



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0915064-1 B1



(22) Data do Depósito: 19/05/2009

(45) Data de Concessão: 08/10/2019

(54) Título: DERIVADOS DE QUINOXALINADIONA, SEUS USOS, E MEDICAMENTOS

(51) Int.Cl.: C07D 241/44; C07D 471/04; A61K 31/495; A61P 3/04; A61P 3/10.

(30) Prioridade Unionista: 16/06/2008 EP 08 290564.7.

(73) Titular(es): MERCK PATENT GMBH.

(72) Inventor(es): DANIEL CRAVO; SOPHIE HALLAKOU-BOZEC; FRANCK LEPRIFE.

(86) Pedido PCT: PCT EP2009003538 de 19/05/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/152909 de 23/12/2009

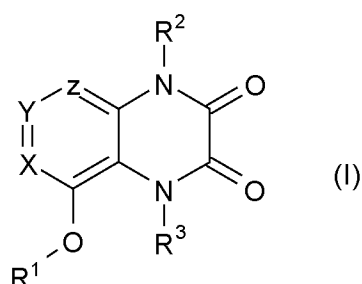
(85) Data do Início da Fase Nacional: 09/12/2010

(57) Resumo: DERIVADOS DE QUINOXALINADIONA, SEUS USOS, E MEDICAMENTOS A presente invenção se refere a compostos de Fórmula (I) na qual X, Y, Z, R1, R2, R3 são como definidos no relatório descritivo, incluindo composições farmacêuticas dos mesmos e para seu uso no tratamento e/ou prevenção de diabetes, síndrome metabólica, obesidade, câncer, inflamação.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE QUINOXALINADIONA, SEUS USOS, E MEDICAMENTOS**".

CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] A invenção se refere a derivados de quinoxalinadiona que são ativadores de proteína quinase ativada por AMPK (AMPK) de Fórmula (I).



[0002] A invenção também se refere à preparação e uso desta quinoxalinadiona no tratamento de distúrbios tais como diabetes, síndrome metabólica, obesidade, câncer, inflamação.

ANTECEDENTE DA INVENÇÃO

[0003] A invenção tinha o objetivo de descobrir novos compostos tendo propriedades valiosas, em particular aquela que pode ser usada para a preparação de medicamentos.

[0004] A presente invenção se refere a compostos que são úteis no tratamento e/ou prevenção de doenças tais como diabetes, síndrome metabólica, obesidade, câncer, inflamação.

[0005] São também fornecidos métodos de tratar doenças e distúrbios que podem ser tratados por ativação de AMPK, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto desta invenção.

[0006] A presente invenção, portanto, se refere a compostos de acordo com a invenção como medicamentos e/ou ingredientes ativos de medicamentos no tratamento e/ou profilaxia das referidas doenças e ao uso de compostos de acordo com a invenção para a preparação

de um produto farmacêutico para o tratamento e/ou profilaxia das referidas doenças e também a um processo para o tratamento das referidas doenças, que compreende a administração de um ou mais compostos de acordo com a invenção a um paciente em necessidade de tal administração.

[0007] Surpreendentemente, descobriu-se que derivados de tienopiridona ativam AMPK; portanto, estes compostos são especialmente adequados para a prevenção e tratamento de diabetes, síndrome metabólica, obesidade, câncer, inflamação. Descobriu-se que os compostos de acordo com a invenção e os sais dos mesmos têm propriedades farmacológicas muito valiosas, ao mesmo tempo em que são bem toleradas.

[0008] Em particular, eles exibem efeitos de ativação de AMPK.

[0009] O hospedeiro ou paciente pode pertencer a qualquer espécie de mamífero, por exemplo, uma espécie primata, particularmente seres humanos; roedores, incluindo camundongos, ratos e hamsters; coelhos; cavalos, vacas, cães, gatos, etc. Modelos de animais são de interesse para investigações experimentais, onde eles fornecem um modelo para o tratamento de uma doença humana.

[00010] AMPK é bem estabelecida como um sensor e regulador de homeostase de energia celular (Hardie D.G. e Hawley S.A; "AMP-activated protein kinase: the energy charge hypothesis revisited" Bioassays, 23, 1112, (2001), Kemp B.E. e outro, "AMP-activated protein kinase, super metabolic regulator", Biochem; Soc. Transactions, 31, 162 (2003)). Ativação alostérica desta quinase devido à elevação dos níveis de AMP ocorrem em estados de esgotamento de energia celular. A fosforilação de serina/treonina resultante de enzimas alvo induz a uma adaptação de metabolismo celular em estado de baixa energia. O efeito de rede de mudanças induzidas por ativação de AMPK é a inibição de processos de consumo de ATP e ativação de

séries de reação geradoras de ATP, e, portanto, regeneração de estoques de ATP. Exemplos de substratos de AMPK incluem acetil-CoA carboxilase (ACC) e HMG-CoA – redutase (Carling D. e outro, "A common bicyclic protein kinase cascade inactivates the regulatory enzymes of fatty acid and cholesterol biosynthesis", FEBS letters, 223, 217 (1987)). A fosforilação e, portanto inibição de ACC induz a um decréscimo em síntese de ácido graxo (consumo de ATP) e ao mesmo tempo a um aumento em oxidação de ácido graxo (geração de ATP). Fosforilação e inibição resultante de HMG-CoA-redutase induzem a um decréscimo em síntese de colesterol. Outros substratos de AMPK incluem lipase sensível ao hormônio (Garton A. J. e outro, 'Phosphorylation of bovine hormone-sensitive lipase by AMP-activated protein kinase; A possible antilipolytic mechanism', Eur. J. Biochem. 179, 249, (1989)), glicerol-3-fosfato aciltransferase (Muoio D. M. e outro, "AMP-activated kinase reciprocally regulates triacylglycerol synthesis and fatty acid oxidation in liver and muscle: evidence that sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase is a novel target", Biochem. J., 338, 783, (1999)), malonil-CoA decarboxilase (Sarah A. K. e outro, "activation of malonyl-CoA decarboxylase in rat skeletal muscle by contraction and the AMP-activated protein kinase activator -D-ribofuranoside", J. Biol. Chem., 275, 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1- 24279, (2000)).

[00011] AMPK está também implicada na regulação de metabolismo hepático. A produção de glicose elevada pelo fígado é a principal causa de hiperglicemia de jejum em T2D (Saltiel e outro, "new perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes, cell 10, 517-529 (2001)). A gliconeogênese no fígado é regulada por múltiplas enzimas tais como fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK) e glicose-6-fosfatase –G6Pase). A ativação de AMPK suprime a transcrição destes genes em células de hepatoma (Lochhead e outro, "5- aminoimidazole-4-carboxamide riboside mimics the effects of

insulin on the expression of the 2 key gluconeogenic genes PEPCK e glucose-6-phosphatase, Diabetes, 49,896-903 (2000)).

[00012] A ativação de AMPK também sub-regula a ação da gliconeogênese sobre alguma outra expressão de genes. Estes efeitos podem ser devido a suas capacidades para sub-regular fatores de transcrição essenciais tais como SREBP-1c (Zhou G. e outro, "Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action" J. Clin. Invest., 108, 1167 (2001)) ChREBP (Kawaguchi T. e outro, "mechanism for fatty acids sparing effect on glucose induced transcription: regulation of carbohydrate response element binding protein by AMP-activated protein kinase" J. Biol. Chem. 277, 3829 envolvido em $\square$ (Leclerc I. e outro, "Hepatocyte nuclear factor-4 (2001)) ou HNF-4 type 1 maturity-onset diabetes of the young is a novel target of AMP-activated protein kinase" Diabetes, 50, 1515 (2001)) ou por fosforilação direta de coativadores transcripcionais tal como p300 (Yang W; e outro, "Regulation of transcription by AMP-activated protein kinase; Phosphorylation of p300 blocks its interaction with nuclear receptors" J. Biol. Chem. 276, 38341 (2001)) e TORC2.

[00013] AMPK é considerada como um candidato atrativo para captação de glicose de músculo esquelético induzida por contração porque ela é ativada em paralelo com a elevação em AMP e uma redução em estoques de energia de fosfato de creatinina (Hutber e outro, "Electrical stimulation inactivates muscle acetyl - CoA carboxylase e increases AMP-activated protein kinase" Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 272, E262-E266 (1997)). Além disso, a ativação de AMPK induzida por AICAR aumenta a captação de glicose (Merrill e outro, "AICAR Riboside increases AMP-activated protein kinase, fatty acid oxidation and glucose uptake in rat muscle" Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 273, E1107-E1112 (1997)) concomitantemente com a fusão do transportador de glicose 4 (GLUT4) com membrana de plasma (Kurth-Kraczek

"5'-AMP-activated protein kinase activation causes GLUT4 translocation in skeletal muscle, *Diabetes*, 48, 2 1667-1671 (1999)). A superexpressão de uma subunidade morta de quinase em músculo esquelético abole AICAR, porém parcialmente prejudica a captação de glicose estimulada por contração (Mu J. e outro, "A role for AMP-activated protein kinase in contraction and hypoxia-regulated glucose transport in skeletal muscle, *Mol. Cell*. 7, 1085-1094 (2001)). Estas descobertas sugerem que séries de reação adicionais mediam a captação de glicose induzida por contração, ao passo que é evidente que a AMPK media os efeitos de AICAR sobre captação de glicose.

[00014] Apesar de estudo extensivo sobre estímulos a montante que ativam a AMPK, não existe investigação sobre o(s) substrato(s) a jusante de captação de glicose mediada por AMPK. Relatos mais recentes revelaram que substrato de Akt de 160kDa (AS160) é um substrato importante a jusante de Akt que está envolvido em captação de glicose estimulada por insulina. Em adição à insulina, contração e ativação de AMPK por AICAR estão associadas com fosforilação aumentada de AS160 em músculo esquelético de roedor. A fosforilação de AS160 é prejudicada ou abolida em músculo esquelético de camundongos mortos de $\alpha 2$ -quinase, $\alpha 3$ nocaute e $\alpha 2$ nocaute de AMPK em resposta a tratamento de AICAR (Treeback e outro, AMPK-mediated AS160 phosphorylation in skeletal muscle is dependent on AMPK catalytic and regulatory subunits, *Diabetes* (2006)). Isto corrobora as descobertas de captação de glicose estimulada por AICAR prejudicada em músculo esquelético destes camundongos (Jorgensen S.B. e outro, Knockout of the $\alpha 2$ but not $\alpha 1$ 5'-AMP-activated protein kinase isoform abolishes 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1 β -D-ribofuranoside but not contraction-induced glucose uptake in skeletal muscle, *J. Biol. Chem.* 279, 1070-1079 (2004)). Portanto, AS160 pareceu ser um alvo a jusante de AMPK na mediação de captação de glicose em músculo esque-

letal.

[00015] Considerados juntos todos estes efeitos metabólicos fornecem evidências de que a AMPK suprime a gliconeogênese hepática e a produção de lipídeo, ao mesmo tempo em que diminuindo a deposição de lipídeo hepático por meio de oxidação de lipídeo aumentada, desse modo melhorando o perfil de glicose e lipídeo em T2D.

[00016] Mais recentemente um envolvimento de AMPK na regulação de metabolismo não apenas celular, porém também de energia corporal total tornou-se evidente. Foi mostrado que a leptina de hormônio derivado de adipócito induz a uma estimulação de AMPK e, portanto a um aumento em oxidação de ácido graxo em músculo esquelético (Minokoshi Y. e outro, "leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP activated protein kinase", *Nature*, 415, 339 (2002)). Adiponectina, outro hormônio derivado de adipócito que induz ao metabolismo de carboidrato e lipídio melhorado, foi demonstrado para o músculo esquelético e hepático de AMPK estimulada (Yamanauchi T. e outro, "Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase", *Nature Medicine*, 8, 1288, (2002)), Tomas E. e outro, "Enhanced muscle fat oxidation e glucose transport by ACRP30 globular domain: Acetil-CoA carboxilase inhibition e AMP-activated protein kinase activation" *PNAS*, 99, 16309, (2002)). A ativação de AMPK nestas circunstâncias parece ser independente do aumento dos níveis de AMP celulares, porém de preferência devido à fosforilação por uma ou mais quinases a montante ainda a serem identificadas.

[00017] Com base no conhecimento das consequências acima mencionadas de ativação de AMPK, efeitos benéficos profundos seriam esperados de ativação de AMPK in vivo. No fígado, enzimas gliconeogênicas de expressão diminuída reduziria a produção de glicose hepática e melhoraria a homeostase de glicose total, e ambas, inibição

direta e/ou expressão reduzida de enzimas essenciais em metabolismo de lipídeo aumentaria a captação de glicose e oxidação de ácido graxo com melhora resultante de homeostase de glicose e, devido a uma redução em acúmulo de triglicerídeo intramiócito, para a ação de insulina melhorada. Finalmente, o aumento em consumo de energia deve induzir a um decréscimo em peso corporal. A combinação destes efeitos na síndrome metabólica seria esperada significativamente reduzir o risco de adquirir doenças cardiovasculares.

[00018] Diversos estudos em roedores sustentam esta hipótese (Bergeron R. e outro, "Effect of 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1(beta)-D-ribofuranoside infusion on in vivo glucose metabolism in lean and obese Zucker rats", *Diabetes*, 50, 1076 (2001), Song S.M. e outro, "5-aminoimidazole-4-dicarboxamide ribonucleoside treatment improves homeostase of glucose in insulin-resistant diabeted (ob/ob) mice", *Diabetologia*, 45, 56 (2002), Halseth A.E. e outro, "Acute and chronic treatment of ob/ob e db/db mice with AICAR decreases blood glucose concentrations", *Biochem. e Biophys. Res. Comm.*, 294, 798 (2002), Buhl E. S. e outro, "Long-term AICAR administration reduces metabolic disturbances e lowers blood pressure in rats displaying feature of the insulin resistance syndrome", *Diabetes*, 51, 2199 (2002)). Até recentemente a maioria dos estudos in vivo contaram com o ativador AICAR de AMPK, um precursor de ZMP permeável à célula. ZMP age como uma mímica de AMP intracelular e, quando acumulada para níveis suficientemente elevados, é capaz de estimular a atividade de AMPK (Corton J.M. e outro, "5-aminoimidazole-4-dicarboxamide ribonucleoside, a specific method for activating AMP-activated protein kinase in intact cells?", *Eur. J. Biochem.*, 229, 558 (1995)). Entretanto, ZMP também age como uma mímica de AMP na regulação de outras enzimas, e portanto, não um ativador de AMPK específico (Musi N. e Goodyear L. J., "Targeting the AMP-activated protein kinase for the treat-

tment of type 2 diabetes", Current Drug Targets-immune, Endocrine and Metabolic Disorders, 2 119 (2002)). Diversos estudos in vivo demonstraram efeitos benéficos de administração de AICAR tanto aguda quanto crônica em modelos de roedores de obesidade e diabetes tipo 2 (Bergeron R. e outro, "Effect of 5-aminoimidazole-4-carboximide-1 β -D ribofuranoside infusion on in vivo glucose metabolism in lean e obese Zucker rats", Diabetes, 50, 1076, (2001), Song S.M. e outro, "5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide treatment improves homeostase of glucose in insulin resistant diabetic (ob/ob) mice", Diabetologia, 45, 56, (2002), Halseth A.E. e outro, "Acute and chronic treatment of ob/ob and db/db mice with AICAR decreases blood glucose concentrations" Biochem.Biophys. Res. Comm. 294, 798, (2002), Buhl E. S. e outro, "Long-term AICAR administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in rats displaying feature of the insulin resistance syndrome", Diabetes, 51, 2199 (2002)). Por exemplo, 7 semanas de administração de AICAR no rato Zucker (fa/fa) obeso induz a uma redução em triglicerídeos plasmáticos e ácidos graxos livres, um aumento em colesterol HDL, e uma normalização de metabolismo de glicose como avaliado por um teste de tolerância de glicose oral (Minokoshi Y. e outro, "Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase", Nature, 415, 339, -2002)). Em ambos os camundongos ob/ob e db/db, administração de 8 dias de AICAR reduz a glicose sanguínea por 35% (Halseth A.E. e outro, "Acute e chronic treatment of ob/ob e db/db mice with AICAR decreases blood glucose concentrations", Biochem. Biophys. Res. Comm., 294, 798 (2002)). Em adição a AICAR, foi descoberto que o fármaco de diabetes metformina pode ativar a AMPK in vivo em concentrações elevadas (Zhou G. e outro, "Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformina action", J. Clin. Invest., 108, 1167, (2001), Musi N. e outro, "Metformina increases AMP-activated protein kinase activity

in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes", Diabetes, 51, 2074, (2002)), embora deva ser determinado em qual extensão sua ação antidiabética conta com esta ativação. Como com leptina e adiponectina, o efeito estimulatório de metformina é indireto por meio de ativação de um quinase a montante (Zhou G. e outro, "Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformina action", J. Clin. Invest., 108, 1167, (2001)).

[00019] Mais recentemente, um ativador de AMPK de molécula pequena foi descrito. Este ativador de AMPK direto, denominado A-769662, um membro da Família Tienopiridona in vivo induz um decréscimo em glicose plasmática e triglicerídeos (Cool. B. e outro, "Identification and characterization of a small molecule AMPK activator of that treats key components of diabetes type 2 and the metabolic syndrome", cell Metab., 3, 403-416, (2006)).

[00020] Em adição à intervenção farmacológica, diversos modelos de camundongo transgênico foram desenvolvidos nos últimos anos, e os resultados iniciais estão se tornando disponíveis. A expressão de AMPK negativa dominante em músculo esquelético de camundongos transgênicos tem demonstrado que o efeito de AICAR sobre a estimulação de transporte de glicose é dependente da ativação de AMPK (Mu J. e outro, "Role for AMP-activated protein kinase in contraction and hypoxia regulated glucose transport in skeletal muscle", Molecular Cell, 7, 1085, (2001)), e, portanto, provavelmente não causado por efeitos de ZMP não específica. Estudos similares em outros tecidos ajudarão a também definir as consequências de ativação de AMPK. Espera-se que ativação farmacológica de AMPK tenha benefícios na síndrome metabólica com metabolismo de glicose e lipídeo melhorado e uma redução em peso corporal. Para qualificar um paciente como tendo síndrome metabólica, três dos seguintes critérios devem ser atendidos: pressão sanguínea elevada acima de 130/85 mmHg, glico-

se sanguínea de jejum acima de 110 mg/dl, obesidade abdominal acima de 40" (homens) ou 35" (mulheres) circunferência da cintura, e alterações de lipídeo sanguíneo como definido por aumento em triglicérides acima de 150 mg/dl ou decréscimo do colesterol de HDL abaixo de 40 mg/dl (homem) ou 50 mg/dl (mulheres). Portanto, os efeitos combinados que podem ser obtidos por meio da ativação de AMPK em um paciente que se qualifica como tendo síndrome metabólica aumentaria o interesse deste alvo.

[00021] A estimulação de AMPK foi mostrada estimular a expressão de músculo esquelético de proteína de não acoplamento 3 (UCP3) (Zhou m. e outro, "UCP-3 expression in skeletal muscle: effects of exercise, hypoxia, and AMP-activated protein kinase", *AM. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 279, E622, (2000)) e pode, portanto, ser um meio de prevenir danos de espécies de oxigênio reativas. Síntese de NO endotelial (eNOS) foi mostrada ser ativada por meio da fosforilação mediada por AMPK (Chen Z.-P. e outro, "AMP-activated protein kinase phosphorylation of endothelial NO synthase", *FEBS Letters*, 443, 285, (1999)), portanto ativação de AMPK pode ser usada para melhorar os sistemas circulatórios locais.

[00022] AMPK tem um papel na regulação da série de reação de mTOR. mTOR é uma serina/treonina quinase e é um regulador essencial de síntese de proteína. Para inibir o crescimento celular e proteger as células de apoptose induzida por jejum de glicose, AMPK fosforila TSC2 em Thr-1227 e Ser-1345 aumentando a atividade do complexo TSC1 e TSC-2 para inibir m-TOR. Além disso, AMPK inibe a ação de mTOR por fosforilação sobre Thr-2446. Desse modo, AMPK indiretamente e diretamente inibe a atividade de mTOR para limitar a síntese de proteína. AMPK pode também ser um alvo terapêutico para muitos cânceres que têm ativação constitutiva da série de reação de sinalização de PI3K-Akt. O tratamento de várias linhagens de células de cân-

cer por AICAR atenuou a proliferação celular tanto em estudos in vitro quanto em in vivo (Giri R; R., "5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-4- ribofuranoside inhibits cancer cell proliferation in vitro and in vivo via AMP-activated protein kinase (AMPK", J. Biol. Chem. (2005)). Dois relatos ligam o tratamento de metformina com um risco menor de câncer em pacientes com diabetes (Evans J.M. "Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients", BMJ, 330,1304-1305, (2005))

[00023] A ativação de AMPK por AICAR foi mostrada reduzir a expressão das enzimas lipogênicas FAS e ACC, resultando em supressão de proliferação em células de câncer de próstata. Muitas células de câncer mostram uma taxa notavelmente aumentada de síntese de novo de ácido graxo correlacionada com níveis elevados de FAS. Inibição de FAS suprime a proliferação celular de câncer e induz a morte celular. Desse modo, ativação de AMPK e a inibição de atividade de FAS é um alvo claro para terapia farmacológica de cânceres.

[00024] Em algumas publicações foi descrito que AICAR como um ativador de AMPK exerce doenças anti-inflamatórias. Observou-se que AICAR atenua a produção de citocinas proinflamatórias e mediadores (S. Giri e outro, J. Neuroscience 2004, 24:479-487), AICAR em modelo de rato in vitro atenua a progressão de EAE limitando a infiltração de leucócitos através da barreira hematoencefálica (BBB) (N. Nath. e outro, J. of Immunology 2005, 175:566-574; R. Prasad e outro, J. Neurosci Res. 2006, 84:614-625) e foi sugerido recentemente que agentes ativadores de AMPK agem como agentes anti-inflamatório e podem manter um potencial terapêutico em doença Krabbe/doença de espasmo (um distúrbio neurológico herdado) (S.Giri e outro, J. Neurochem. 2008, Mar 19).

TÉCNICA ANTERIOR

[00025] WO 9512417 descreve a 1,4-di-hidroquinoxalin-2,3-diona para tratar ou prevenir perda neuronal associada com acidente vascu-

lar cerebral, esquizofrenia, trauma do CNS, hipoglicemia, e cirurgia, bem como tratar doenças neurodegenerativas incluindo doença de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica, doença de Huntington, e síndrome de Down, tratar ou prevenir as consequências adversas da hiperatividade dos aminoácidos excitatórios, bem como o tratamento de ansiedade, dor crônica, convulsões, e indução de anestesia são descritos por administração, a um animal em necessidade de tal tratamento, de uma 1,4-di-hidroquinoxalin-2,3-diona substituída por alquila ou azida ou sais farmacologicamente aceitáveis da mesma, que tem alta ligação ao receptor de glicina.

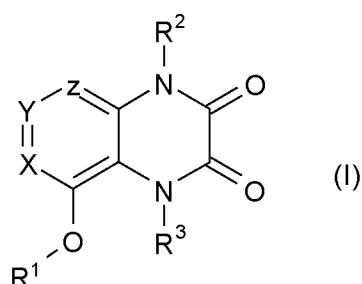
[00026] WO 9835948 descreve os derivados de 5-aminoetóxi-1,4-di-hidroquinoxalin-2,3-diona N-substituída que são agonistas de dopamina D2 usada como agentes antipsicóticos e agentes antiparkinson.

[00027] US2005/0176726 descreve 1,4-di-hidroquinoxalin-2,3-diona como um intermediário de síntese na fabricação de um medicamento para o tratamento de dor aguda, inflamatória e neuropática, dor dentária, cefaleia geral, hemicrania, cefaleia em cachos, síndromes vasculares e não vasculares mistas, cefaleia de tensão, inflamação geral, artrite, doença reumática, osteoartrite, distúrbios do intestino inflamatórios, ansiedade, depressão, distúrbios oculares inflamatórios, distúrbios da bexiga inflamatória ou instável, psoríase, enfermidades da pele com componentes inflamatórios, condições inflamatória crônica, dor inflamatória e hiperalgesia e alodinia associada, dor neuropática e hiperalgesia e alodinia associada, dor de neuropatia diabética, causalgia, dor simpaticamente mantida, síndromes de desorientação, asma, dano ou disfunção do tecido epitelial, herpes simples, distúrbios de motilidade visceral em regiões vasculares, gastrointestinais, genitourinárias ou respiratórias, ferimentos, queimaduras, reações alérgicas da pele, prurido, vitiligo, distúrbios gastrointestinais gerais, ulceração gástrica, úlce-

ras duodenais, diarreia, lesões gástricas induzidas por agentes necro-
zantes, crescimento de cabelo, vasomotor ou rinite alérgica, distúrbios
brônquicos ou distúrbios da bexiga.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[00028] A invenção se refere a 1,4-di-hidroquinoxalin-2,3-dionas da
Fórmula (I)



em que

X, Y, Z cada qual, independentemente um do outro, denota N ou CR⁴,
excluindo compostos em que X=Z=N,

R¹ denota H, A, COA, COOR⁵, CONR⁶R⁷, Ar ou Het,

R², R³ cada qual, independentemente um do outro, denota H ou A',

R⁴ denota H, A, OH, OA, Hal, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, COA, COOR⁵,
CONR⁶R⁷, CN, Ar ou Het,

R⁵ denota H ou A',

R⁶, R⁷ cada qual, independentemente um do outro, denota H, A, Ar ou
Het¹,

R⁶ e R⁷ juntos também denotam (CH₂)_m,

Ar denota fenila, naftila ou bifenila, cada dos quais não é substituídos
ou mono-, di-, tri-, tetra- ou pentassubstituídos por A, Hal, OA, OH,
CHO, COA, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, COOA, COOH, CONH₂, CONA,
CONA₂, SO₂A, CN, C(=NH)NH₂ e/ou C(=NH)NHOH,

Het denota um heterociclo mono- ou bicíclico saturado, insaturado ou
aromático tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, que podem ser mono-,
di- ou trissubstituídos por Hal, A, OA, OH, CHO, COA, COOH, COOA,
CN, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, CONH₂, CONHA, CONA₂ e/ou =O,

Het¹ denota um heterociclo mono- ou bicíclico insaturado ou aromático tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, que podem ser mono-, di- ou tri-substituídos por Hal, A, OA, OH, CHO, COA, COOH, COOA, CN, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, CONH₂, CONHA e/ou CONA₂,

A denota alquila ramificada ou não ramificada tendo 1 a 10 átomos C, em que um ou dois grupos CH e/ou CH₂ não adjacentes podem ser substituídos por O e/ou NH e/ou além disso, 1 a 7 átomos H podem ser substituídos por OH, F e/ou Cl, ou

denota cicloalquila tendo 3 a 7 átomos C,

A' denota alquila ramificada ou não ramificada tendo 1 a 6 átomos C, em que 1 a 7 átomos H podem ser substituídos por F e/ou Cl,

Hal denota F, Cl, Br ou I,

m 2, 3, 4, 5 ou 6, e

sais farmaceuticamente utilizáveis e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas em todas as proporções.

[00029] Alguns compostos preferidos de Fórmula (I) são selecionados do grupo

5-hidróxi-1,4-di-hidroquinoxalin-2,3-diona,

éster de 2,3-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidro-quinoxalin-5-ila de ácido acético,

5-metóxi-1,4-di-hidroquinoxalin-2,3-diona,

5-hidróxi-4-metil-1,4-di-hidroquinoxalin-2,3-diona,

5-hidróxi-1,4-dimetil-1,4-di-hidroquinoxalin-2,3-diona,

1,4-dimetil-5-metóxi-1,4-di-hidroquinoxalin-2,3-diona,

2,3-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidro-quinoxalin-5-il éster de ácido 2,2-dimetil-propiónico,

8-metóxi-1-metil-1,4-di-hidro-quinoxalin-2,3-diona,

4,6-di-hidro-1H-pirido[3,4-b]pirazin-2,3,5-triona,

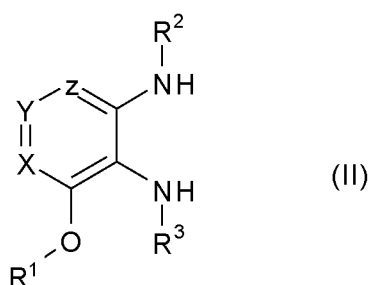
8-hidróxi-1,4-di-hidro-pirido[2,3-b]pirazin-2,3-diona,

5-metóxi-1-metil-1,4-di-hidroquinoxalin-2,3-diona,

5-hidróxi-1-metil-1,4-di-hidroquinoxalin-2,3-diona,

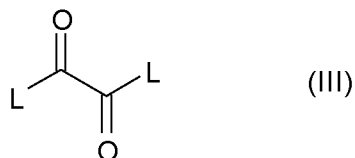
5-(2-hidróxi-etoxi)-1,4-di-hidro-quinoxalin-2,3-diona, e sais farmaceuticamente utilizáveis e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas em todas as proporções.

[00030] A invenção se refere aos compostos da Fórmula (I) e sais dos mesmos e a um processo para a preparação de compostos da Fórmula (I) de acordo com as reivindicações 1 a 7 e sais farmaceuticamente utilizáveis e estereoisômeros dos mesmos, caracterizados pelo fato de que um composto da Fórmula (II)



em que

R^1 , R^2 , R^3 , X, Y e Z têm os significados indicados na reivindicação 1, são reagidos com um composto da Fórmula (III)



em que

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

uma base ou ácido da Fórmula I é convertida em um dos seus sais.

[00031] Os compostos da Fórmula (II) são comercialmente disponíveis (chemos GmbH, Fluorochem, Acros, Interchim) ou sintetizados por métodos conhecidos por uma pessoa versada, por exemplo, preparação de derivados de antranílico [Advanced Organic Chemistry; A. Carey and J. Sunberg, 4ª edição, page 722; adição nucleofílica por um derivado de amina tal como amônia, alquilamina pequena sobre um

ciclo aromático tal como benzeno ativada por um grupo eletroatrativo tal como grupo nitro, um grupo carboxílico].

[00032] L em Fórmula (III) preferivelmente denota Cl, imidazolila, OCH_3 ou OC_2H_5 . Os compostos da Fórmula (III) são comercialmente disponíveis (Acros, Interchim). Os derivados de diamino da Fórmula (II) adicionados por uma adição nucleofílica a um composto de oxalila (III) em um solvente inerte preferivelmente em um solvente aprótico mais preferivelmente em tetra-hidrofurano, dioxano, tolueno a 20°C a 150°C preferivelmente 60 a 120 °C durante 30 minutos em 24 horas preferivelmente de 30 minutos a 1 hora.

[00033] Solventes inertes adequados são, por exemplo, hidrocarbonetos, tais como hexano, éter de petróleo, benzeno, tolueno ou xileno; hidrocarbonetos clorados, tais como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloreto de carbono, cloroforme ou diclorometano; éteres, tais como dietil éter, diisopropil éter, tetra-hidrofurano (THF) ou dioxano; éteres glicol, tais como monometil de etileno glicol ou monoetil éter, dimetil éter etileno glicol (diglima); cetonas, tais como acetona ou butanona; amidas, tais como acetamida, dimetilacetamida ou dimetilformamida (DMF); nitrilas, tais como acetonitrila; sulfóxidos, tais como sulfóxido de dimetila (DMSO); dissulfeto de carbono; ácidos carboxílicos, tais como ácido fórmico ou ácido acético; compostos de nitro, tais como nitrometano ou nitrobenzeno; ésteres, tais como acetato de etila, ou misturas dos referidos solventes.

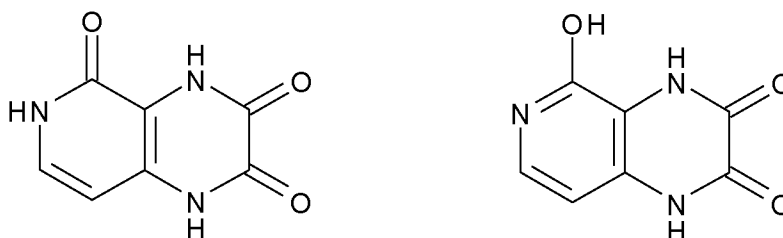
[00034] A invenção também se refere às formas racêmicas, formas tautoméricas, enantiômeros, diastereoisômeros, epímeros e sais orgânicos ou minerais dos compostos da Fórmula geral (I), bem como suas formas cristalinas, incluindo suas formas polimórficas e as formas polimórficas dos compostos de Fórmula (I).

[00035] Compostos de Fórmula (I) também significam seus derivados farmacêuticamente utilizáveis e seus solvatos.

[00036] A presente invenção é direcionada não apenas às misturas racêmicas destes compostos, porém também aos estereoisômeros e/ou diastereoisômeros individuais dos mesmos bem como às misturas destes em todas as proporções.

[00037] A invenção também se refere aos estereoisômeros (incluindo isômeros E, Z) e os hidratos e solvatos destes compostos. Solvatos dos compostos são adotados para significar aduções de moléculas de solventes inertes sobre os compostos que formam-se devido a suas forças atrativas mútuas. Solvatos são, por exemplo, mono- ou diidratos ou alcoolatos.

[00038] Os compostos de Fórmula I também significam seus tautômeros tais como as duas seguintes espécies



[00039] Derivados farmacêuticamente utilizáveis são adotados para significar, por exemplo, os sais dos compostos de acordo com a invenção e também assim chamados compostos de profármaco.

[00040] Derivados de profármacos são adotados para significar compostos da Fórmula I que foram modificados, com, por exemplo, grupos alquila ou acila, açúcares ou oligopeptídeos e que são rapidamente clivados no organismo para formar os compostos ativos de acordo com a invenção.

[00041] Este também inclui derivados de polímero biodegradável dos compostos de acordo com a invenção, como é descrito, por exemplo, em Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

[00042] O termo "profármaco" como usado aqui se refere a qualquer composto que quando administrado a um sistema biológico gera a substância "fármaco" (um composto biologicamente ativo) como um

resultado de reação(ões) química(s) espontânea(s), reação(ões) química(s) catalisada(s) por enzima(s), e/ou reação(ões) química(s) metabólica(s).

[00043] A expressão "quantidade eficaz" significa a quantidade de um medicamento ou ingrediente farmacêutico ativo que causa uma resposta biológica ou médica que é pesquisada ou almejada, por exemplo, por um pesquisador ou um médico, em um tecido, sistema, animal ou ser humano.

[00044] Além disso, a expressão "quantidade terapeuticamente eficaz" significa uma quantidade que, comparado com um indivíduo correspondente que não recebeu esta quantidade, tem a seguinte consequência:

[00045] tratamento improvisado, cura, prevenção ou eliminação de uma doença, síndrome, condição, enfermidade, distúrbio ou prevenção de efeitos colaterais ou também a redução no progresso de uma doença, condição, distúrbio ou efeitos colaterais ou também a redução no progresso de uma doença, condição ou distúrbio.

[00046] A expressão "quantidade terapeuticamente eficaz" também abrange as quantidades que são eficazes para aumentar a função fisiológica normal.

[00047] A invenção também se refere a misturas dos compostos da Fórmula I de acordo com a invenção, por exemplo misturas de dois diastereômeros, por exemplo na relação de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ou 1:1000.

[00048] Estes são particularmente preferivelmente misturas de compostos estereoisoméricos.

[00049] Para todos os radicais que ocorrem mais do que uma vez, seus significados são independentes um do outro.

[00050] Acima e abaixo, os radicais e parâmetros R1, R2, R3, X, Y e Z têm os significados indicados para a Fórmula (I), a menos que ex-

pressamente indicado de outra maneira.

[00051] A denota alquila, é não ramificada (linear) ou ramificada, e tem 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos C. A preferivelmente denota metila, além disso, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butial ou terc-butila, além disso, também pentila, 1-, 2- ou 3-metilbutila, 1,1-, 1,2- ou 2,2-dimetilpropila, 1-etilpropila, hexila, 1-, 2-, 3- ou 4-metilpentila, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- ou 3,3-dimetilbutila, 1- ou 2-etilbutila, 1-etil-1-metilpropila, 1-etil-2-metilpropila, 1,1,2- ou 1,2,2-trimetilpropila, também preferivelmente, por exemplo, trifluorometila.

[00052] A muito particularmente, preferivelmente denota alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos C, preferivelmente metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, trifluorometila, pentafluoroetila ou 1,1,1-trifluoroetila.

[00053] Além disso, A preferivelmente denota alquila ramificada ou não ramificada tendo 1 a 10 átomos C, em que 1 a 7 átomos H podem ser substituídos por OH, F e/ou Cl.

[00054] Cicloalquila denota um radical carbocíclico monovalente de 3 a 10 átomos de carbono, preferivelmente 3 a 6 átomos de carbonos tais como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila.

[00055] Além disso, A denota alquila em que um ou dois grupos CH e/ou CH₂ não adjacentes podem ser substituídos por O e/ou NH, preferivelmente CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂NH₂CH₂CH₃.

[00056] A' denota alquila, é não ramificada (linear) ou ramificada, e tem 1, 2, 3, 4, 5, 6 átomos C. A preferivelmente denota metila, além disso, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila ou terc-butila, além disso, também pentila, 1-, 2- ou 3-metilbutila, 1,1-, 1,2- ou 2,2-dimetilpropila, 1-etilpropila, hexila, 1-, 2-, 3- ou 4-metilpentila, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- ou 3,3-dimetilbutila, 1- ou 2-etilbutila, 1-etil-1-metilpropila, 1-etil-2-metilpropila, 1,1,2- ou 1,2,2-trimetilpropila, também preferivelmente, por exemplo, trifluorometila.

[00057] A' muito particularmente preferivelmente denota alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos C, preferivelmente metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, trifluorometila, pentafluoroetila ou 1,1,1-trifluoroetila.

[00058] X preferivelmente denota N ou CR4.

[00059] Y preferivelmente denota CR4.

[00060] Z preferivelmente denota N ou CR4.

[00061] R1 preferivelmente H, A ou COA.

[00062] R2 preferivelmente denota H ou metila.

[00063] R3 preferivelmente denota H ou metila.

[00064] R4 preferivelmente denota H.

[00065] R6, R7 preferivelmente denotam H ou A, mais preferivelmente H.

[00066] Ar denota, por exemplo, fenila, o-, m- ou p-tolila, o-, m- ou p-etilfenila, o-, m- ou p-propilfenila, o-, m- ou p-isopropilfenila, o-, m- ou p-terc-butilfenila, o-, m- ou p-hidroxifenila, o-, m- ou p-nitrofenila, o-, m- ou p-aminofenila, o-, m- ou p-(N-metilamino)fenila, o-, m- ou p-(N-metilaminocarbonil)fenila, o-, m- ou p-acetamidofenila, o-, m- ou p-metoxifenila, o-, m- ou p-etoxifenila, o-, m- ou p-etoxicarbonilfenila, o-, m- ou p-(N,N-dimetilamino)fenila, o-, m- ou p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenila, o-, m- ou p-(N-etilamino)fenila, o-, m- ou p-(N,N-dietilamino)fenila, o-, m- ou p-fluorofenila, o-, m- ou p-bromofenila, o-, m- ou p-clorofenila, o-, m- ou p-(metilsulfonamido)fenila, o-, m- ou p-(metilsulfonil)fenila, o-, m- ou p-cianofenila, o-, m- ou p-ureidofenila, o-, m- ou p-formilfenila, o-, m- ou p-acetilfenila, o-, m- ou p-aminossulfonilfenila, o-, m- ou p-carboxifenila, o-, m- ou p-carboximetilfenila, o-, m- ou p-carboximetoxifenila, também preferivelmente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-difluorofenila, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-diclorofenila, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-dibromofenila, 2,4- ou 2,5-dinitrofenila,

2,5- ou 3,4-dimetoxifenila, 3-nitro-4-clorofenila, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- ou 2-amino-6-clorofenila, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- ou 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenila, 2,3-diaminofenila, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- ou 3,4,5-triclorofenila, 2,4,6-trimetoxifenila, 2-hidróxi-3,5-diclorofenila, p-iodofenila, 3,6-dicloro-4-aminofenila, 4-fluoro-3-clorofenila, 2-fluoro-4-bromofenila, 2,5-difluoro-4-bromofenila, 3-bromo-6-metoxifenila, 3-cloro-6-metoxifenila, 3-cloro-4-acetamidofenila, 3-fluoro-4-metoxifenila, 3-amino-6-metilfenila, 3-cloro-4-acetamidofenila ou 2,5-dimetil-4-clorofenila.

[00067] Independente de outras substituições, Het denota, por exemplo, 2- ou 3-furila, 2- ou 3-tienila, 1-, 2- ou 3-pirrolila, 1-, 2, 4- ou 5-imidazolila, 1-, 3-, 4- ou 5-pirazolila, 2-, 4- ou 5-oxazolila, 3-, 4- ou 5-isoxazolila, 2-, 4- ou 5-tiazolila, 3-, 4- ou 5-isotiazolila, 2-, 3- ou 4-piridila, 2-, 4-, 5- ou 6-pirimidinila, além disso, preferivelmente 1,2,3-triazol-1-, -4- ou -5-ila, 1,2,4-triazol-1-, -3- ou 5-ila, 1- ou 5-tetrazolila, 1,2,3-oxadiazol-4- ou -5-ila, 1,2,4-oxadiazol-3- ou -5-ila, 1,3,4-tiadiazol-2- ou -5-ila, 1,2,4-tiadiazol-3- ou -5-ila, 1,2,3-tiadiazol-4- ou -5-ila, 3- ou 4-piridazinila, pirazinila, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-indolila, 4- ou 5-isoindolila, 1-, 2-, 4- ou 5-benzimidazolila, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-indazolila, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzopirazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzoxazolila, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7- benzisoxazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzotiazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzisotiazolila, 4-, 5-, 6- ou 7-benz-2,1,3-oxadiazolila, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinolila, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-isoquinolila, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8--innolinila, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinazolinila, 5- ou 6-quinoxalinila, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ou 8-2H-benzo-1,4-oxazinila, também preferivelmente 1,3-benzodioxol-5-ila, 1,4-benzodioxan-6-ila, 2,1,3-benzotiadiazol-4- ou -5-ila ou 2,1,3-benzoxadiazol-5-ila.

[00068] Os radicais heterocíclicos podem também ser parcialmente

ou totalmente hidrogenados.

[00069] Het pode desse modo também denota, por exemplo, 2,3-di-hidro-2-, -3-, -4- ou -5-furila, 2,5-di-hidro-2-, -3-, -4- ou 5-furila, tetra-hidro-2- ou -3-furila, 1,3-dioxolan-4-ila, tetra-hidro-2- ou -3-tienila, 2,3-di-hidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirrolila, 2,5-di-hidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirrolila, 1-, 2- ou 3-pirrolidinila, tetra-hidro-1-, -2- ou -4-imidazolila, 2,3-di-hidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirazolila, tetra-hidro-1-, -3- ou -4-pirazolila, 1,4-di-hidro-1-, -2-, -3- ou -4-piridila, 1,2,3,4-tetra-hidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- ou -6-piridila, 1-, 2-, 3- ou 4-piperidinila, 2-, 3- ou 4-morfolinila, tetra-hidro-2-, -3- ou -4-piranila, 1,4-dioxanila, 1,3-dioxan-2-, -4- ou -5-ila, hexa-hidro-1-, -3- ou -4-piridazinila, hexa-hidro-1-, -2-, -4- ou -5-pirimidinila, 1-, 2- ou 3-piperazinila, 1,2,3,4-tetra-hidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ou -8-quinolila, 1,2,3,4-tetra-hidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ou -8-isoquinolila, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ou 8- 3,4-di-hidro-2H-benzo-1,4-oxazinila, também preferivelmente 2,3-metilenodioxifenila, 3,4-metilenodioxifenila, 2,3-etilenodioxifenila, 3,4-etilenodioxifenila, 3,4-(difluorometilenodioxi)fenila, 2,3-di-hidrobenzofuran-5- ou 6-ila, 2,3-(2-oxometilenodioxi)fenila ou também 3,4-di-hidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- ou -7-ila, além disso, preferivelmente 2,3-di-hidrobenzofuranila ou 2,3-di-hidro-2-oxofuranila.

[00070] Het preferivelmente denota um heterociclo aromático mono- ou bicíclico tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S,

[00071] Mais preferivelmente Het denota piridila, pirimidinila, furanila, isoxazolila, imidazolila, pirazolila, oxazolila, pirrolila, tiazolila, isotiazolila, tienila, triazolila, tetrazolila, indolila, benzimidazolila ou indazolila.

[00072] Het1 preferivelmente denota piridila, pirimidinila, furanila, isoxazolila, imidazolila, pirazolila, oxazolila, pirrolila, tiazolila, isotiazolila, tienila, triazolila, tetrazolila, indolila, benzimidazolila ou indazolila.

[00073] Consequentemente, a invenção se refere, em particular,

aos compostos da Fórmula (I) em que pelo menos um dos radicais referidos tem um dos significados preferidos indicado acima. Alguns grupos preferidos de compostos podem ser expressos pela seguinte sub-Fórmula Ia a Ie, que conformam-se com a Fórmula (I) e em que os radicais não designados em maiores detalhes têm o significado indicado para a Fórmula I, porém em que

em Ia X denota N ou CR⁴,

Y denota CR⁴,

Z denota N ou CR⁴;

em Ib R¹ denota H, A ou COA;

em Ic R⁴ denota H ;

em Id A denota alquila ramificada ou não ramificada tendo 1 a 10 átomos C, em que 1 a 7 átomos H podem ser substituídos por OH, F e/ou Cl;

em Ie X denota N ou CH,

Y denota CH,

Z denota N ou CH,

excluindo compostos em que X=Z=N,

R¹ denota H, A ou COA,

R², R³ cada qual, independentemente um do outro, denota H ou A',

A denota alquila ramificada ou não ramificada tendo 1 a 10 átomos C, em que 1 a 7 átomos H podem ser substituídos por OH, F e/ou Cl, ou

denota cicloalquila tendo 3 a 7 átomos C,

A' denota alquila ramificada ou não ramificada tendo 1 a 6 átomos C, em que 1 a 7 átomos H podem ser substituídos por F e/ou Cl; e

sais farmacologicamente utilizáveis e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas em todas as proporções.

[00074] Os compostos da presente invenção podem ser preparados

em diversos métodos bem conhecidos por aqueles versados na técnica, incluindo, porém não limitados àqueles descritos abaixo, ou por meio de modificações destes métodos aplicando-se técnicas padrão conhecidas por aqueles versados na técnica de sínteses orgânicas. Todos os processos descritos em associação com a presente invenção são contemplados para serem praticados em qualquer escala, incluindo miligrama, grama, multigrama, quilograma, multiquilograma ou escala industrial comercial.

[00075] Será apreciado que os compostos da presente invenção possam conter um ou mais átomos de carbono substituído assimetricamente, e possam ser isolados em formas opticamente ativas ou racêmicas. Desse modo, todas as formas quirais, diastereoméricas, racêmicas e todas as formas isoméricas geométricas de uma estrutura são pretendidas, a menos que a estereoquímica específica ou forma isomérica seja especificamente indicada. É bem conhecido na técnica como preparar tais formas opticamente ativas. Por exemplo, misturas de estereoisômeros podem ser separadas por técnicas padrão incluindo, porém não limitado a, resolução de formas racêmicas, cromatografia quiral, fase reversa e normal, formação de sal preferencial, recristalização, e similares, ou por síntese quiral ou de materiais de partida ativos ou por síntese quiral deliberada de centros alvos.

[00076] Nas reações descritas a seguir, pode ser necessário para proteger grupos funcionais reativos, por exemplo, grupos hidróxi, amino, imino, tio ou carbóxi, onde estes são desejados no produto final, para evitar sua participação indesejada nas reações. Grupos de proteção convencionais podem ser usados de acordo com prática padrão, por exemplos veja T.W. Greene e P. G. M. Wuts in *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, 1991; J. F. W. McOmie in *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973.

[00077] Algumas reações podem ser realizadas na presença de

uma base. Não existe nenhuma restrição particular sobre a natureza da base a ser usada nesta reação, e qualquer base convencionalmente usada em reações deste tipo pode igualmente ser usada aqui, contanto que não tenha nenhum efeito adverso sobre outras partes da molécula. Exemplos de bases adequadas incluem: hidróxido de sódio, carbonato de potássio, tertibutilato de potássio, tertioamilato de sódio, trietilamina, hexametildisilazida de potássio, hidretos de metal de alcali, tais compostos como hidreto de sódio e hidreto de potássio; alquil lítio, tais como metil lítio e butil lítio; e alcóxidos de metal de alcali, tais como metóxido de sódio e etóxido de sódio.

[00078] Geralmente, as reações são realizadas em um solvente adequado. Uma variedade de solventes pode ser usada, contanto que não tenha nenhum efeito adverso sobre a reação ou sobre os reagentes envolvidos. Exemplos de solventes adequados incluem: hidrocarbonetos, que podem ser hidrocarbonetos aromático, alifático ou cicloalifático, tais como hexano, ciclohexano, benzeno, tolueno e xileno; amidas, tais como dimetilformamida; álcoois tais como etanol e metanol e éteres, tais como dietil éter, dioxano e tetra-hidrofurano.

[00079] As reações podem ocorrer durante uma ampla faixa de temperaturas. Em geral, descobrimos ser conveniente realizar a reação em uma temperatura de 0°C a 150°C (mais preferivelmente de aproximadamente temperatura ambiente a 100°C). O tempo requerido para a reação pode também variar amplamente, dependendo de muitos fatores, notavelmente da temperatura de reação e da natureza dos reagentes. Entretanto, contanto que a reação seja realizada sob condições preferidas delineadas acima, um período de 3 horas a 20 horas usualmente será suficiente.

[00080] O composto desse modo preparado pode ser recuperado de uma mistura reacional por métodos convencionais. Por exemplo, os compostos podem ser recuperados por destilação do solvente de uma

mistura reacional ou, se necessário, após destilação do solvente de uma mistura reacional, vertendo o resíduo em água seguido por extração com solvente orgânico imiscível em água e destilação do solvente do extrato. Adicionalmente, o produto pode, se desejado, ser também purificado por várias técnicas bem conhecidas, tais como recristalização, reprecipitação ou as várias técnicas de cromatografia, notavelmente cromatografia de coluna ou cromatografia de camada fina preparativa.

Sais Farmacêuticos e Outras Formas

[00081] Os referidos compostos de acordo com a invenção podem ser usados em sua forma de não sal final. Por outro lado, a presente invenção também abrange o uso destes compostos na forma de seus sais farmaceuticamente aceitáveis, que podem ser derivados de vários ácidos orgânicos e inorgânicos e bases por procedimentos conhecidos na técnica. Formas de sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da Fórmula I são para as partes mais preparadas por métodos convencionais. Se o composto da Fórmula I contém um grupo carboxila, um de seus sais adequados podem ser formados por reação do composto com uma base adequada para fornecer o sal de adição de base correspondente. Tais bases são, por exemplo, hidróxidos de metal de álcali, incluindo hidróxido de potássio, hidróxido de sódio e hidróxido de lítio; hidróxidos de metal alcalino terroso, tais como hidróxido de bário e hidróxido de cálcio; alcóxidos de metal de alcáli, por exemplo, etóxido de potássio e propóxido de sódio; e várias bases orgânicas, tais como piperidina, dietanolamina e N-metilglutamina. Os sais de alumínio dos compostos da Fórmula I são também incluídos. No caso de certos compostos da Fórmula I, sais de adição de ácido podem ser formados tratando estes compostos com ácidos orgânicos e inorgânicos farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, haletos de hidrogênio, tais como cloreto de hidrogênio, brometo de hidrogênio ou

iodeto de hidrogênio, outros ácidos minerais e sais correspondentes dos mesmos, tais como sulfato, nitrato ou fosfato e similares, e alquil- e monoarilsulfonatos, tais como etanossulfonato, toluenossulfonato e benzenossulfonato, e outros ácidos orgânicos e sais correspondentes dos mesmos, tais como acetato, trifluoroacetato, tartarato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato e similares. Consequentemente, sais de adição ácidos farmacologicamente aceitáveis dos compostos da Fórmula I incluem os seguintes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato (besilato), bissulfato, bissulfeto, brometo, butirato, canforato, camforsulfonato, caprilato, cloreto, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanossulfonato, fumarato, galacturato (de ácido místico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreto, hidrobrometo, hidriodeto, 2-hidroxietanossulfonato, iodeto, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, mono-hidrogenofosfato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, porém isto não representa uma restrição.

[00082] Além disso, os sais de base dos compostos de acordo com a invenção incluem sais de alumínio, amônio, cálcio, cobre, ferro(III), ferro(II), lítio, magnésio, manganês(III), manganês(II), potássio, sódio e zinco, porém isto não se destina a representar uma restrição. Dos sais mencionados acima, preferência é dada ao amônio; os sais de metal de alcali, sódio e potássio, e os sais de metal alcalino ferroso, cálcio e magnésio. Os sais dos compostos da Fórmula (I) que são derivados de bases não tóxicas orgânicas farmacologicamente aceitáveis incluem sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituí-

das, também incluindo amidas substituídas de ocorrência natural, aminas cíclicas, e resinas permutadoras de íon básicas, por exemplo, arginina, betaina, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenzil-etilenodiamina (benzatina), dicicloexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resina de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina e tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), porém isto não se destina a representar uma restrição.

[00083] Os compostos da presente invenção que contêm grupos contendo nitrogênio básico podem ser quartenizados usando agentes tais como haleto de (C1-C4)alquila, por exemplo, cloreto, brometo e iodeto de metila, etila, isopropila e terc-butila; sulfatos de di(C1-C4)alquila, por exemplo, sulfato de dimetila, dietila e diamila; haleto de (C10-C18)alquila, por exemplo, cloreto, brometo e iodeto de decila, dodecila, laurila, miristila e estearila; e haletos de aril(C1-C4)alquila, por exemplo, cloreto de benzila e brometo de fenetila. Compostos solúveis tanto em água quanto em óleo de acordo com a invenção podem ser preparados usando tais sais.

[00084] Os sais farmacêuticos mencionados acima que são preferidos incluem acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemissuccinato, hipurato, cloridrato, bromidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sódio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartarato, tiomalato, tosilato e trometamina, porém isto não se destina a representar uma restrição.

[00085] Os sais de adição ácidos de compostos básicos da Fórmula (I) são preparados trazendo a forma de base livre em contato com uma quantidade suficiente do ácido desejado, causando a formação de sal

de uma maneira convencional. A base livre pode ser regenerada trazendo a forma de sal em contato com a base e isolando a base livre de uma maneira convencional. As formas de base livre diferem em um certo aspecto das formas de sal correspondentes dos mesmos com relação a certas propriedades físicas, tais como solubilidade em solventes polares; para o propósito da invenção, entretanto, os sais de outro modo correspondem às formas de base livre respectivas dos mesmos.

[00086] Como mencionado, sais de adição de base farmacêuticamente aceitáveis dos compostos da Fórmula (I) são formados com metais ou aminas, tais como metais de álcali e metais de alcalino terroso ou aminas orgânicas. Mais preferidos são sódio, potássio, magnésio e cálcio. Aminas orgânicas preferidas são N,N'-dibenziletlenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, N-metil-D-glucamina e procaína.

[00087] Os sais de adição de base de compostos acídicos de acordo com a invenção são preparados trazendo a forma de ácido livre em contato com uma quantidade suficiente da base desejada, causando a formação de sal de uma maneira convencional. O ácido livre pode ser regenerado trazendo a forma de sal em contato com um ácido e isolando o ácido livre de uma maneira convencional. As formas de ácido livre diferem em um certo aspecto das formas de sal correspondentes dos mesmos com relação a certas propriedades físicas, tais como solubilidade em solventes polares; para o propósito da invenção, entretanto, os sais de outro modo correspondem às formas de ácido livre correspondentes dos mesmos.

[00088] Se um composto de acordo com a invenção contém mais do que um grupo que é capaz de formar sais farmacêuticamente aceitáveis deste tipo, a invenção também abrange sais múltiplos. Múltiplas formas de sal típicas incluem, por exemplo, bitartarato, diacetato, di-

fumarato, dimeglumina, difosfato, disódio e triidrocloreto, porém isto não se destina a representar uma restrição.

[00089] Com respeito aquilo estabelecido acima, pode ser observado que a expressão "sal farmaceuticamente aceitável" no presente contexto é adotada para significar um ingrediente ativo que compreende um composto da Fórmula (I) na forma de um de seus sais, em particular esta forma de sal confere propriedades farmacocinética melhorada ao ingrediente ativo comparado com a forma livre do ingrediente ativo ou qualquer outra forma de sal do ingrediente ativo usado anteriormente. A forma de sal farmaceuticamente aceitável do ingrediente ativo pode também fornecer este ingrediente ativo para o primeiro momento com uma propriedade farmacocinética desejada que não tinha anteriormente e pode ainda ter uma influência positiva sobre os farmacodinâmicos deste ingrediente ativo com relação à sua eficácia terapêutica no corpo.

[00090] Compostos da Fórmula (I) de acordo com a invenção podem ser quirais devido a sua estrutura molecular e podem consequentemente ocorrer em várias formas enantioméricas. Eles podem, portanto existir em forma racêmica ou opticamente ativa.

[00091] Visto que a atividade farmacêutica dos racematos ou estereoisômeros dos compostos de acordo com a invenção pode diferir, pode ser desejável usar os enantiômeros. Nestes casos, o produto final ou ainda os intermediários podem ser separados em compostos enantioméricos por medidas químicas ou físicas conhecidas pela pessoa versada na técnica ou ainda empregadas como tal na síntese.

[00092] No caso de amins racêmicas, diaestereoisômeros são formados da mistura por reação com um agente de resolução opticamente ativo. Exemplos de agentes de resolução adequados são ácidos opticamente ativos, tais como as formas R e S de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido

málico, ácido láctico, adequadamente aminoácidos protegidos por N (por exemplo, N-benzoilprolina ou N-benzenossulfonilprolina), ou os vários ácidos canforsulfônicos opticamente ativos. É também vantajoso a resolução de enantiômero cromatográfico com o auxílio de um agente de resolução opticamente ativo (por exemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulose ou outros derivados de carboidratos ou polímeros de metacrilato quiralmente derivados imobilizados em sílica-gel). Eluentes adequados para estes propósitos são misturas solventes aquosas ou alcoólicas, tais como, por exemplo, hexano/isopropanol/acetonitrila, por exemplo, na relação de 82:15:3.

[00093] Para resolução quiral dos racematos os seguintes ácidos e aminas podem ser usados:

[00094] Como exemplos, os seguintes ácidos quirais podem ser usados: ácido (+)-D-di-O-benzoiltartárico, ácido (-)-L-di-O-benzoiltartárico, ácido tartárico (-)-L-di-O,O'-p-toluil-L-, ácido (+)-D-di-O,O'-p-toluil-L-tartárico, ácido (R)-(+)-málico, ácido (S)-(-)-málico, ácido (+)-canfórico, ácido (-)-canfórico, hidrogenifosfônico de R-(-)-1,1'-binaftalen-2,2'-diila, ácido (+)-canfânico, ácido (-)-canfânico, ácido (S)-(+)-2-fenilpropionico, ácido (R)-(+)-2-fenilpropionico, ácido D-(-)-mandélico, ácido L-(+)-mandélico, ácido D-tartárico, ácido L-tartárico, ou qualquer mistura dos mesmos.

[00095] Como exemplos, as seguintes aminas quirais podem ser usadas: quinina, brucina, (S)-1-(benziloximetil)propilamina (III), (-)-efedrina, (4S,5R)-(+)-1,2,2,3,4-tetrametil-5-fenil-1,3-oxazolidina, (R)-1-fenil-2-p-toliletilamina, (S)-fenilglicinol, (-)-N-metilefedrina, (+)-(2S,3R)-4-dimetilamino-3-metil-1,2-difenil-2-butanol, (S)-fenilglicinol, (S)- α -metilbenzilamina ou qualquer mistura dos mesmos.

[00096] A invenção, além disso, se refere ao uso dos compostos e/ou sais fisiologicamente aceitáveis dos mesmos para a preparação de um medicamento (composição farmacêutica), em particular por mé-

todos não químicos. Eles podem ser convertidos em uma forma de dosagem adequada juntamente com pelo menos um excipiente sólido, líquido e/ou semilíquido ou adjuvante e, se desejado, em combinação com um ou mais outros ingredientes ativos.

[00097] A invenção, além disso, se refere a medicamentos compreendendo pelo menos um composto de acordo com a invenção e/ou derivados farmacêuticamente utilizáveis, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas em todas as proporções, e opcionalmente excipientes e/ou adjuvantes.

[00098] Formulações farmacêuticas podem ser administradas na forma de unidades de dosagem que compreende uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo por unidade de dosagem. Tal unidade pode compreender, por exemplo, 0,5 mg a 1 g, preferivelmente 1 mg a 700 mg, particularmente preferivelmente 5 mg a 100 mg, de um composto de acordo com a invenção, dependendo da condição da doença tratada, o método de administração e a idade, peso e a condição do paciente, ou formulações farmacêuticas podem ser administradas na forma de unidades de dosagem que compreende uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo por unidade de dosagem. Formulações de unidade de dosagem preferidas são aquelas que compreendem uma dosagem diária ou uma dose parcial, como indicado acima, ou uma fração correspondente dos mesmos de um ingrediente ativo. Além disso, formulações farmacêuticas deste tipo podem ser preparadas usando um processo que é geralmente conhecida na técnica farmacêutica.

[00099] Formulações farmacêuticas podem ser adaptadas para administração por meio de qualquer método adequado desejado, por exemplo, por métodos orais (incluindo bucal ou sublingual), retal, nasal, tópico (incluindo bucal, sublingual ou transdérmicos), vaginal ou parenteral (incluindo subcutâneos, intramuscular, intravenoso ou intra-

dermal). Tais formulações podem ser preparadas usando todos os processos conhecidos na técnica farmacêutica, por exemplo, combinando o ingrediente ativo com o(s) excipiente(s) ou adjuvante(s).

[000100] Formulações farmacêuticas adaptadas para administração oral podem ser administradas como unidades separadas, tais como, por exemplo, cápsulas ou comprimidos; pós ou grânulos; soluções ou suspensões em líquidos aquosos ou não aquosos; espumas comestíveis ou alimentos de espuma; ou emulsões líquidas de óleo em água ou emulsões líquidas de água em óleo.

[000101] Desse modo, por exemplo, no caso de administração oral na forma de um comprimido ou cápsula, o componente de ingrediente ativo pode ser combinado com um excipiente inerte oral, não tóxico e farmacologicamente aceitável, tais como, por exemplo, etanol, glicerol, água e similares. Pós são preparados por fragmentação do composto para um tamanho fino adequado e misturando-o com um excipiente farmacêutico fragmentado de uma maneira similar, tais como, por exemplo, um carboidrato comestível, tais como, por exemplo, amido ou manitol. Um sabor, preservativo, dispersante e pigmento podem igualmente estar presentes.

[000102] Cápsulas são produzidas preparando-se uma mistura de pó como descrito acima e carregando as cápsulas de gelatina modeladas com ela. Deslizantes e lubrificantes, tais como, por exemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnésio, estearato de cálcio ou polietileno glicol em forma sólida, podem ser adicionados à mistura em pó antes da operação de carregamento. Um desintegrante ou solubilizante, tal como, por exemplo, ágar-ágar, carbonato de cálcio ou carbonato de sódio, podem igualmente ser adicionados a fim de melhorar a disponibilidade do medicamento após a cápsula ter sido tomada.

[000103] Além disso, se desejado ou necessário, aglutinantes, lubri-

cantes e desintegrantes adequados bem como pigmentos podem igualmente ser incorporado na mistura. Aglutinantes adequados incluem amido, gelatina, açúcares naturais, tais como, por exemplo, glicose ou beta-lactose, adoçantes feito de maizena, borracha natural e sintética, tais como, por exemplo, ácacia, tragacanto ou alginato de sódio, carboximetilcelulose, polietileno glicol, ceras, e similares. Os lubrificantes usados nestas formas de dosagem incluem oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio e similares. Os desintegrantes incluem, sem ficar restritos a eles, amido, metilcelulose, ágar, bentonita, gama xantana e similares. Os comprimidos são formulados, por exemplo, preparando-se uma mistura de pó, granulando ou prensando a seco a mistura, adicionando um lubrificante e um desintegrante e prensando a mistura toda para fornecer comprimidos. Uma mistura de pó é preparada misturando-se o composto fragmentado de uma maneira adequada com um diluente ou uma base, como descrito acima, e opcionalmente com um aglutinante, tais como, por exemplo, carboximetilcelulose, um alginato, gelatina ou polivinilpirrolidona, um retardante de dissolução, tais como, por exemplo, parafina, um acelerador de absorção, tais como, por exemplo, um sal quaternário, e/ou um absorvente, tais como, por exemplo, bentonita, caulin ou fosfato de dicálcio. A mistura em pó pode ser granulada umidecendo-a com um aglutinante, tais como, por exemplo, xarope, pasta de amido, mucilagem de acácia ou soluções de materiais de celulose ou polímero e pressionando-a através de uma peneira. Como uma alternativa para granulação, a mistura em pó pode ser passada através de uma máquina de fabricação de comprimido, fornecendo grumos de forma não uniforme que são quebrados até formar os grânulos. Os grânulos podem ser lubrificados por adição de ácido esteárico, um sal de estearato, talco ou óleo mineral a fim de prevenir a aderência aos moldes de modelagem do comprimido.

As misturas lubrificadas são em seguida prensadas para fornecer os comprimidos. Os compostos de acordo com a invenção podem também ser combinados com um excipiente inerte de fluxo livre e em seguida prensados diretamente para fornecer comprimidos sem realizar as etapas de granulação ou prensamento a seco. Uma camada protetora transparente ou opaca consistindo em uma camada selante de goma-laca, uma camada de açúcar ou material de polímero e uma camada de brilho de cera podem estar presentes. Os pigmentos podem ser adicionados a estes revestimentos a fim de ser capazes de diferenciar entre diferentes unidades de dosagem.

[000104] Líquidos orais, tais como, por exemplo, solução, xaropes e elixíres, podem ser preparados na forma de unidades de dosagem a fim de que uma determinada quantidade compreenda uma quantidade pré-especificada dos compostos. Os xaropes podem ser preparados dissolvendo-se o composto em uma solução aquosa com um sabor adequado, ao mesmo tempo em que elixíres são preparados usando um veículo alcoólico não tóxico. As suspensões podem ser formuladas por dispersão do composto em um veículo não tóxico. Solubilizantes e emulsificantes, tais como, por exemplo, álcoois isoestearílicos etoxilados e éteres de sorbitol de polioxietileno, preservativos, aditivos de sabores, tais como, por exemplo, óleo de hortelã-pimenta ou adoçantes naturais ou sacarina, ou outros adoçantes artificiais e similares, podem igualmente ser adicionados.

[000105] As formulações de unidade de dosagem para administração oral podem, se desejado, ser encapsulado em microcápsulas. As formulações podem também ser preparadas de tal maneira que a liberação seja estendida ou retardada, tal como, por exemplo, por revestimento ou embutimento de material particulado em polímeros, ceras e similares.

[000106] Os compostos de acordo com a invenção e sais, solvatos e

derivados fisiologicamente funcionais dos mesmos podem também ser administrados na forma de sistemas de liberação de lipossoma, tais como, por exemplo, vesículas unilamelares pequenas, vesículas unilamelares grandes e vesículas multilamelares. Lipossomas podem ser formadas de vários fosfolipídeos, tais como, por exemplo, colesterol, estearilamina ou fosfatidilcolinas.

[000107] Os compostos de acordo com a invenção e os sais, solvatos e derivados fisiologicamente funcionais dos mesmos podem também ser liberados usando antibióticos monoclonais como veículos individuais aos quais as moléculas de compostos são acopladas. Os compostos podem também ser acoplados aos polímeros solúveis como veículos de medicamento alvo. Tais polímeros podem abranger polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, poliidroxiopropilmetacrilamido-fenol, poliidroxiethylaspartamidofenol ou polilisina de óxido de polietileno, substituídos por radicais de palmitoíla. Os compostos podem, além disso, ser acoplados a uma classe de polímeros biodegradáveis que são adequados para a obtenção de liberação controlada de um medicamento, por exemplo, ácido poliláctico, poli-épsilon-caprolactona, ácido poli-hidroxi-butírico, poliortoésteres, poliacetais, polidi-hidroxi-piranos, policianoacrilatos e copolímeros de hidrogéis de bloco reticulados ou anfipáticos.

[000108] Formulações farmacêuticas adaptadas para administração transdérmica podem ser administradas como emplastos independentes para contato íntimo, prolongado com a epiderme do receptor. Desse modo, por exemplo, o ingrediente ativo pode ser liberado do emplastro por iontoforese, como descrito em termos gerais em *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

[000109] Compostos farmacêuticos adaptados para administração tópica podem ser formulados como unguentos, cremes, suspensões, loções, pós, soluções, pastas, géis, sprays, aerossóis ou óleos.

[000110] Para o tratamento do olho ou outro tecido externo, por exemplo, boca e pele, as formulações são preferivelmente aplicadas como unguento tópico ou creme. No caso de formulação para fornecer um unguento, o ingrediente ativo pode ser empregado ou com uma base de creme parafínica ou miscível em água. Alternativamente, o ingrediente ativo pode ser formulado para fornecer um creme com uma base de creme de óleo-em-água ou uma base de água-em-óleo.

[000111] As formulações farmacêuticas adaptadas para aplicação tópica ao olho incluem colírios, em que o ingrediente ativo é dissolvido ou suspenso em um veículo adequado, em particular um solvente aquoso.

[000112] As formulações farmacêuticas adaptadas para aplicação tópica na boca abrangem losangos, pastilhas e antisséptico bucal.

[000113] As formulações farmacêuticas adaptadas para administração retal pode ser administrada na forma de supositórios ou enemas.

[000114] As formulações farmacêuticas adaptadas para administração nasal em que a substância do veículo é um sólido compreendem um pó grosseiro tendo um tamanho de partícula, por exemplo, na faixa de 20 a 500 microns, que é administrada de uma maneira em que a fungada é feita, isto é, por inalação rápida por meio das passagens nasais de um receptor contendo o pó mantido próximo ao nariz. As formulações adequadas para administração com spray nasal ou gotas nasais com um líquido como substância do veículo abrangem soluções de ingrediente ativo em água ou óleo.

[000115] As formulações farmacêuticas adaptadas para administração por inalação abrangem pós ou névoas finamente particulados, que podem ser gerados por vários tipos de aplicadores pressurizados com aerossóis, nebulizadores ou insufladores.

[000116] As formulações farmacêuticas adaptadas para administração vaginal podem ser administradas como pessários, tampões, cre-

mes, géis, pastas, espumas ou formulações de spray.

[000117] As formulações farmacêuticas adaptadas para administração parenteral incluem soluções de injeção estéreis aquosas e não aquosas compreendendo antioxidantes, tampões, bacteriostáticos e solutos, por meio dos quais a formulação é tornada isotônica com o sangue do receptor a ser tratado; e suspensões estéreis aquosas e não aquosas, que podem compreender meios de suspensão e espessantes. As formulações podem ser administradas em recipientes de dose única ou múltiplas, por exemplo, ampolas e frascos selados, e armazenados em estado seco por congelamento (liofilizado), a fim de que apenas a adição do líquido veículo estéril, por exemplo, água para os propósitos de injeção, imediatamente antes do uso, seja necessária.

[000118] Soluções e suspensões de injeções preparadas de acordo com a receita podem ser preparadas de pós estéreis, grânulos e comprimidos.

[000119] Não precisa dizer que, em adição aos constituintes particularmente acima mencionados, as formulações podem também compreender outros agentes usuais na técnica com relação ao tipo de formulação particular; desse modo, por exemplo, as formulações que são adequadas para administração oral podem compreender sabores.

[000120] A quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção depende de vários fatores, incluindo, por exemplo, a idade e peso do humano ou animal, a precisa condição da doença que requer tratamento, e sua severidade, a natureza da formulação e o método de administração, e é finalmente determinada pelo médico ou veterinário que está realizando o tratamento. Entretanto, uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a invenção é geralmente na faixa de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal do receptor (mamífero) por dia e particularmente tipicamente na faixa de 1 a 10 mg/kg de peso

corporal por dia. Desse modo, a quantidade real por dia para um mamífero adulto pesando 70 kg é usualmente entre 70 e 700 mg, onde esta quantidade pode ser administrada como uma dose individual por dia ou usualmente em a série de doses parciais (tal como, por exemplo, duas, três, quatro, cinco ou seis) por dia, a fim de que a dose total diária seja a mesma. Uma quantidade eficaz de um sal ou solvato ou de um derivado fisiologicamente funcional dos mesmos pode ser determinada como a fração da quantidade eficaz do composto de acordo com a própria invenção. Pode ser assumido que doses similares são adequadas para o tratamento de outras condições acima mencionadas.

EXEMPLOS

[000121] Os seguintes exemplos ilustram a invenção sem, entretanto, limita-la. Os materiais de partida usados são produtos conhecidos ou produtos preparados de acordo com procedimentos conhecidos. As porcentagens são expressas em uma base de peso, a menos que de outro modo mencionado.

[000122] Os compostos são caracterizados especialmente por meio das seguintes técnicas analíticas.

[000123] Os espectros de RMN são adquiridos usando um espectrômetro de RMN Bruker Avance DPX 300 MHz.

[000124] As massas são determinadas por HPLC acopladas a um detector de massa Agilent Série 1100. Os pontos de fusão (m.p.) foram medidos em um Stuart Scientific block.

[000125] Exemplo 1: 5-hidróxi-1,4-di-hidroquinoxalin-2,3-diona

[000126] Uma solução de 2,3-diaminofenol (50 g) e 1,1'-oxalildiimidazol (92 g) e tetra-hidrofurano (1,2 L) é refluxada 30 minutos. O solvente é removido sob pressão reduzida e o sólido restante apreendido em acetato de etila. A fase orgânica é lavada com solução hidroc্লórica aquosa a 1M, secada sobre sulfato de sódio e concentra-

da sob vácuo. O sólido cru obtido é recristalizado de dimetilformamida; produção: 14,8 g; MS: 177,1 (M-1);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): [ppm] 6,61 (m, 2H); 6,91 (ss, 1H), 10,21 (s(1H); 11,05 (s, 1H); 11,85 (s, 1H).

Exemplo 2: 8-Hidróxi-1,4-di-hidro-pirido[2,3-*b*]pirazin-2,3-diona

[000127] Etapa 1: Uma solução de 2-cloro-4-hidróxi-3-nitro-piridina (1,95 g) em solução de amônia aquosa saturada (100 mL) é agitada 3 dias a 110°C em um vaso selado. A mistura reacional é parcialmente concentrada; em seguida o precipitado formado é coletado, lavado com água e acetato de etila; produção: 1,1 g de um sólido marrom foi obtido; MS: 154.1 (M-1);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): [ppm] 5,78 (d, 1H); 7,27 (d, 1H); 7,69 (s, 2H); 10,62 (bs, 1H)

[000128] Etapa 2: O composto anterior (1,1 g), 10% de paládio sobre carbono (200 mg) em uma mistura de metanol/dimetilformamida (20 mL/20 mL) é agitado sob uma atmosfera de hidrogênio durante 1 dia. A solução é filtrada e os solventes removidos sob pressão reduzida. O sólido cru é recristalizado de metanol. 559 mg de um sólido marron foram obtidos; MS: 124.1 (M-1);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): [ppm] 6,15 (d, 1H); 7,15 (d, 1H)

[000129] Etapa 3: O composto anterior (559 mg) e diidrato de ácido oxálico (1,15 g) em uma solução de ácido hidrocloreto aquoso a 4M (50 mL) são aquecidos em refluxo durante a noite. O precipitado formado sob resfriamento é recuperado, lavado com água e acetato de etila. 250 mg de um sólido verde escuro foram obtidos; MS: 178,1 (M-1);

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): [ppm] 6,68 (d, 1H); 7,82 (d, 1H); 11,40 (bs, 1H);

^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 75,5 MHz): [ppm] 107,36 e 141,18 (CH); 111,23, 139,02, 153,32, 154,72, 156,34 (C quaternário).

Exemplo 3: 5-metóxi-1-metil-1,4-di-hidroquinoxalin-2,3-diona

[000130] Etapa 1: Uma solução de 1-fluoro-3-metóxi-2-nitro-fenila (2,36 g) e 40% de metilamina aquosa (16,1 mL) em metanol (50 mL) é aquecida a 70°C durante a noite. O solvente é removido sob pressão reduzida e o bruto apreendido em acetato de etila. A solução orgânica é lavada com água, em seguida secada sobre sulfato de sódio. Um sólido vermelho (2,33 g) cristaliza após remoção do solvente;

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): [ppm] 2,72 (d, 3H); 3,78 (s, 3H); 6,17 (q, 1H); 6,37 (d, 1H); 6,40 (d, 1H); 7,27 (dd, 1H).

[000131] Etapa 2: O sólido anterior (3,13 g) e 10% de paládio sobre carbono (500 mg) em metanol (50 mL) são agitados sob atmosfera de hidrogênio durante a noite. A solução é filtrada sobre celita e o solvente removido sob pressão reduzida. 2,5 g de um sólido preto são obtidos;

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): [ppm] 2,70 (d, 3H); 3,71 (s, 3H); 3,98 (bs, 2H); 4,61 (q, 1H); 6,15 (d, 1H); 6,28 (d, 1H); 6,52 (dd, 1H).

[000132] Etapa 3: O composto anterior (2,48 g) e diidrato de ácido oxálico (4,2 g) em uma solução de ácido hidrocloreto aquoso a 4M (100 mL) são aquecidos em refluxo durante a noite. O precipitado formado sob resfriamento é recuperado, lavado com água e acetato de etila. 2,12 g de um sólido cinza são obtidos; MS: 207,1 (M+1);

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): [ppm] 3,49 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 6,88 (d, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,13 (dd, 1H); 11,26 (bs, 1H).

Ensaio Biológico- Atividade Enzimática

[000133] O seguinte teste biológico permite a determinação da eficácia de tais compostos de Fórmula (I) sobre a proteína de AMPK ($\alpha 1\beta 1\gamma 2$ recombinante).

[000134] A enzima AMPK recombinante humana foi expressa em E. Coli e foi reativada in vitro por LKB1 antes da determinação da atividade

de de enzima.

[000135] Atividades da enzima AMPK foram ensaiadas usando a tecnologia A Delfia. Atividades da enzima AMPK foram realizadas em placas de microtítulos (50 mM de tampão Hepes, pH 7,4 com 125 μ M de ATP respectivamente) na presença de um substrato de peptide sintético (AMARAASAAALARRR, o peptide "AMARA") e ativadores em diluições seriais. As reações foram iniciadas pela adição de AMPK (50-100 ng). Após mistura, as placas foram incubadas durante 30 minutos em temperatura ambiente. Atividade de enzima foi ensaiada usando um anticorpo antifosfoserina para medir a quantidade de fosfato incorporado no AMARAA.

Atividade:

[000136] A relação entre a % de controle (atividade basal) de composto de Fórmula (I) a 30 μ M e a % de controle (atividade basal) de AMP (substrato natural) a 30 μ M.

[000137] Os compostos de Fórmula (I) são considerados como ativador direto de AMPK se a relação for de 90% ou maior.

[000138] Estes seguintes compostos ilustraram a atividade biológica "*in vitro*"

- 5-hidróxi-1,4-di-hidroquinoxalin-2,3-diona: 130%
- éster de 2,3-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidro-quinoxalin-5-ila de ácido acético: 120 %

[000139] Os seguintes exemplos referem-se a preparações farmacêuticas:

Exemplo A: Frascos de injeção

[000140] Uma solução de 100 g de um ingrediente ativo de acordo com a invenção e 5 g de hidrogenofosfato de disódio em 3 l de água bidestilada é ajustada para pH 6,5 usando ácido hidrocloreto a 2N, filtrada estéril, transferida para frascos de injeção, liofilizada sob condições estéreis e selada sob condições estéreis. Cada frascote de in-

jeção contém 5 mg de ingrediente ativo.

Exemplo B: Supositórios

[000141] Uma mistura de 20 g de um ingrediente ativo de acordo com a invenção com 100 g de lecitina de soja e 1400 g de manteiga de cacau é derretida, vertida em moldes e deixada esfriar. Cada supositório contém 20 mg de ingrediente ativo.

Exemplo C: Solução

[000142] Uma solução é preparada de 1 g de um ingrediente ativo de acordo com a invenção, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ e 0,1 g de cloreto de benzalcônio em 940 mL de água bidestilada. O pH é ajustado para 6,8, e uma solução é preparada para 1 l e esterilizada por irradiação. Esta solução pode ser usada na forma de colírios.

Exemplo D: Unguento

[000143] 500 mg de um ingrediente ativo de acordo com a invenção são misturados com 99,5 g de vaselina sob condições assépticas.

Exemplo E: comprimidos

[000144] Uma mistura de 1 kg de ingrediente ativo de acordo com a invenção, 4 kg de lactose, 1,2 kg de amido de batata, 0,2 kg de talco e 0,1 kg de estearato de magnésio é prensada para fornecer comprimidos de uma maneira convencional de tal maneira que cada comprimido contenha 10 mg de ingrediente ativo.

Exemplo F: Drágeas

[000145] Comprimidos são prensados analogamente ao exemplo E e subsequentemente revestidos de uma maneira convencional com um revestimento de sacarose, amido de batata, talco, tragacanto e pigmento.

Exemplo G: Cápsulas

[000146] 2 kg de ingrediente ativo de acordo com a invenção são introduzidos em cápsulas de gelatina dura de uma maneira convencional

de tal maneira que cada cápsula contenha 20 mg do ingrediente ativo.

Exemplo H: Ampolas

[000147] Uma solução de 1 kg de um ingrediente ativo de acordo com a invenção em 60 l de água bidestilada é filtrada estéril, transferida para ampolas, liofilizada sob condições estéreis e selada sob condições estéreis. Cada ampola contém 10 mg de ingrediente ativo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo:

2,3-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidro-quinoxalin-5-il éster de ácido acético,

5-hidróxi-4-metil-1,4-di-hidroquinoxalin-2,3-diona,

5-hidróxi-1,4-dimetil-1,4-di-hidroquinoxalin-2,3-diona,

1,4-dimetil-5-metóxi-1,4-di-hidroquinoxalin-2,3-diona,

2,3-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidro-quinoxalin-5-il éster de ácido 2,2-dimetil-propiónico,

8-metóxi-1-metil-1,4-di-hidro-quinoxalin-2,3-diona,

4,6-di-hidro-1H-pirido[3,4-b]pirazin-2,3,5-triona,

8-hidróxi-1,4-di-hidro-pirido[2,3-b]pirazin-2,3-diona,

5-metóxi-1-metil-1,4-di-hidroquinoxalin-2,3-diona,

5-hidróxi-1-metil-1,4-di-hidroquinoxalin-2,3-diona,

5-(2-hidróxi-etóxi)-1,4-di-hidro-quinoxalin-2,3-diona, e

sais farmaceuticamente utilizáveis e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas em todas as proporções.

2. Medicamentos, caracterizados pelo fato de que compreendem pelo menos um composto, como definido na reivindicação 1, e/ou sais farmaceuticamente utilizáveis e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas em todas as proporções, e, opcionalmente, excipientes e/ou adjuvantes.

3. Uso de compostos, como definidos na reivindicação 1, e de sais farmaceuticamente utilizáveis e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas em todas as proporções, caracterizado pelo fato de que é para preparação de um medicamento para tratamento de síndrome metabólica, diabetes, obesidade, câncer, inflamação, doenças cardiovasculares.

4. Uso de compostos, como definidos na reivindicação 1, e

de derivados farmacêuticamente utilizáveis, sais, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas em todas as proporções, caracterizado pelo fato de que é para preparação de um medicamento para tratamento de síndrome metabólica, diabetes, obesidade.