsões.

A actividade de ligação dos sítios de glicina destes compostos do presente invento pode ser ilustrada determinando a sua capacidade para deslocar glicina radioactivamente marcada dos sítios de glicina.

Pode-se mostrar a actividade de deslocação dos compostos determinando o valor de CI_{50} , que representa a concentração (μM) que causa o deslocamento de 50% de ligação específica da [3H]-glicina.

As propriedades antagonistas de glicina dos compostos são demonstradas pela sua capacidade de antagonizar a ligação melhorada de glicina do antagonista de NMDA não competitivo [3H]-MK-



-801 a homogeneizados de cérebro. O antagonismo de glicina é medido determinando o valor de K_i , que representa a constante de dissociação (μM) do complexo receptor-antagonista.

As propriedades antagonistas de NMDA dos compostos é ilustrada pela determinação da sua capacidade para antagonizar a libertação de [^3H]-GABA, estimulada por NMDA, de neurónios de córtex de ratinhos em cultura. Pode-se mostrar a actividade antagonista de NMDA dos compostos, determinando o valor de CI_{50} , que representa a concentração (μM) que inibe 50% da libertação de [^3H]-GABA, induzida por NMDA.

Ligação da [^3H]-glicina (teste 1)

Incubaram-se 1 ml de homogeneizado de membrana, descongelada, de córtex cerebral de ratazana, em HEPES-tris (5 mM) e MgCl_2 (1 mM), $\text{pH}=7,1$, a 0°C durante 10 minutos, com 25 μl de [^3H]-glicina (10 nM de concentração final), com o composto teste e com tampão. Determinou-se a ligação não específica pela incubação com D-serina (1 mM de concentração final). Terminou-se a reacção de ligação por centrifugação a 15 000 x g, a 4°C , seguida de lavagem do sedimento com três vezes 3 ml de tampão arrefecido em gelo. Mediu-se a radioactividade ligada por contagem de cintilação. Determinou-se a CI_{50} por análise de Hill de, pelo menos, quatro concentrações do composto teste.

Antagonismo da ligação de [^3H]-MK-801 melhorada pela glicina (Teste 2)

Incubaram-se 1 ml de homogeneizado de membrana cerebral de ratazana, descongelada e extensivamente lavada, em HEPES-NaOH (20 mM), $\text{pH}=7,40$, a 23°C durante 60 minutos, com 25 μl de [^3H]-MK-801 (1 nM de concentração final), 25 μl de glutamato (300 nM de concentração final), composto teste em concentrações correspondentes a 0, 0,5, 2 e 5 vezes o valor de CI_{50} do ensaio de ligação de [^3H]-glicina (teste 1) para cada concentração de glicina (10; 100; 1000; 10 000 e 100 000 nM de concentração final). Terminou-se a reacção de ligação pela adição de 5 ml de tampão arrefecido



em gelo, seguida de filtração rápida através de filtros de fibra de vidro Whatman GF/C e lavagem com 5 ml de tampão arrefecido em gelo. Mediu-se a radioactividade ligada por contagem de cintilação. Determinaram-se os valores de K_i pela análise de Schild dos dados, usando

$$\log (\text{Razão de dose} - 1) = \log [\text{inibidor}] - \log (K_i)$$

Inibição da libertação de [^3H]-GABA, estimulada por NMDA, de interneurónios de córtex cerebral de ratinhos em cultura (Teste 3)

Realizaram-se experiências de libertação usando o modelo descrito por Drejer et al. (Life Sci. 38, 2077 (1986)). A interneurónios do córtex cerebral, cultivados em placas de petri (30 mm), adicionam-se 100 $\mu\text{g/ml}$ de 3-vinil-GABA uma hora antes da experiência, de forma a inibir a degradação de GABA nos neurónios. Trinta minutos antes da experiência adicionam-se 5 μCi de [^3H]-GABA a cada cultura e, após este período de pré-carga, lavam-se as células duas vezes com solução salina tamponada com HEPES (HBS), contendo 10 mM de HEPES, 135 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 0,6 mM de MgSO_4 , 1,0 mM de CaCl_2 e 6 mM de D-glucose; pH=7, e colocam-se num sistema de superfusão. Este sistema consiste numa bomba peristáltica alimentando, continuamente, meio de superfusão, termostatizado a 37°C , de um reservatório para o topo de uma placa de petri ligeiramente inclinada. Cobre-se a monocamada de células, na base da placa, com um pedaço de rede de nylon para facilitar a dispersão do meio sobre a camada de células. O meio é continuamente recolhido da parte inferior da placa e introduzido num colector de fracções. Inicialmente, superfundem-se as células com HBS, durante 15 minutos (caudal 2 ml/minuto). Estimulam-se as células durante 30 segundos, de 4 em 4 minutos, mudando o meio de superfusão de HBS para um meio correspondente contendo NMDA e antagonista, de acordo com o esquema seguinte:

Estimulação no. 1: 3 $\mu\text{g/ml}$ NMDA

Estimulação no. 2: 3 $\mu\text{g/ml}$ NMDA + 0,3 $\mu\text{g/ml}$ antagonista

Estimulação no. 3: 3 $\mu\text{g/ml}$ NMDA + 3,0 $\mu\text{g/ml}$ antagonista



A liberação de [^3H]-GABA na presença de NMDA é corrigida com a liberação média de fundo antes e depois da estimulação. A liberação estimulada em presença de antagonista, é expressa relativamente à liberação estimulada unicamente por NMDA e calcula-se o valor de CI_{50} .

Na tabela 1 seguinte apresentam-se os resultados dos testes obtidos pela aplicação dos testes a alguns dos compostos utilizados no presente invento.

TABELA 1

Composto do Exemplo	Teste 1 $\text{CI}_{50} \mu\text{M}$	Teste 2 $\text{K}_i \mu\text{M}$	Teste 3 $\text{CI}_{50} \mu\text{M}$
1	0,350	0,162	0,163
3	0,544	0,127	0,505
4	0,500	0,118	0,328
5	0,554	0,212	0,509
6	0,520	3,40	0,394
7	2,000	ND	ND
8	2,200	0,770	1,882
9	5,000	1,90	2,86
10	8,000	ND	2,62
11	3,000	0,900	ND
12	0,849	0,390	0,127
13	8,000	ND	>3,75
15	0,587	0,049	2,64
16	0,409	0,100	ND
19	7,000	ND	ND
22	0,852	ND	ND

ND: Não determinado



O composto do invento, conjuntamente com um adjuvante, transportador ou diluente convencional, e se desejável na forma de um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, pode ser colocado sob a forma de composições farmacêuticas e suas unidades de dosagem e, sob tal forma, pode ser usado como sólido, tal como comprimidos ou cápsulas cheias, ou como líquido, tal como soluções, suspensões, emulsões, elixires ou cápsulas cheias com os mesmos, todos para uso oral; na forma de supositórios para administração rectal; ou na forma de soluções injectáveis estéreis para uso parentérico (incluindo subcutâneo). Estas composições farmacêuticas e suas formas de dosagem unitária podem compreender ingredientes convencionais em proporções convencionais, com ou sem compostos ou princípios activos adicionais, e as formas de dosagem unitária podem conter qualquer quantidade adequada, eficaz na melhoria de perturbações do sistema nervoso central, do ingrediente activo, ponderada para a gama de dosagens diárias pretendida a utilizar. Deste modo, comprimidos contendo uma (1) a duzentas (200) miligramas, por comprimido, são formas de dosagem unitária, representativas, adequadas.

Os compostos do invento podem, assim, ser usados para a formulação de preparações farmacêuticas, p.e., para administração oral e parentérica a mamíferos, incluindo os humanos, de acordo com métodos convencionais da farmácia galénica.

Excipientes convencionais são substâncias transportadoras, orgânicas ou inorgânicas, farmacêuticamente aceitáveis, adequadas para aplicação parentérica ou oral, que não reagem deletariamente com o composto activo.

Exemplos de transportadores são água, soluções salinas, álcoois, polietilenoglicóis, óleo de rícino poli-hidroxietoxilado, gelatina, lactose, amilose, estearato de magnésio, talco, ácido silícico, monoglicéridos e diglicéridos de ácidos gordos, ésteres de ácidos gordos de pentaeritritol, hidroximetilcelulose e polivinilpirrolidona.



As preparações farmacêuticas podem ser esterilizadas e misturadas, se desejado, com agentes auxiliares, tais como lubrificantes, conservantes, estabilizantes, agentes molhantes, emulsionantes, sal para influenciar a pressão osmótica, tampões e/ou substâncias corantes e similares, que não reajam deletериamente com o composto activo.

Particularmente adequados para aplicação parentérica são as suspensões ou soluções injectáveis, preferivelmente, soluções aquosas com o composto activo dissolvido em óleo de rícino polihidroxilado.

As ampolas são formas de dosagem unitária convenientes.

Particularmente adequadas para aplicação oral são os comprimidos, as drageias ou as cápsulas, contendo talco e/ou um transportador ou ligante hidrato de carbono ou similar, sendo o transportador, preferivelmente, lactose e/ou amido de milho e/ou amido de batata. Pode-se usar um xarope, elixir ou similar, quando se pode utilizar um excipiente adoçado. Geralmente, para gamas mais vastas, colocam-se os compostos do invento em formas de dosagem unitária contendo 0,05-100 mg, num transportador farmacêuticamente aceitável, por unidade de dosagem.

Um comprimido típico, que pode ser preparado por técnicas convencionais de preparação de comprimidos, contém

Composto activo	2,0 mg
Lactose	67,8 mg Ph.Eur.
Avicel®	31,4 mg
Amberlite® IRP 88	1,8 mg
Estearato de magnésio	0,25 mg Ph.Eur.

Devido ao seu elevado grau de eficiência como antagonistas de glicina, os compostos do presente invento são extremamente úteis no tratamento de doenças ou desordens do sistema nervoso



central, quando administrados numa quantidade eficaz para o seu alívio, melhoria ou eliminação. A importante actividade no SNC dos compostos do invento inclui actividade anticonvulsivante, hipnótica, nootrópica e ansiolítica, conjuntamente com uma baixa toxicidade, o que, em conjunto, lhes confere um índice terapêutico muito favorável. Deste modo, os compostos do presente invento podem ser administrados a um sujeito, p.e., a um mamífero vivo, incluindo um humano, necessitado de tratamento, de alívio, de melhoria ou de eliminação de uma indicação, associada com o sistema nervoso central e com os referidos receptores de NMDA, que requeira o referido tratamento psicofarmacêutico, p.e., especialmente convulsão, ansiedade, epilepsia e isquemia, se desejável, na forma de um seu sal de adição de ácido, farmacêuticamente aceitável (tal como o hidrobrometo, o hidrocloreto ou o sulfato, em qualquer dos casos, preparado do modo usual ou convencional, p.e. por evaporação até à secura da base livre em solução, conjuntamente com o ácido), vulgarmente, concorrentemente, simultaneamente ou conjuntamente, com um transportador ou diluente farmacêuticamente aceitável, especialmente e preferivelmente na forma de uma sua composição farmacêutica, pela via oral, rectal ou parentérica (incluindo a subcutânea) numa quantidade psicofarmacêuticamente eficaz no alívio de perturbações do sistema nervoso central, p.e. numa quantidade anti-convulsivante e/ou ansiolítica, e, em qualquer dos casos, numa quantidade que seja eficaz no alívio de uma tal perturbação do sistema nervoso central, devido à sua afinidade pelos receptores de NMDA. Gamas de dosagem adequadas são 1-200 mg por dia, dependendo, como usualmente, do modo exacto de administração, da forma em que é administrada, da indicação à qual se destina a administração, do sujeito envolvido e do peso corporal do sujeito envolvido, e da preferência e experiência do médico ou do veterinário assistente.

Seguidamente descreve-se com maior detalhe a invenção com referência aos exemplos seguintes, que não devem ser entendidos como limitativos.



EXEMPLO 1

1-Carboximetil-6,7-dicloroquinoxalina-2,3(1H,4H)-diona

Dissolveu-se Na (0,25 g, 11 mmole) em 100 ml de etanol absoluto, sob uma atmosfera de azoto, e adicionou-se 6,7-dicloroquinoxalin-2(1H)-ona (2,15 g, 10 mmole) (Liebigs Ann. Chem., (1982), 754). Aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 30 minutos, arrefeceu-se até temperatura ambiente e adicionou-se iodoacetato de etilo (1,43 ml, 12 mmole). Aqueceu-se a mistura reaccional límpida, ao refluxo, durante 2 horas e, durante este período, formou-se um precipitado. Removeu-se o precipitado por filtração, lavou-se com etanol absoluto e secou-se, obtendo-se 2,56 g (85%) de 6,7-dicloro-1-etoxi-carbonilmetil-quinoxalin-2(1H)-ona. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 1,23 (t, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,08 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,38 (s, 1H).

Suspendeu-se o éster anterior (1,5 g, 5 mmole) em 70 ml de NaOH a 2,5% e adicionou-se H_2O_2 a 30% (1,95 ml). Aqueceu-se a mistura a 70-80°C durante 5 horas, arrefeceu-se e acidificou-se (pH=1) com ácido clorídrico concentrado. Removeu-se o precipitado por filtração e recristalizou-se em DMF-água, obtendo-se 1,17 g (81%) do composto do título. P.f. 317-19°C. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 4,95 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 12,13 (s, 1H), 13,31 (s, largo, 1H).

Análise: Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 39,11; H, 2,63; Cl 23,09; N, 9,12%. Determinado: C, 39,11; H, 2,69; Cl, 23,21; N, 9,02%.

EXEMPLO 2

6-Bromo-1-etoxycarbonilmetilquinoxalina-2,3(1H,4H)-diona

Dissolveu-se 6-bromoquinoxalin-2(1H)-ona (2,03 g, 9 mmole) (J. Med. Chem., 24, (1981), 93) em 22 ml de DMF seca, sob atmosfera de azoto, e adicionou-se hidreto de sódio (0,44 g, 10,8 mmole (dispersão em óleo mineral a 60%)). Após agitar durante 2 horas



adicionou-se bromoacetato de etilo (1,25 ml, 11,3 mmole) e agitou-se a mistura durante 3,5 horas. Adicionou-se a mistura reacional a gelo esmagado e acidificou-se (pH=4,5) pela adição de ácido clorídrico diluído. Removeu-se o filtrado por filtração, lavou-se com água e secou-se ao ar. Triturou-se o produto em bruto (contendo uma pequena fração do produto O-alquilado) com éter (100 ml), removeu-se o precipitado por filtração, lavou-se com éter e secou-se, obtendo-se 1,95 g (80%) de 6-bromo-1-etoxycarbonilmetilquinoxalín-2(1H)-ona, pura. ^1H -RMN (DMSO-d_6): δ 1,22 (t, 3H), 4,17 (q, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,09 (dd, 1H), 8,37 (s, 1H).

Fez-se reagir o éster anterior (1,25 g; 4 mmole) com H_2O_2 a 30% (6 ml), em ácido acético glacial (16 ml) a 55°C , durante 2 horas. Arrefeceu-se a mistura, removeu-se o precipitado por filtração e recristalizou-se em ácido acético diluído, obtendo-se 1,0 g (77°C) do composto do título. P.f. $282-83^\circ\text{C}$. ^1H -RMN (DMSO-d_6): δ 1,22 (t, 3H), 4,17 (q, 2H), 4,92 (s, 1H), 7,33 (m, 3H), 12,24 (s, largo, 1H).

EXEMPLO 3

6-Bromo-1-carboximetilquinoxalina-2,3(1H,4H)-diona

Fez-se reagir o éster do Exemplo 2 (0,33g, 1 mmole) com NaOH a 4% (9 ml), durante 3 horas à temperatura ambiente. Arrefeceu-se a mistura num banho de gelo e ajustou-se o pH a 1 com ácido clorídrico 4 M. Removeu-se o precipitado por filtração, lavou-se com água e recristalizou-se com ácido acético, obtendo-se 0,21 g (70%) do composto do título. P.f. $> 320^\circ\text{C}$. ^1H RMN (DMSO-d_6): 4,86 (s, 1H), 7,29 (m, 3H), 12,24 (s, 1H), 13,28 (s, largo, 1H).

Análise: Calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 40,16; H, 2,36; Br, 26,72; N, 9,36%. Determinado: C, 40,06; H, 2,37; Br, 26,93; N, 9,22%.



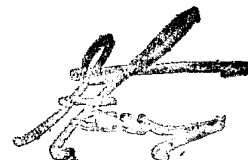
EXEMPLO 4

1-Carboximetil-6,7-difluoroquinoxalina-2,3(1H,4H)-diona

Dissolveu-se 4,5-difluoro-2-nitroanilina (2,17 g, 12,5 mmole) em 55 ml de etanol e adicionou-se 250 mg de 10% de paládio sobre carbono. Hidrogenou-se a mistura, até que a quantidade teórica de hidrogénio tivesse sido absorvida, usando um dispositivo de hidrogenação a baixa pressão. Removeu-se o catalisador por filtração e guardou-se o filtrado, contendo a 4,5-difluoro-o-fenileno-diamina, sob atmosfera de azoto a 0°C e, depois, adicionou-se uma solução de hidrato de ácido glioxílico (1,28 g, 13,7 mmole) em água (3 ml). Após a adição estar completa deixou-se a mistura reaccional atingir a temperatura ambiente, durante 2 horas, e adicionou-se 30 ml de água. Removeu-se o precipitado por filtração e dissolveu-se em 60 ml duma solução de NaOH a 5%, a 50°C e, depois, adicionou-se carvão activado. Filtrou-se a mistura e acidificou-se o filtrado (pH=1) pela adição de ácido clorídrico concentrado. Removeu-se o precipitado rosado por filtração, lavou-se com água e secou-se, obtendo-se 1,25 g (55%) de 6,7-difluoroquinoxalin-2(1H)-ona, que funde a 284-85°C. ¹H-RMN (DMSO-d₆): 7,27 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 12,55 (s, 1H).

Seguindo o procedimento do Exemplo 1, fez-se reagir a 6,7-difluoroquinoxalin-2(1H)-ona (1,1 g, 6 mmole), obtendo-se o composto do título que funde, com destruição, a 315-16°C ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 4,86 (s, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 12,27 (s, 1H), 13,30 (s, largo, 1H).

Análise: Calculado para C₁₀H₆N₂F₂O₄.H₂O: C, 43,81; H, 2,94; N, 10,22%. Determinado: C, 43,85; H, 2,94; N, 10,22%.



EXEMPLO 5

1-Carboximetil-6,7-dimetilquinoxalina-2,3(1H,4H)-diona

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1, preparou-se o composto do título partindo da 6,7-dimetilquinoxalin-2(1H)-ona (Liebigs Ann.Chem., (1982), 754). P.f. 308-10°C (dec.). ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 2,19 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 4,84 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 12,05 (s, 1H), 13,18 (s, largo, 1H).

Análise: Calculado para C₁₂H₁₂N₂O₄·1½ H₂O: C, 52,36; H, 5,49; N, 10,18%. Determinado: C, 52,45; H, 5,28; N, 10,14%.

EXEMPLO 6

1-Carboximetil-6-cloroquinoxalina-2,3(1H,4H)-diona

De acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, preparou-se o composto do título partindo da 6-cloroquinoxalin-2(1H)-ona (Heterocycles, 23, (1985), 143). P.f. 318-19°C. ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 4,88 (s, 2H), 7,30-7,40 (m, 3H), 12,25 (s, 1H), 13,32 (s, largo, 1H).

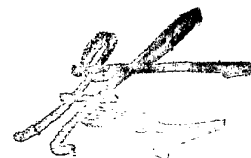
Análise: Calculado para C₁₀H₇N₂ClO₄: C, 47,17; H, 2,77; N, 11,00; Cl, 13,92%. Determinado: C, 47,12; H, 2,79; N, 10,96; Cl, 13,89%.

EXEMPLO 7

1-Carboximetil-6-nitroquinoxalina-2,3(1H,4H)-diona

De acordo com o procedimento descrito no Exemplo 2, fez-se reagir a 6-nitroquinoxalin-2(1H)-ona (J.Chem.Soc. (1961), 1246) obtendo-se a 1-etoxycarbonilmetil-6-nitroquinoxalina-2,3(1H,4H)-diona que, após recristalização em ácido acético diluído, tinha um p.f.=252-54°C. ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,23 (t, 3H), 4,14 (q, 2H), 5,02 (s, 2H), 7,56 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 12,48 (s, 1H).

Suspendeu-se o éster anterior (0,29 g, 1 mmole) em 1,25 ml de NaOH 2M e 10 ml de água e agitou-se durante 3 horas a 0°C.



Manteve-se a solução límpida a 0°C e ajustou-se o pH a 1 pela adição de HCl 4M. Removeu-se o precipitado por filtração, lavou-se com água e recristalizou-se em ácido acético diluído, obtendo-se 0,13 g (50%) do composto do título. P.f. > 320°C. ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 4,96 (s, 2H), 7,56 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 12,52 (s, 1H), 13,42 (s, largo 1H).

EXEMPLO 8

1-((1-Carboxi)pentil)-quinoxalina-2,3(1H,4H)-diona

Suspendeu-se quinoxalin-2(1H)-ona (2,00 g, 13,7 mmole) em 40 ml de DMF seca, sob azoto. Adicionou-se hidreto de sódio (0,66 g, 16,4 mmole (dispersão a 60% em óleo mineral)) e agitou-se a mistura durante 1 hora. Adicionou-se 2-bromo-hexanoato de etilo (3,87 g, 16,4 mmole) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 20 horas e a 70°C durante 5,5 horas, depois adicionou-se a gelo esmagado e acidificou-se com ácido clorídrico diluído. Extractou-se o óleo precipitado com acetato de etilo e purificou-se por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente: 15% de THF em heptano), obtendo-se 1,89 g do composto O-alquilado e 0,46 g do produto desejado N-alquilado, 1-((1-etoxicarbonil)pentil)quinoxalina-2(1H)-ona. ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,78 (t, 3H), 1,09 (t, 3H), 1,15-1,36 (m, 4H), 2,04-2,32 (m, 2H), 4,02-4,18 (m, 2H), 5,6-5,9 (m, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,65-7,82 (s, largo, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,28 (s, 1H).

Fez-se reagir o éster anterior (0,40 g, 1,39 mmole) com H₂O₂ a 30% (2,2 ml) em ácido acético glacial (5,8 ml), a 55°C durante 20 horas. Adicionou-se a mistura a gelo esmagado e extractou-se com acetato de etilo (2 x 75 ml). Secaram-se (Na₂SO₄) os extractos orgânicos combinados e evaporou-se in vacuo obtendo-se um óleo que se fez reagir com NaOH 0,5 M (7 ml) durante 4 horas, à temperatura ambiente. Adicificou-se a solução com HCl 1M até pH=2,0 e, depois, removeu-se o precipitado por filtração, lavou-se com água e, depois, com éter, obtendo-se 166 mg do composto do título. P.f. 253-55°C. ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,80 (t, 3H), 1,04-1,36 (m, 4H), 1,95-2,30 (m, 2H), 5,1-5,9 (m, 1H), 7,2 (m, 3H), 7,2-7,8 (m, 1H), 12,2 (s, 1H), 12,9 (s, largo, 1H).



Análise: Calculado para $C_{14}H_{16}N_2O_4$: C, 60,86; H, 5,84; N, 10,14%. Determinado: C, 60,46; H, 5,86; N, 10,56%.

Os composto referidos nos Exemplos 9, 10 e 11 foram preparados usando, essencialmente, o mesmo procedimento descrito no Exemplo 8, partindo da quinoxalín-2(1H)-ona.

EXEMPLO 9

1-((1-Carboxi)butil)quinoxalina-2,3(1H,4H)-diona

(Realizou-se a reacção de alquilação com 2-bromopentanoato de etilo, como agente de alquilação, e com diglima, como solvente, aquecendo ao refluxo durante 2 horas). P.f. 272-75°C. 1H -RMN (DMSO- d_6): δ 0,83 (t, 3H), 1,05-1,38 (m, 2H), 1,95-2,20 (m, 2H), 5,1-5,9 (m. largo, 1H) (aquecendo a sonda a 100°C a banda apresenta-se como um triplete a 5,5), 7,1-7,25 (m, 3H), 7,2-7,9 (m, largo, 1H) (aquecendo a sonda a 100°C a banda apresenta-se como um multiplete bem definido a 7,25), 12,2 (s, 1H), 12,85 (s, largo, 1H).

EXEMPLO 10

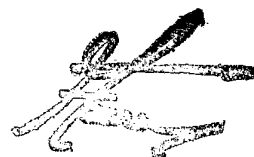
1-(1-Carboxi-1-fenilmetil)quinoxalina-2,3(1H,4H)-diona

(Realizou-se a reacção de alquilação com 2-bromo-2-fenilacetato de etilo, como agente de alquilação, com etanol, como solvente, e com etóxido de sódio, como base, aquecendo ao refluxo durante 72 horas. P.f. 242-44°C. 1H -RMN (DMSO- d_6): δ 6,04 (s, 1H), 7,0-7,55 (m, 9H), 12,23 (s, 1H), 13,1 (s, largo, 1H).

EXEMPLO 11

1-((1-Carboxi)etil)quinoxalina-2,3(1H,4H)-diona

(Realizou-se a reacção de alquilação com 2-bromopropionato de etilo, como agente de alquilação, com DMSO, como solvente, com carbonato de potássio (2 equivalentes), como base, e com iodeto de potássio (0,1 equivalente), como catalisador, aquecendo a 85°C durante 4 horas). P.f. 301-303°C (decomp.). 1H -RMN (DMSO- d_6): δ



1,47 (d, 3H), 5,47 (sinal largo, 1H), 7,1-7,5 (m, 4H), 12,13 (s, 1H), 12,8 (s, largo, 1H).

EXEMPLO 12

1-Carboximetil-6,7-dibromoquinoxalina-2,3(1H,4H)-diona

Suspendeu-se 1-carboximetilquinoxalina-2,3(1H,4H)-diona (0,50 g, 2,27 mmole) (Indian J. Chem. 20B, (1981), 822) e Ag_2SO_4 (0,744 g, 2,384 mmole) em H_2SO_4 a 98% (2,3 ml). Adicionou-se bromo (0,244 ml, 4,77 mmole) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente, durante 24 hora, depois adicionou-se tetraclorometano (2,3 ml) e agitou-se a mistura reaccional a 50°C durante 2 horas, filtrou-se e adicionou-se o filtrado a gelo esmagado (20 ml). Removeu-se o precipitado por filtração, lavou-se com água e secou-se, obtendo-se 0,57 g do produto em bruto. Purificou-se o produto em bruto por dissolução em 10 ml de hidróxido de sódio 1M (pH=12) seguida de precipitação com ácido clorídrico 1M (pH =2) P.F. > 300 (decomp.). ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 4,82 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 12,29 (s, 2H).

EXEMPLO 13

1-Carboximetil-4-hidroxi-6-metoxiquinoxalina-2,3(1H,4H)-diona

Dissolveu-se 4-metoxi-2-nitroanilina (16,8 g, 0,1 mole) em 300 ml de piridina, sob azoto, arrefeceu-se a -10°C e adicionou-se dimetilaminopiridina (1,22 g, 0,01 mole). Agitou-se a mistura e adicionou-se uma solução de oxalilcloreto de etilo (21,4 g, 0,157 mole) em 50 ml de tetra-hidrofurano, durante um período de 15 minutos. Após a adição estar completa guardou-se a mistura reaccional a -20°C, de um dia para o outro, e adicionou-se a 1l de água gelada. Recolheu-se o sólido formado e secou-se, obtendo-se 25,0 g (93%) de N-(4-metoxi-2-nitrofenil)oxamato de etilo. P.f. 156-7°C. ^1H -RMN (CDCl_3): δ 1,41 (t, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,42 (q, 2H), 7,20 (dd, 2H), 7,70 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 11,6 (s, 1H).

Dissolveu-se o oxamato anteriormente preparado (5,35 g, 0,02 mole) em 50 ml de DMF, sob N_2 , e adicionou-se NaH (0,96 g, 0,024



mole (dispersão a 60% em óleo mineral)) com agitação à temperatura ambiente. Após 1 hora adicionou-se bromoacetato de terc-butilo (4,78 g, 0,024 mole) e continuou-se a agitação à temperatura ambiente durante 3 horas. Adicionou-se a mistura reaccional a água e extractou-se com acetato de etilo. Secou-se a fase orgânica e evaporou-se obtendo-se 4,1 g (55%) de N-(terc-butoxicarbonilmetil)-N-(4-metoxi-2-nitrofenil)oxamato de etilo. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 0,90 (t, 3H), 1,42 (s, 9H), 3,89 (s, 3H), 3,95 (q, 2H), 4,35 (dd, 2H) 7,46 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,73 (d, 1H).

Dissolveu-se 1 g do composto anteriormente preparado em 150 ml de etanol e, sob uma atmosfera de azoto, adicionaram-se 0,25 g de 10% Pd/C. Realizou-se a hidrogenação num aparelho de Parr a 345 kPa (50 psi) durante 3 horas. Removeu-se o catalisador por filtração e evaporou-se o filtrado até à secura, obtendo-se a 1-terc-butoxicarbonilmetil-4-hidroxi-6-metoxiquinoxalina-3,4(1H, 4H)-diona (0,51 g) (55%) em bruto. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 1,42 (s, 9H), 3,86 (s, 3H), 4,96 (s, 2H), 6,9 (dd, H), 7,35 (d, H), 7,54 (d, H), 11,8 (s, largo, H). P.f. 250°C (decomp.).

Trataram-se 0,5 g do composto anteriormente preparado com HCl em dioxano (16 ml, 2,5 M), à temperatura ambiente durante 24 horas. Durante este período formou-se um sólido branco. Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com metanol frio e secou-se, obtendo-se a 1-carboximetil-4-hidroxi-6-metoxiquinoxalina-3,4(1H, 4H)-diona (0,220 g) (40%). Pureza HPLC 98%. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 3,82 (s, 3H), 4,92 (s, 2H), 6,89 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 12,0 (s, largo, 1H), 13,28 (s, largo, 1H). P.f. > 275°C.

Análise: Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$: C, 48,80; H, 3,90; N, 100,35%. Determinado: C, 48,91; H, 3,88; N, 10,04%.

EXEMPLO 14

1-((1-Etoxicarbonil)hexil)-6-bromoquinoxalina-2,3(1H, 4H)-diona

Sob uma atmosfera de azoto, dissolveu-se sódio (1,40 g, 61 mmole) em 400 ml de etanol absoluto e adicionou-se 6-bromo-



quinoxalín-2(1H)-ona (11,93 g, 53 mmole) (J. Med. Chem., 24, (1981), 93). Agitou-se a mistura até à dissolução do composto e adicionou-se 2-bromo-heptanoato de etilo (12,71 ml, 63,6 mmole). Aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo durante 72 horas, arrefeceu-se até à temperatura ambiente, depois adicionou-se a uma mistura de 200 ml de gelo esmagado, 200 ml de ácido clorídrico 1 M e 500 ml de diclorometano.

Separou-se a fase orgânica, lavou-se com 100 ml de ácido clorídrico 1M e com 100 ml de água, filtrou-se, lavou-se e evaporou-se, obtendo-se um óleo que se purificou por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente: 3% de THF em heptano), obtendo-se 3,61 g de 1-((1-etoxicarbonil)hexil)-6-bromoquinoxalín-2(1H)-ona. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 0,78 (t, 3H), 1,09 (t, 3H), 1,11-1,35 (m, 6H), 2,0-2,3 (m, 2H), 4,02-4,18 (m, 2H), 5,54-5,86 (m, 1H), 7,5-7,8 (m, largo, 1H), 7,85 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,33 (s, 1H).

Fez-se reagir o éster anterior (3,43 g, 9,0 mmole) com H_2O_2 a 30% (14,9 ml) em ácido acético glacial (40 ml), a 55°C durante 20 horas. Adicionou-se a mistura a gelo esmagado (250 ml) e extractou-se com acetato de etilo (2x400 ml). Lavaram-se os extractos orgânicos combinados com solução meia saturada de hidrogenocarbonato de sódio e com água, secaram-se (Na_2SO_4), evaporaram-se até à secura e lavaram-se com éter. Triturou-se o produto com heptano (20 ml) de um dia para o outro, removeu-se o precipitado por filtração, lavou-se com heptano e secou-se, obtendo-se 2,86 g do composto do título. P.f. 187-190°C. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 0,80 (m, 3H), 1,1 (t, 3H), 1,12-1,4 (m, 6H), 1,9-2,25 (m, 2H), 4,0-4,17 (m, 2H), 5,2-5,7 (m, 1H), 7,3-7,7 (m, 3H), 12,28 (s, 1H).

Análise: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{Br}$: C, 51,39; H, 5,33; N, 7,05; Br, 20,12%. Determinado: C, 51,49; H, 5,43; N, 7,02; Br, 20,24%.

EXEMPLO 15

1-((1-Carboxi)hexil)-6-bromoquinoxalina-2,3(1H,4H)-diona



Suspendeu-se o éster do Exemplo 14 (1,40 g, 3,52 mmole) em 19,21 ml de NaOH 0,5 M e agitou-se à temperatura ambiente durante 20 horas. Filtrou-se a mistura reaccional e ajustou-se o pH a 2 pela adição de HCl 1 M. Após arrefecimento num banho de gelo, removeu-se o precipitado por filtração e lavou-se com água, obtendo-se 1,21 g do composto do título. P.f. 265-267°C. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 0,79 (m, 3H), 1,08-1,37 (m, 6H), 1,87-2,25 (m, 2H), 5,1-5,7 (m, 1H), 7,25-7,8 (m, 3H), 12,25 (s, 1H), 12,5-13,2 (s, largo, 1H).

Análise: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{Br} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 47,63; H, 4,80; N, 7,41%. Determinado: C, 47,80; H, 4,65; N, 7,59%.

EXEMPLO 16

1-((1-Carboxi)pentil)-6,7-dicloroquinoxalina-2,3(1H,4H)-diona

Sob uma atmosfera de azoto, dissolveu-se sódio (0,148 g, 6,42 mmole) em 50 ml de etanol absoluto e adicionou-se 6,7-dicloroquinoxalin-2(1H)-ona (1,20 g, 5,58 mmole) (Liebig's Ann. Chem., (1982), 754. Agitou-se a mistura até à dissolução do composto e adicionou-se 2-bromo-hexanoato de etilo (1,30 ml, 7,1 mmole). Aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo durante 72 horas, arrefeceu-se até à temperatura ambiente, depois adicionou-se o gelo esmagado e acidificou-se com ácido clorídrico diluído (pH=2). Extractou-se o composto precipitado com acetato de etilo e purificou-se por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente: 15% de THF em heptano), obtendo-se 0,21 g de 1-((1-etoxicarbonil)pentil)-6,7-dicloroquinoxalin-2(1H)-ona $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 0,78 (t, 3H), 1,1 (t, 3H), 1,15-1,35 (m, 4H), 2,0-2,25 (m, 2H), 4,02-4,18 (m, 2H), 5,58-5,75 (m, 1H), 8,02-8,36 (largo, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,33 (s, 1H).

Suspendeu-se o éster anterior (0,16 g, 0,448 mmole) em 3 ml de NaOH a 5% e adicionou-se H_2O_2 a 30% (0,175 ml). Aqueceu-se a mistura a 80°C, com agitação, durante 5 horas, arrefeceu-se e acidificou-se (pH=1) com ácido clorídrico 5 M. Removeu-se o precipitado por filtração, lavou-se com água e secou-se, obtendo-se 20 mg do composto do título. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 0,81 (t, 3H),



1,03-1,33 (m, 4H), 1,82-2,23 (m, 2H), 5, 22-5,5 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,5-8,2 (largo, 1H), 12,3 (s, 1H), 12,6-13,3 (s, largo, 1H).

EXEMPLO 17

1-Fenilmetiloxicarbonilmetil-6,7-dicloroquinoxalina-2,3(1H,4H)-diona

Sob uma atmosfera de azoto, suspendeu-se 6,7-dicloroquinoxalin-2(1H)-ona (10,0 g, 46,5 mmole) (Liebigs Ann. Chem, (1982), 754) em 135 ml de DMF seca e adicionou-se hidreto de sódio (2,23 g, 55,8 mmole (dispersão a 60% em óleo mineral)). Após agitar durante 2 horas, adicionou-se bromoacetato de benzilo (9,18 ml, 58,6 mmole) e agitou-se a mistura durante 3,5 horas. Adicionou-se a mistura reaccional a 300 g de gelo esmagado e removeu-se o precipitado por filtração, lavou-se com água e secou-se. Triturou-se o produto com éter (500 ml), removeu-se o precipitado por filtração, lavou-se com éter e secou-se, obtendo-se 13,3 g de 1-benziloxicarbonilmetil-6,7-dicloroquinoxalin-2(1H)-ona. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ 5,18 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,3-7,43 (m, 5H), 8,05 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,38 (s, 1H).

Fez-se reagir o éster anterior (12,0 g, 33 mmole) com H_2O_2 a 30% (50 ml) em ácido acético glacial (350 ml), a 55°C durante 24 horas. Arrefeceu-se a mistura e adicionaram-se 600 ml de água gelada. Removeu-se o precipitado por filtração e recristalizou-se em DMF-água, obtendo-se 7,16 g do composto do título. P.f. $286-289^\circ\text{C}$. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ 5,08 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 7,28-7,45 (m, 6H), 7,75 (s, 1H), 12,35 (s, 1H).

Análise: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2$: C, 53,84; H, 3,19; N, 7,39; Cl, 18,70%. Determinado: C, 53,65; H, 3,26; N, 7,44; Cl, 18,52%

EXEMPLO 18

1-Terc-butoxicarbonilmetil-6,7-dicloroquinoxalina-2,3(1H,4H)-diona

Preparou-se o composto do título usando, essencialmente, o



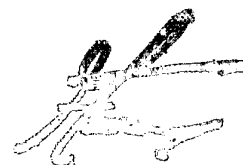
mesmo procedimento descrito no Exemplo 17. Realizou-se a reacção de alquilação com bromoacetato de terc-butilo, como agente de alquilação, com etanol, como solvente, e com etóxido de sódio, como base, aquecendo ao refluxo durante 20 horas. P.f. > 300°C ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,43 (s, 9H), 4,88 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 12,32 (s, 1H).

EXEMPLO 19

1-Carboximetil-7-nitroquinoxalina-2,3(1H,4H)-diona

Sob uma atmosfera de azoto, dissolveu-se 7-nitroquinoxalin-2(1H)-ona (3,06 g, 16 mmole) (J Chem. Soc. (1961), 1246) em 40 ml de DMF seca e adicionou-se hidreto de sódio (0,768 g, 19,2 mmole (dispersão a 60% em óleo mineral)). Após agitar durante 1,5 horas adicionou-se bromoacetato de etilo (2,22 ml, 20 mmole) e, depois, agitou-se a mistura durante 3 horas. Adicionou-se a mistura reaccional a gelo esmagado e acidificou-se (pH=4,5) pela adição de ácido clorídrico diluído. Removeu-se o precipitado por filtração, lavou-se com água e secou-se ao ar. Purificou-se por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente: 1-10% de THF em heptano). Recolheu-se à fracção de maior mobilidade ($R_F = 0,68$, THF/heptano (1:1)) e evaporou-se, obtendo-se 0,78 g (17%) de 2-etoxicarbonilmetiloxi-7-nitroquinoxalina-2(1H)-ona. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 1,22 (t, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,18 (s, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,97 (s, 1H). Recolheu-se a fracção de menor mobilidade ($R_F = 0,62$, THF/heptano (1:1)) e evaporou-se, obtendo-se 1,54 g (35%) de 1-etoxicarbonilmetil-7-nitroquinoxalin-2(1H)-ona. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,23 (t, 3H), 3,32 (q, 2H), 4,19 (q, 2H), 5,20 (s, 2H), 8,11 (d, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,50 (s, 1H).

Fez-se reagir o último composto (1,0 g, 3,6 mmole) com H_2O_2 a 30% (5,4 ml) em ácido acético glacial (15 ml), a 56°C durante 16 horas. Arrefeceu-se a mistura, removeu-se o precipitado por filtração, lavou-se com água e secou-se, obtendo-se 0,8 g (76%) de 1-etoxicarbonilmetil-7-nitroquinoxalina-2,3(1H,4H)-diona. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,24 (t, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,36 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 8,17 (dd, 1H), 12,72 (s, largo, 1H).



Fez-se reagir o éster anterior (0,4 g, 1,36 mmole) com NaOH 2 M (3,9 ml), durante 1 hora à temperatura ambiente. Arrefeceu-se a mistura num banho de gelo e ajustou-se o pH a 1 com ácido clorídrico 4 M. Removeu-se o precipitado por filtração, lavou-se com água e secou-se, obtendo-se 0,34 g (80%) do composto do título. P.f. 305-306°C. ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ 5,02 (s, 2H), 7,37 (d, 1H), 8,12 (m, 2H), 12,70 (s, 1H), 13,40 (s, largo, 1H).

Análise: Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 42,41; H, 3,20; N, 14,83%. Determinado: C, 42,71; H, 3,35; N, 14,65%.

Alternativamente, podia-se efectuar a nitração da 1-carboximetilquinoxalina-2,3(1H,4H)-diona (Indian J. Chem. 20B, (1981), 882) usando um excesso de HNO_3 a 75%, numa mistura de anidrido acético e ácido acético, a 0°C, para se obter o composto do título.

EXEMPLO 20

1-Carboximetil-7-cloro-4-hidroxi-quinoxalina-2,3(1H,4H)-diona

Agitou-se uma solução de 5-cloro-2-nitroanilina (3,0 g, 17 mmole) e de 4-dimetilaminopiridina (0,21 g, 1,7 mmole) em 30 ml de piridina, a -10°C, e adicionou-se, gota a gota, uma solução de cloreto de etiloxalilo (3,5 g, 26 mmole) em 10 ml de tetra-hidro-furano. Após a adição estar completa removeu-se o banho de gelo e continuou-se a agitação durante 7 horas. Adicionou-se a mistura reacção a gelo esmagado, removeu-se o precipitado por filtração, lavou-se com água e secou-se, obtendo-se 4,4 g (97%) de N-(3-cloro-6-nitrofenil)oxamato de etilo. P.f. 103-4°C. ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ 1,33 (t, 3H), 4,34 (q, 2H), 7,52 (dd, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 11,46 (s, largo, 1H).

Sob atmosfera de azoto, dissolveu-se o N-(3-cloro-6-nitrofenil)oxamato de etilo (4,09 g, 15 mmole) em 35 ml de DMF seca e adicionou-se, em pequenas porções, hidreto de sódio (0,67 g, 16,8 mmole). Após a libertação de hidrogénio ter diminuído, adicionou-se bromoacetato de t-butilo (3,5 g, 18 mmole (dispersão a 60% em



óleo mineral)) e agitou-se a mistura reaccional, de um dia para o outro, à temperatura ambiente. Adicionou-se a mistura reaccional a gelo e extractou-se com diclorometano (3 x 50 ml). Lavaram-se os extractos orgânicos combinados com água, secaram-se com Na_2SO_4 e filtraram-se. Evaporou-se o solvente obtendo-se um óleo ligeiramente amarelo (4,4 g), tendo ^1H -RMN (DMSO-d_6): δ 0,96 (t, 3H), 1,44 (s, 9H), 4,00 (q, 2H), 4,42 (dd, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H) atribuídos a (N-(t-butoxicarbonilmetil)-N-(3-cloro-6-nitrofenil)oxamato de etilo.

Hidrogenou-se uma mistura do óleo anterior, em bruto, (1,93 g, 5 mmole) e de 0,19 g de 10% Pd/C em 65 ml de etanol, a 345 kPa (50 psi) durante 5 horas, usando um aparelho de Parr. Removeu-se o catalisador por filtração e evaporou-se o filtrado in vacuo, obtendo-se 1,1 g (70%) de 1-(t-butoxicarbonil metil)-7-cloro-4-hidroxiquinoxalina-2,3(1H,4H)-diona. ^1H -RMN (CDCl_3): δ 1,42 (s, 9H), 4,84 (s, 2H), 7,00-7,72 (m, 3H).

Dissolveu-se o éster anterior (1,08 g, 3,5 mmole) em 8 ml de dioxano e adicionou-se uma solução de HCl em dioxano (8 ml, 5 M). Aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 2 horas e, durante este período, formou-se um precipitado. Removeu-se o precipitado por filtração e purificou-se, por dissolução numa solução de NaOH a 10%, descoloração com carvão activado e re-precipitação com ácido clorídrico (pH=1), obtendo-se 0,37 g (35%) do composto do título. P.f. 280-82°C. ^1H -RMN (DMSO-d_6): δ 4,95 (s, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,60 (m, 2H), 12,00 (s, largo, 1H), 13,55 (s, largo, 1H).

Análise: Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_5 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 39,17; H, 3,61; Cl, 11,56; N, 9,13%. Determinado: C, 39,29; H, 3,72; Cl, 11,30; N, 9,01%.

EXEMPLO 21

1-Etoxicarbonilmetil-6,8-dicloroquinoxalina-2,3(1H,4H)-diona

Agitou-se, mecanicamente, uma mistura de 2,4-dicloro-6-nitroanilina (7,7 g, 37,2 mmole) e de SnCl_2 (21,6 g, 111,6 mmole), sob uma atmosfera de azoto. Adicionou-se ácido clorídri-



co (38,5 ml) e aqueceu-se a mistura a 75-80°C, durante 2 horas. Arrefeceu-se a mistura (banho de gelo) e neutralizou-se (pH=9) com uma solução de hidróxido de potássio a 50% e, depois, extrac-
tou-se com éter (3 x 150 ml). Secaram-se os extractos orgânicos combinados, sobre partículas de hidróxido de sódio, e filtraram-se. Evaporou-se o solvente, obtendo-se 6,2 g do intermediário 1,2-diamino-3,5-diclorobenzeno, que se dissolveu em 200 ml de metanol e agitou-se com arrefecimento num banho de gelo. Adicionou-se ácido clorídrico (2,90 ml) e, depois, adicionou-se ácido glioxílico mono-hidratado (3,9 g, 42,4 mmole). Retirou-se o banho de gelo e continuou-se a agitação durante 16 horas. Removeu-se o filtrado por filtração, lavou-se com metanol frio e secou-se, obtendo-se 6,0 g de uma mistura isomérica (6:1, ¹H-RMN) de 6,8-dicloroquinoxalín-2(1H)-ona e de 5,7-dicloroqui-
noxalín-2(1H)-ona, respectivamente. Recristalizou-se a mistura isomérica em 2-metoxietanol (100 ml), obtendo-se 3,4 g de 6,8-dicloroquinoxalín-2(1H)-ona. P.f. 228-229°C. ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 7,88 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 12,20 (s, 1H).

Sob uma atmosfera de azoto, dissolveu-se sódio (0,13 g, 5,62 mmole) em 25 ml de etanol absoluto e adicionou-se 6,8-di-
cloroquinoxalín-2(1H)-ona (1,10 g, 5,11 mmole). Aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 20 minutos e adicionou-se iodoacetato de etilo (0,729 ml, 6,13 mmole). Aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 72 horas, arrefeceu-se à temperatura ambiente e, depois, adicionou-se o gelo esmagado e acidificou-se com ácido clorídrico diluído (pH=2). Extractou-se o composto precipitado com dicloro-
metano (4 x 30 ml) e purificou-se por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente: 10% de THF em heptano), obtendo-se 1-etoxi-
carbonilmetil-6,8-dicloroquinoxalín-2(1H)-ona. ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,23 (t, 3H), 4,22 (q, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,97 (dd, 2H), 8,45 (s, 1H).

Fez-se reagir o éster anterior (70 mg, 0,23 mmole) com H₂O₂ a 30% (0,345 ml) em ácido acético glacial (0,92 ml), a 55°C durante 4,5 horas. Arrefeceu-se a mistura num banho de gelo e adicionou-se H₂O (0,40 ml). Removeu-se o precipitado por filtra-



ção, lavou-se com água e secou-se, obtendo-se 35 mg (48%) do composto do título. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ 1,23 (t, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,02 (s, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 12,3 (s, 1H).

EXEMPLO 22

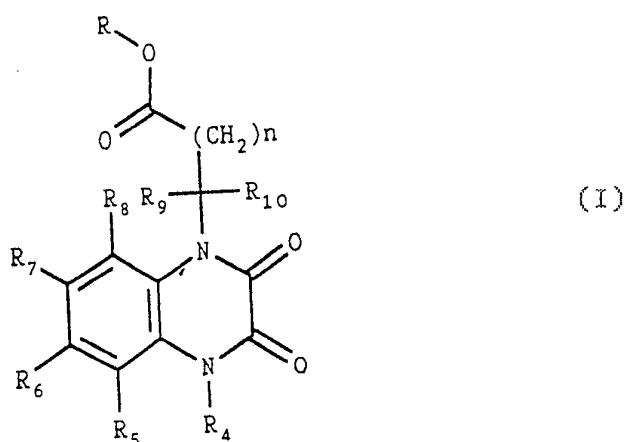
1-Carboximetil-6,8-dicloroquinoxalina-2,3(1H,4H)-diona

Fez-se reagir o éster do Exemplo 21 (34 mg, 0,107 mmole) com NaOH 0,1 M (3,2 ml), numa mistura de THF (2,0 ml) e de água (0,5 ml), durante 26 horas a 45°C. Removeu-se o solvente in vacuo e dissolveu-se o resíduo em água (1,0 ml), arrefeceu-se num banho de gelo e ajustou-se o pH a 2,5 com ácido clorídrico 0,5 M. Removeu-se o precipitado por filtração, lavou-se com água e secou-se, obtendo-se 20 mg (65%) do composto do título. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ 5,0 (s, 2H), 7,2 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 12,33 (s, 1H), 13,18 (s, largo, 1H).



REIVINDICAÇÕES

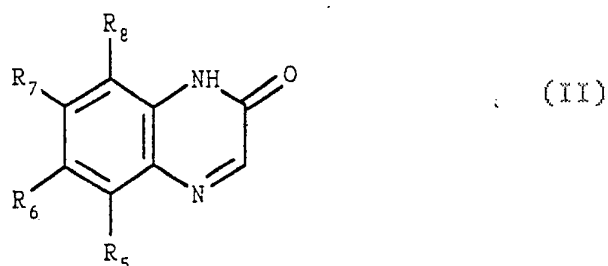
1 - Processo de preparação de compostos de 1-carboxialquil-quinoxalina-2,3(1H,4H)-diona, ou das suas formas tautoméricas, de fórmula



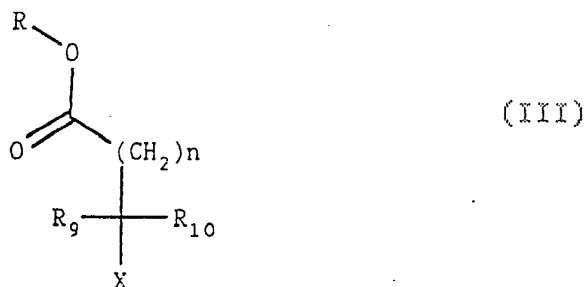
na qual

R representa hidrogénio, alquilo C_{1-6} , incluindo as cadeias ramificadas, ou arilalquilo e n é um inteiro de 0 a 5; R^4 representa hidrogénio ou hidroxilo; R^5 , R^6 , R^7 e R^8 representam, independentemente uns dos outros, hidrogénio, nitro, halogéneo, alcoxi-lo, ariloxilo, arilalcoxilo, alquilo C_{1-6} , incluindo as cadeias ramificadas, ou arilo; R^9 representa hidrogénio, alquilo de cadeia curta ou arilo; R^{10} representa hidrogénio ou alquilo, e dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis, caracterizado por compreender:

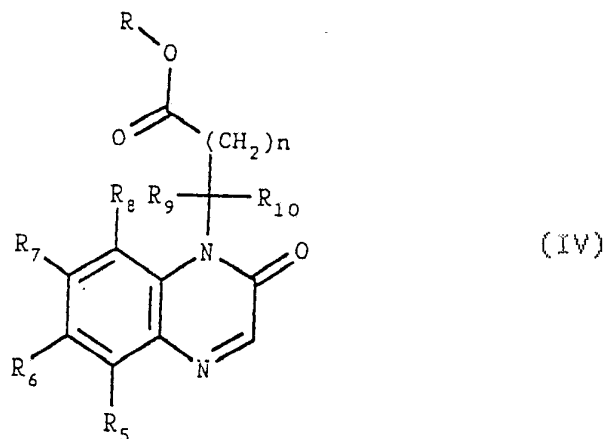
a) a alquilação de um composto de fórmula (II):



na qual R^5 , R^6 , R^7 e R^8 têm os significados indicados anteriormente, com um composto de fórmula (III)

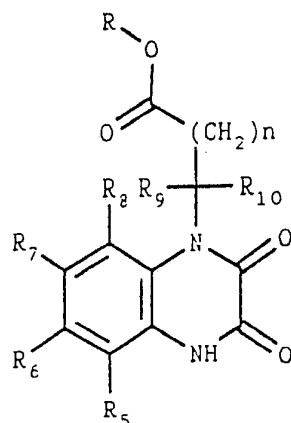


na qual R , n , R^9 e R^{10} são definidos como anteriormente, com a condição de R não ser hidrogénio, e X representa um grupo rejeitado, preferivelmente, bromo ou iodo, para formar um composto de fórmula (IV)



na qual R , n , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 e R^{10} têm os significados indicados anteriormente, com a condição de R não ser, hidrogénio, e a oxidação de um composto de fórmula (IV) com peróxido de hidrogénio aquoso em ácido acético para formar um composto de fórmula (V):

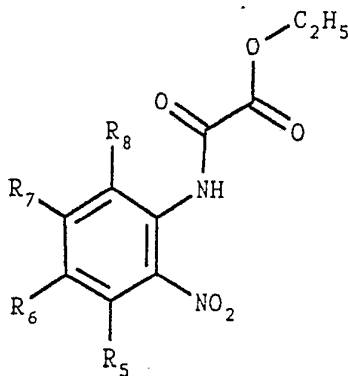
-37-



(V)

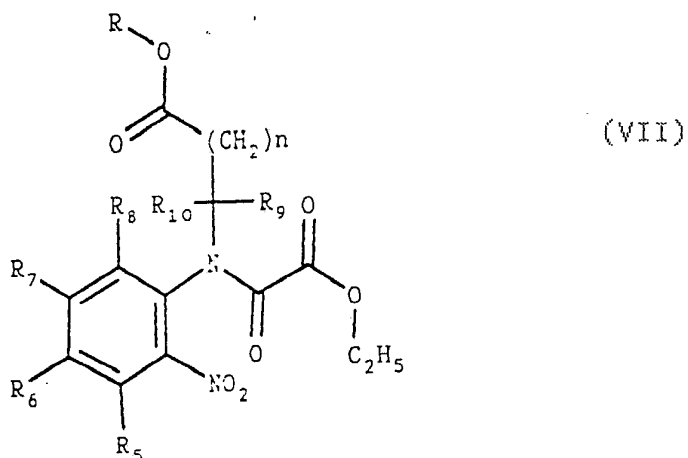
na qual R, n, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ têm os significados indicados anteriormente, com a condição de R não ser hidrogénio, e a hidrólise de um composto de fórmula (V), ou a reacção de um composto de fórmula (IV) com a mistura aquosa de H₂O₂/NaOH e precipitação com um ácido mineral, preferivelmente, ácido clorídrico, para formar um composto de fórmula I na qual R e R⁴ são hidrogénio e n, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ são definidos como anteriormente ou

b) a alquilação de um composto de fórmula (VI):

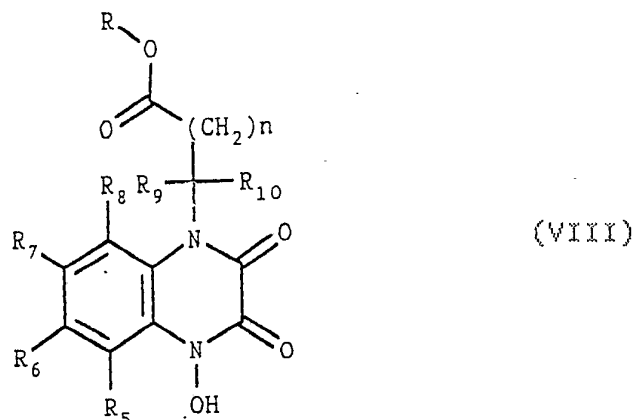


(VI)

na qual R, n, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ têm os significados indicados anteriormente, com a condição de R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ não serem NO₂, com um composto de fórmula (III), num solvente adequado, p. exp., um álcool ou DMF e etóxido de sódio ou hidreto de sódio, como base, para formar um composto de fórmula (VII)

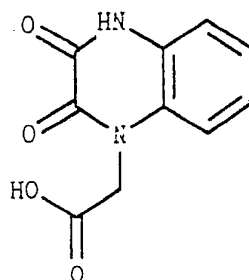


na qual R é, preferivelmente, terc-butilo e n e R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰, têm os significados definidos para a fórmula (I), com a condição de R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ não serem NO₂, e a redução de um composto de fórmula (VII) para formar um composto de fórmula (VIII)



na qual R é, preferivelmente, terc-butilo e n e R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, e R¹⁰ têm os significados definidos para a fórmula (I), com a condição de R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ não serem NO₂, e a reacção de um composto de fórmula (VIII), para formar um composto de fórmula (I) na qual R representa hidrogénio ou

c) a halogenação ou a nitração de um composto de fórmula (IX):



(IX)

para formar um composto de fórmula (I) na qual $n=0$ e na qual R^4 , R^9 e R^{10} são hidrogénio e na qual R^5 , R^6 , R^7 e R^8 são, independentemente uns dos outros, hidrogénio e halagéneo ou, independentemente uns dos outros, hidrogénio e NO_2 .

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por, no composto preparado R^4 ser hidrogénio e $n=0$.

3 - Processo de preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por compreender a associação de um composto de quinoxalina, definido de acordo com a reivindicação 1, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, como composto activo, com um transportador farmacêuticamente aceitável.

4 - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por a composição farmacêutica estar na forma de uma unidade de dosagem oral, contendo cerca de 1-200 mg do composto activo.

Lisboa, 15 MAR. 1991

Por NOVO NORDISK A/S

- O AGENTE OFICIAL -