



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

(11) PI 0908406-1 B1



(22) Data do Depósito: 15/01/2009

(45) Data de Concessão: 09/04/2019

(54) Título: DERIVADOS DE QUINOXALINONA, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DOS MESMOS, SEU USO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: C07D 241/44; C07D 403/04; C07D 405/04; A61K 31/498; A61P 3/10.

(30) Prioridade Unionista: 05/03/2008 EP 08004053.8.

(73) Titular(es): MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG.

(72) Inventor(es): GERARD BOTTON; ERIC VALEUR; MICHELINE KERGOAT; CHRISTINE CHARON; SAMER ELBAWAB.

(86) Pedido PCT: PCT EP2009000209 de 15/01/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/109258 de 11/09/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 30/08/2010

(57) Resumo: DERIVADOS DE QUINOXALINONA, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DOS MESMOS, SEU USO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA A presente invenção refere-se a derivados de quinoxalinona de fórmula (I), em que R1, R2, R3, R4, R5 e R6 são como definidos na reivindicação 1, como estimulantes da secreção de insulina. A invenção também se refere à preparação e ao uso desses derivados de quinoxalinona para a profilaxia e/ou o tratamento de diabetes e patologias associadas. Outros compostos preferidos são compostos de fórmula geral (I), em que R1, R2, R3, R4, R5 e R6 podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais grupos selecionados de Z.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE QUINOXALINONA, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DOS MESMOS, SEU USO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA**".

Campo da Invenção

[001] A presente invenção refere-se a derivados de quinoxalinona de fórmula (I) como estimulantes da secreção de insulina. A invenção também se refere à preparação e ao uso desses derivados de quinoxalinona para a profilaxia e/ou o tratamento de diabetes e patologias associadas.

Antecedentes da Invenção

[002] O diabetes melito tipo 2 é uma das doenças mais comuns no mundo. Em 2007, sua predominância foi estimada em 5,9% (246 milhões de pessoas) da população adulta e está em constante crescimento. Esta doença é ainda mais séria uma vez que ela pode levar a sérias microcomplicações e macrocomplicações, que podem deixar a pessoa inválida ou ser letal, uma vez que o diabetes é um grande fator de risco para doenças cardiovasculares e acidente vascular cerebral.

[003] O diabetes tipo 2 caracteriza-se por uma hiperglicemia de jejum e pós-prandial consequente de dois defeitos importantes: uma resistência à insulina no nível dos tecidos alvo e uma secreção de insulina alterada das células beta pancreáticas. Esta última anormalidade parece aparecer muito cedo uma vez que ela está presente no estágio de tolerância à glicose prejudica (IGT) (Mitrakou e outros, N. Engl. J. Med. 326: 22-29, 1992). Foi observado no "UK Prospective Diabetes Study" (UKPDS) que 50% da função das células beta já estão perdidos quando o diabetes é diagnosticado, sugerindo que a deterioração da função das células beta pode ter início 10-12 anos antes do diagnóstico do diabetes (*Holman, Diabetes Res. Clin. Pract. 40: S21, 1998 ou UKPDS Group, Diabetes 44: 1249-58, 1995*).

[004] A secreção defeituosa de insulina se deve a um defeito

quantitativo e a um defeito qualitativo das células beta, isto é, uma massa reduzida de células beta e um defeito específico na liberação de insulina em resposta à glicose, especialmente a primeira fase de secreção, uma vez que a resposta a secretagogos não-glicose é preservada (Pfeifer e outros, Am. J. Med. 70: 579-88, 1981). A importância de restaurar um perfil normal de liberação de insulina em resposta à glicose para manter o controle glicêmico dentro de uma faixa normal foi suportada por estudos em voluntários não diabéticos mostrando que um atraso na primeira fase de secreção de insulina em resposta à glicose levou à intolerância à glicose (Calles-Escandon e outros, Diabetes 36: 1167-72, 1987).

[005] Sabe-se que antidiabéticos orais disponíveis para o tratamento de pacientes com diabetes tipo 2, tais como sulfonilureias ou glinidas, induzem a secreção de insulina, ligando-se ao receptor de sulfonilureia nos canais de K-ATP das células beta, levando a um aumento na exocitose do cálcio intracelular e da insulina. Esta liberação de insulina é portanto completamente independente do nível de glicose no plasma e o tratamento com essas moléculas geralmente induz hiperinsulinemia sistêmica, o que poderia levar a vários efeitos colaterais, tais como hipoglicemia severa, ganho de peso, e agravamento de risco cardiovascular. Além disso, a hiperinsulinemia prolongada observada no tratamento com sulfonilureia, sem efeitos conservantes da massa de células beta, pode levar à insuficiência secundária devido à exaustão das células beta, um outro efeito colateral nocivo desses compostos.

[006] Um novo tratamento do diabetes tipo 2 deve restaurar o perfil normal de liberação de insulina especificamente em resposta à glicose, e ao mesmo tempo preservar ou aumentar a massa de células beta. Isto foi observado com análogos de GLP-1, tais como exenatida ou liraglutida, mas estas moléculas são peptídeos e devem ser administradas por via parenteral.

[007] Tais características para uma nova molécula pequena seriam bastante vantajosas sobre os outros fármacos antidiabéticos.

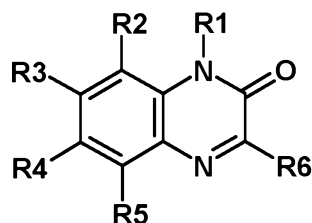
[008] De acordo com a presente invenção, os compostos de fórmula (I) são estimulantes da secreção de insulina, úteis para o tratamento de diabetes e patologias associadas. Eles baixam os níveis de glicose no sangue restaurando a secreção defeituosa de insulina induzida por glicose em pacientes com diabetes tipo 2.

[009] O pedido de patente EP 995742 descreve inibidores de cGMP-PDE, caracterizados pela presença de um grupo sulfonamida -SO₂NHCO-, úteis como hipoglicêmicos, broncodilatadores, vasodilatadores, inibidores das células do músculo liso, e com efeitos antialérgicos.

[0010] O documento EP 1068190 descreve quinoxalinas inibidoras da serina protease para tratamento de distúrbios trombóticos.

Sumário da Invenção

[0011] A presente invenção refere-se a derivados de quinoxalona de fórmula (I). Os referidos derivados são úteis para o tratamento de diabetes e de patologias associadas ao mesmo. Os derivados de quinoxalona de acordo com a invenção têm a fórmula (I) a seguir:



(I)

em que:

[0012] R1 é:

[0013] hidrogênio, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, arilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, alquiloalquila, R7R8N-alquila, alquiltioalquila; os grupos heterocicloalquila e heteroarila podem incluir um ou mais heteroátomos selecionados de N, O e S;

[0014] cada um desses grupos podendo ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados de Y ou Z;

de preferência, R1 é:

[0015] alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, alquiloalquila, R7R8N-alquila, alquiltioalquila; os grupos heterocicloalquila podem incluir um ou mais heteroátomos selecionados de N, O e S; cada um desses grupos podendo ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados de Y ou Z;

mais preferivelmente, R1 é:

[0016] alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila, alquiloalquila, R7R8N-alquila; os grupos heterocicloalquila podem incluir um ou mais heteroátomos selecionados de N, O e S; cada um desses grupos podendo ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados de Y ou Z;

[0017] ainda mais preferivelmente R1 é:

[0018] metila, etila, 2,2-difluoretila, 2,2,2-trifluoretila, butila, ciclopropila, ciclopropilmetila; cada um desses grupos podendo ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados de Y ou Z;

[0019] outros compostos preferidos são compostos onde R1 é:

[0020] hidrogênio, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, arilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, alquiloalquila, R7R8N-alquila, alquiltioalquila; os grupos heterocicloalquila e heteroarila podem incluir um ou mais heteroátomos selecionados de N, O e S;

[0021] cada um desses grupos podendo ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados de Y ou Z; onde Y é tiazolidinila, oxazolidinila, tetra-hidrotienila, di-hidrofuranila, tetra-hidrofuranila, pirazolidinila, 1,3-dioxolanila, piranila, di-hidropiranila, isoxazolidinila, imidazolidinila, e outros;

[0022] R6 é:

[0023] alquila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, ari-

alquila, ariloxialquila, arilalquiloxialquila, ariltioalquila, arilsulfinilalquila, arilsulfonilalquila, arilalquiltioalquila, arilalquilsulfinilalquila, arilalquilsulfonilalquila, heteroarilalquila, heteroariloxialquila, heteroarilalcoxialquila, heteroariltioalquila, heteroarilsulfinilalquila, heteroarilsulfonilalquila, heteroarilalquiltioalquila, heteroarilalquilsulfinilalquila, heteroarilalquilsulfonilalquila, heterocicloalquilalquila, heterocicloalquiloxialquila, heterocicloalquilalquiloxialquila, heterocicloalquiltioalquila, heterocicloalquilsulfinilalquila, heterocicloalquilsulfonilalquila, heterocicloalquilalquiltioalquila, heterocicloalquilalquilsulfinilalquila, heterocicloalquilalquilsulfonilalquila;

[0024] os grupos heteroarila ou heterocicloalquila podem incluir um ou mais heteroátomos selecionados de N, O e S;

[0025] cada um desses grupos podendo ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados de Y ou Z;

de preferência, R6 é:

[0026] alquila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, ariltioalquila, arilsulfonilalquila, ariloxialquila, arilalquiloxialquila, heteroarilalquila, heteroariloxialquila, heteroarilalcoxialquila, heterocicloalquilalquila, heterocicloalquiloxialquila; os grupos heteroarila ou heterocicloalquila podem incluir um ou mais heteroátomos selecionados de N, O e S; cada um desses grupos podendo ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados de Y ou Z;

[0027] mais preferivelmente, R6 é:

[0028] alquila, arila, heteroarila, heterocicloalquila, arilalquila, ariltioalquila, arilsulfonilalquila, heteroarilalquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilalquila; os grupos heteroarila ou heterocicloalquila podem incluir um ou mais heteroátomos selecionados de N, O e S; cada um desses grupos podendo ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados de Y ou Z;

[0029] ainda mais preferivelmente, R6 é:

[0030] metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, fenila, ben-

zila, furanila, piridinila, pirimidinila, pirazolila, feniltiometila, fenilsulfonilmetila; cada um desses grupos podendo ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados de Y ou Z.

[0031] R2, R3, R4, R5 são independentemente selecionados de hidrogênio, Y ou Z;

[0032] outros compostos preferidos são compostos de fórmula geral (I), em que R1, R2, R3, R4, R5 e R6 podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais grupos selecionados de Z;

[0033] Y é:

[0034] alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, alcóxi, heteroarila, arila, alquilsulfonila, arilóxi, arilalcóxi, alquilsulfinila, alquiltio;

[0035] os grupos heteroarila ou heterocicloalquila podem incluir um ou mais heteroátomos selecionados de N, O e S;

[0036] cada um desses grupos podendo ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados de Z;

de preferência, Y é:

[0037] alquila, cicloalquila, alcóxi, arila, alquilsulfonila, arilóxi, arilalcóxi, alquilsulfinila, alquiltio;

[0038] cada um desses grupos podendo ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados de Z;

Z é:

[0039] hidróxi, tio, halogênio, ciano, trifluorometóxi, trifluorometila, carbóxi, carbóxi metila, carboxietila, alquila, cicloalquila, alcóxi, NR7R8, azido, nitro, guanidino, amidino, fosfono, oxo, alquiltio, alquilsulfonila, SF5, dois grupos Y podem formar um metilenodióxi;

de preferência, Z é:

[0040] halogênio, trifluorometila, carbóxi, alcóxi, alquiltio, alquilsulfonila;

[0041] R7 e R8 são independentemente selecionados de:

- hidrogênio;
- alquila inferior, cicloalquila;

[0042] R7 e R8 também podem constituir um grupo heterocicloalquila, que pode incluir um ou mais heteroátomos selecionados de N, O e S;

[0043] R7 e R8 podem ser independentemente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de Z;

[0044] assim como suas formas racêmicas, tautômeros, enantiômeros, diastereômeros, epímeros e polimorfos, e misturas dos mesmos, e os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

Os compostos de fórmula (I) podem ser escolhidos de:

1-(2,2-difluoretil)-3-fenil-quinoxalin-2(1H)-ona

3-(4-clorofenil)-1-(2,2-difluoretil)quinoxalin-2(1H)-ona

3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-quinoxalin-2(1H)-ona

1-butil-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2(1H)-ona

3-(4-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoretil)quinoxalin-2(1H)-ona

1,3-dietil-5-flúor-quinoxalin-2(1H)-ona

1-etil-7-metil-3-propil-quinoxalin-2(1H)-ona

1-etil-3-butil-quinoxalin-2(1H)-ona

1-etil-6,7-diflúor-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2(1H)-ona

1-etil-6,7-diflúor-3-(4-clorofenil)quinoxalin-2(1H)-ona

1-ciclopropil-3-fenilquinoxalin-2(1H)-ona

1-etil-3-furan-2-il-quinoxalin-2(1H)-ona

1-etil-5-flúor-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2(1H)-ona

1-ciclopropil-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2(1H)-ona

1-butil-3-(4-clorofenil)quinoxalin-2(1H)-ona

1-butil-3-fenil-quinoxalin-2(1H)-ona

3-(4-clorobenzil)-1-etil-quinoxalin-2(1H)-ona

3-(4-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoretil)quinoxalin-2(1H)-ona

3-fenil-1-(2,2,2-trifluoretil)quinoxalin-2(1H)-ona

1-(2,2,2-trifluoretil)-3-(4-trifluorometilfenil)quinoxalin-2(1H)-

ona

1-ciclopropilmetil-3-etil-quinoxalin-2(1H)-ona

1-etil-3-isopropil-7-metil-quinoxalin-2(1H)-ona
1-etil-5-flúor-3-isobutil-quinoxalin-2(1H)-ona
1,3-dietil-6,7-diflúor-quinoxalin-2(1H)-ona
1-(2,2-difluoretil)-3-etilquinoxalin-2(1H)-ona
1,3-dietil-5-fluorquinoxalin-2(1H)-ona
1,3-dietil-7-metilquinoxalin-2(1H)-ona
1-etil-5-flúor-3-propilquinoxalin-2(1H)-ona
1-butil-3-etilquinoxalin-2(1H)-ona
3-butil-1-etilquinoxalin-2(1H)-ona
1-etil-3-isobutil-7-metilquinoxalin-2(1H)-ona
1-ciclopropil-3-propilquinoxalin-2(1H)-ona
1-ciclopropil-3-etilquinoxalin-2(1H)-ona
1,3-dietil-quinoxalin-2(1H)-ona
1-(2,2-difluoretil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2(1H)-ona
3-(4-clorofenil)-1-etil-5-fluorquinoxalin-2(1H)-ona
3-(4-clorofenil)-1-etil-quinoxalin-2(1H)-ona
3-(2-clorofenil)-1-etil-quinoxalin-2(1H)-ona
1-etil-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2(1H)-ona
1-etil-3-(4-metilfenil)quinoxalin-2(1H)-ona
1-etil-3-(4-flúor-2-metilfenil)quinoxalin-2(1H)-ona
1-etil-3-(4-cloro-2-metilfenil)quinoxalin-2(1H)-ona
1-etil-3-(4-trifluorometilfenil)quinoxalin-2(1H)-ona
1-etil-3-(4-metanossulfonil-fenil)quinoxalin-2(1H)-ona
3-(2,4-dimetóxi-pirimidin-5-il)-1-etil-quinoxalin-2(1H)-ona
1-etil-3-(4-etilfenil)quinoxalin-2(1H)-ona
1-etil-3-furan-3-il-quinoxalin-2(1H)-ona
3-(3,4-dimetoxifenil)-1-etil-quinoxalin-2(1H)-ona
ácido 4-(4-etil-3-oxo-3,4-di-hidro-quinoxalin-2-il)-benzoico
1-etil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-2(1H)-ona
3-(3-clorofenil)-1-etil-quinoxalin-2(1H)-ona
1-etil-3-piridin-3-il-quinoxalin-2(1H)-ona

3-(2,5-difluorofenil)-1-etil-quinoxalin-2(1*H*)-ona
 1-etil-3-(1*H*-indol-6-il)quinoxalin-2(1*H*)-ona
 1-etil-3-(1*H*-indol-5-il)quinoxalin-2(1*H*)-ona
 1-etil-3-(4-metilbenzil)quinoxalin-2(1*H*)-ona
 1-etil-3-(4-morpholin-4-ilfenil)quinoxalin-2(1*H*)-ona
 3-(2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-etilquinoxalin-2(1*H*)-

ona

3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-etilquinoxalin-2(1*H*)-ona
 1-etil-3-benzilquinoxalin-2(1*H*)-ona
 1-etil-3-[[4-(4-metilfenil)tio]metil]quinoxalin-2(1*H*)-ona
 1-etil-3-[[4-(4-metilfenil)sulfonil]metil]quinoxalin-2(1*H*)-ona
 3-[[4-(4-clorofenil)sulfonil]metil]-1-metil-quinoxalin-2(1*H*)-ona
 1-etil-3-[[4-(4-metoxifenil)sulfonil]metil]quinoxalin-2(1*H*)-ona
 1-metil-3-[(fenilsulfonil)metil]quinoxalin-2(1*H*)-ona
 1-etil-3-[(fenilsulfonil)metil]quinoxalin-2(1*H*)-ona
 3-[[4-(4-clorobenzil)sulfonil]metil]-1-etilquinoxalin-2(1*H*)-ona
 3-[(benzilsulfonil)metil]-1-etilquinoxalin-2(1*H*)-ona

[0045] assim como suas formas racêmicas, tautômeros, enantiômeros, diastereômeros, epímeros e polimorfos, e misturas dos mesmos, e os sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

[0046] Mais preferivelmente, os compostos de fórmula (I) de acordo com a invenção podem ser escolhidos de:

1-Butil-3-etil-quinoxalin-2(1*H*)-ona
 1-Ciclopropil-3-fenilquinoxalin-2(1*H*)-ona
 1-Etil-3-(4-flúor-2-metilfenil)quinoxalin-2(1*H*)-ona
 1-Etil-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2(1*H*)-ona
 1-Etil-3-(4-metilfenil)quinoxalin-2(1*H*)-ona
 1-Etil-3-(4-trifluorometilfenil)quinoxalin-2(1*H*)-ona
 3-(4-Clorofenil)-1-(2,2-difluoretil)quinoxalin-2(1*H*)-ona
 3-(4-Clorofenil)-1-etil-quinoxalin-2(1*H*)-ona
 1-etil-3-(4-cloro-2-metilfenil)quinoxalin-2(1*H*)-ona

[0047] assim como suas formas racêmicas, tautômeros, enantiômeros, diastereômeros, epímeros e polimorfos, e misturas dos mesmos, e os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

[0048] A invenção também se refere às formas racêmicas, formas tautoméricas, enantiômeros, diastereoisômeros, epímeros e sais orgânicos ou minerais dos compostos de fórmula geral (I), assim como as suas formas cristalinas, incluindo suas formas polimórficas e as formas polimórficas dos compostos de fórmula (I).

[0049] A presente invenção refere-se não apenas às misturas racêmicas desses compostos, mas também aos estereoisômeros e/ou diastereoisômeros individuais dos mesmos, assim como às misturas destes em todas as proporções.

[0050] Os compostos da invenção de fórmula (I), definidos acima, contendo uma função suficientemente ácida ou uma função suficientemente básica, ou ambas, podem incluir os sais farmacologicamente aceitáveis correspondentes de um ácido orgânico ou mineral, ou de uma base orgânica ou mineral.

[0051] A expressão "sais farmacologicamente aceitáveis" refere-se aos sais de adição de ácido mineral e orgânico relativamente atóxicos, e aos sais de adição de base, dos compostos da presente invenção. Estes sais podem ser preparados *in situ* durante as etapas finais de isolamento e purificação dos compostos.

[0052] Em particular, os sais de adição de ácido podem ser preparados reagindo-se separadamente o composto purificado em sua forma purificada com um ácido orgânico ou mineral e isolando-se o sal assim formado. Os sais resultantes são, por exemplo, cloridratos, bromidratos, sulfatos, hidrogenossulfatos, di-hidrogenofosfatos, citratos, maleatos, fumaratos, trifluoracetatos, 2-naftalenossulfonatos, paratoluenossulfonatos.

[0053] A invenção também se refere a sais farmacologicamente aceitáveis com bases orgânicas ou inorgânicas. Em particular, os sais

de adição de base podem ser preparados reagindo-se separadamente o composto purificado em sua forma purificada com uma base orgânica ou inorgânica e isolando-se o sal assim formado. Os sais resultantes são, por exemplo, sais metálicos, particularmente sais de metais de álcali, sais de metais alcalinoterrosos e sais de metais de transição (tais como sódio, potássio, cálcio, magnésio, alumínio), ou sais obtidos com bases, tais como amônia ou aminas secundárias ou terciárias (tais como dietilamina, trietilamina, piperidina, piperazina, morfolina), ou com aminoácidos básicos, ou com osaminas (tais como meglumina), ou com aminoalcoóis (tais como 3-aminobutanol e 2-aminoetanol).

[0054] A invenção também se refere aos sais usados para resolução quiral dos racematos.

[0055] Como exemplos, os seguintes ácidos quirais podem ser usados: ácido (+)-D-di-O-benzoiltartárico, ácido (-)-L-di-O-benzoiltartárico, ácido (-)-L-di-O,O'-p-toluil-L-tartárico, ácido (+)-D-di-O,O'-p-toluil-L-tartárico, ácido (R)-(+)-málico, ácido (S)-(-)-málico, ácido (+)-canfórico, (-)-canfórico, ácido R-(-)1,1'-binafalen-2,2'-di-il hidrogenofosfônico, 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 misturas dos mesmos.

[0056] 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-metilfedrina, (+)-(2S,3R)-4-dimetilamino-3-metil-1,2-difenil-2-butanol, (S)-fenilglicinol, (S)- α -metilbenzilamina ou qualquer misturas das mesmas.

[0057] Também estão incluídas no escopo da presente invenção profármacos dos compostos de fórmula (I).

[0058] O termo "profármaco" conforme usado neste relatório refere-se a qualquer composto que quando administrado a um sistema

biológico gera a substância "medicamentosa" (um composto biologicamente ativo) como resultado de reações químicas espontâneas, reações químicas catalisadas com enzimas, e/ou reações químicas metabólicas.

[0059] De acordo com a presente invenção e conforme usado neste relatório, os termos a seguir são definidos com os seguintes significados, a menos que explicitamente especificado em contrário.

[0060] O termo "arila" refere-se a grupos aromáticos que têm 5-14 átomos no anel e pelo menos um anel tendo um sistema de elétrons pi (π) conjugado e inclui grupos biarila, todos eles podendo ser opcionalmente substituídos. Grupos arila adequados incluem fenila, naftila, bifenila, antrila, fenantrila, indenila, e outros.

[0061] O termo "heteroarila" refere-se a heterociclos aromáticos de 5-14 átomos no anel contendo 1 a 4 heteroátomos, como átomos de anel no anel aromático e o restante dos átomos de anel sendo átomos de carbono. Heteroátomos adequados incluem O, S, N. Grupos heteroarila adequados incluem furanila, benzofuranila, tienila, piridila, piridil-N-óxido, pirimidinila, pirazinila, oxazolila, tiazolila, isoxazolila, quinolinila, triazolila, piridazinila, pirrolila, imidazolila, indazolila, isotiazolila, indolila, oxadiazolila, e outros.

[0062] O termo "cicloalquila" significa anéis carbocíclicos saturados, opcionalmente substituído, e inclui compostos monocíclicos, bicíclicos e tricíclicos com 3 a 10 átomos de carbono. Grupos cicloalquila adequados são: ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila, ciclo-octila, ciclodecila, adamantila, e outros.

[0063] O termo "heterocicloalquila" refere-se a radicais monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos opcionalmente substituídos, compreendendo um ou mais heteroátomos, de preferência escolhidos entre O, S, e N, opcionalmente no estado oxidado (para S e N), e opcionalmente uma ou mais ligações duplas. Pelo menos um dos anéis de preferência compreendendo de 1 a 4 heteroátomos endocíclicos, mais

preferivelmente de 1 a 3 heteroátomos. Ainda mais preferivelmente, o radical heterocicloalquila (ou simplesmente "heterocíclico") compreende um ou mais anéis, cada um tendo de 5 a 8 nós. Exemplos de radicais heterocíclicos são: morfolinila, piperidinila, piperazinila, tiazolidinila, oxazolidinila, tetra-hidrotienila, di-hidrofuranila, tetra-hidrofuranila, pirazolidinila, 1,3-dioxolanila, pirrolidinila, piranila, di-hidropiranila, isoxazolidinila, imidazolila, imidazolidinila, e outros.

[0064] O termo "alquila" refere-se a grupos alifáticos saturados, incluindo grupos de cadeia reta e de cadeia ramificada. Grupos alquila adequados, tendo 1 a 20 átomos de carbono, incluem grupos metila, etila, propila, isopropila, butila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, octila, decanoíla, dodecanoíla, hexadecila, octadecila, e outros.

[0065] O termo "alquenila" refere-se a grupos insaturados compreendendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono, e inclui grupos de cadeia reta, de cadeia ramificada e cíclica. Grupos alquenila adequados, tendo 2 a 20 átomos de carbono, incluem etenila, 2-propenila, 2-butenila, 3-butenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 4-pentenila, e outros.

[0066] O termo "alquinila" refere-se a grupos insaturados compreendendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono, e inclui grupos de cadeia reta, de cadeia ramificada e cíclica; e opcionalmente inclui pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Grupos alquinila adequados, tendo 2 a 20 átomos de carbono, incluem etinila, 2-propinila, 2-butinila, 3-butinila, 2-pentinila, 3-pentinila, 4-pentinila, e outros.

[0067] O termo "arilalquila" refere-se a um grupo alquila, de preferência um grupo alquila tendo 1 a 20 átomos de carbono, substituído com um grupo arila. Grupos arilalquila adequados incluem benzila, picolila, e outros.

[0068] O termo "alcóxi" refere-se ao grupo alq-O- onde "alk" é um grupo alquila.

- [0069] O termo "arilóxi" refere-se ao grupo aril-O-.
- [0070] O termo "ariloxialquila" refere-se a um grupo alquila substituído com um grupo arilóxi.
- [0071] O termo "arilalquioxialquila" refere-se a um grupo alquila substituído com um grupo arilalquilóxi.
- [0072] O termo "arilalcóxi" refere-se ao grupo aril-Alq-O-, em que "Alk" é um grupo alquila.
- [0073] O termo "alquiltioalquila" refere-se a um grupo alquila substituído com um alquiltio.
- [0074] O termo "ariltioalquila" refere-se a um grupo alquila substituído com um grupo ariltio.
- [0075] O termo "alquilsulfinila" refere-se a um grupo alquila-SO-.
- [0076] O termo "alquilsulfonila" refere-se a um grupo alquila-SO₂-.
- [0077] O termo "arilsulfinilalquila" refere-se a um grupo alquila substituído com um grupo arilsulfinila (aril-SO-).
- [0078] O termo "arilalquilsulfinilalquila" refere-se a um grupo alquila substituído com um grupo arilalquilsulfinila.
- [0079] O termo "arilsulfonilalquila" refere-se a um grupo alquila substituído com um grupo arilsulfonila (aril-SO₂-).
- [0080] O termo "arilalquilsulfonilalquila" refere-se a um grupo alquila substituído com um grupo arilalquilsulfonila.
- [0081] O termo "arilalquiltioalquila" refere-se a um grupo alquila substituído com um arilalquiltio.
- [0082] O termo "heteroarilalquila" refere-se a um grupo alquila substituído com um grupo heteroarila.
- [0083] O termo "heteroariloxialquila" refere-se a um grupo alquila substituído com um grupo heteroarilóxi.
- [0084] O termo "heteroarilalcoxialquila" refere-se a um grupo alquila substituído com um grupo heteroarilalcóxi.
- [0085] O termo "heteroariltioalquila" refere-se a um grupo alquila substituído com um grupo heteroariltio.

- [0086] O termo "heteroarilsulfinilalquila" refere-se a um grupo alquila substituído com um grupo heteroarilsulfinila.
- [0087] O termo "heteroarilsulfonilalquila" refere-se a um grupo alquila substituído com um grupo heteroarilsulfonila.
- [0088] O termo "heteroarilalquiltioalquila" refere-se a um grupo alquila substituído com um grupo heteroarilalquiltio.
- [0089] O termo "heteroarilalquilsulfinilalquila" refere-se a um grupo alquila substituído com um grupo heteroarilalquilsulfinila.
- [0090] O termo "heteroarilalquilsulfonilalquila" refere-se a um grupo alquila substituído com um grupo heteroarilalquilsulfonila.
- [0091] O termo "heterocicloalquialquila" refere-se a um grupo alquila substituído com um grupo heterocicloalquila.
- [0092] O termo "heterocicloalquiloalquila" refere-se a um grupo alquila substituído com um grupo heterocicloalquilóxi.
- [0093] O termo "heterocicloalquialcoialquila" refere-se a um grupo alquila substituído com um grupo heterocicloalquialcóxi.
- [0094] O termo "heterocicloalquiltioalquila" refere-se a um grupo alquila substituído com um grupo heterocicloalquiltio.
- [0095] O termo "heterocicloalquilsulfinilalquila" refere-se a um grupo alquila substituído com um grupo heterocicloalquilsulfinila.
- [0096] O termo "heterocicloalquilsulfonilalquila" refere-se a um grupo alquila substituído com um grupo heterocicloalquilsulfonila.
- [0097] O termo "heterocicloalquialquiltioalquila" refere-se a um grupo alquila substituído com um grupo heterocicloalquialquiltio.
- [0098] O termo "heterocicloalquialquilsulfinilalquila" refere-se a um grupo alquila substituído com um grupo heterocicloalquialquilsulfinila.
- [0099] O termo "heterocicloalquialquilsulfonilalquila" refere-se a um grupo alquila substituído com um grupo heterocicloalquialquilsulfonila.
- [00100] O termo "alquiloalquila" refere-se a um grupo alquila substituído com um grupo alquilóxi.

[00101] O termo "cicloalquilalquila" refere-se a um grupo alquila substituído com um grupo cicloalquila.

[00102] O termo "inferior" neste relatório usado associado a radicais ou compostos orgânicos, respectivamente, define que eles possuem até e inclusive 10, de preferência até e inclusive 6, e vantajosamente 1 a 4 átomos de carbono. Tais grupos podem ser de cadeia reta, ramificada ou cíclica.

[00103] O termo "alquiltio" refere-se ao grupo alquila-S-, onde "alk" é um grupo alquila.

[00104] O termo "halogênio" refere-se a um átomo de flúor, bromo ou cloro.

[00105] O termo "amidino" refere-se a -C(NR7)-NR7R8 onde R7R8 são como definidos acima, todos, exceto o hidrogênio, sendo opcionalmente substituídos.

[00106] Os compostos da invenção de acordo com a fórmula (I) apresentam uma atividade hipoglicêmica, e são úteis no tratamento de patologias associadas à síndrome de resistência à insulina.

[00107] A resistência à insulina caracteriza-se por uma redução na ação da insulina (conforme "Presse Medicale", (1997), 26(14), 671-677) e está envolvida em muitas condições patológicas, tais como diabetes e mais particularmente diabetes não dependente de insulina (diabetes tipo II ou NIDDM), dislipidemia, obesidade, hipertensão arterial, e também certas complicações cardíacas, microvasculares e macrovasculares, por exemplo aterosclerose, retinopatia e neuropatia. Neste aspecto, citamos, por exemplo, *Diabetes*, 37, (1988), 1595-1607; *Journal of Diabetes and its complications*, 12, (1998), 110-119; *Horm. Res.*, 38, (1992), 28-32.

[00108] A invenção também se refere a composições farmacêuticas contendo como ingrediente ativo pelo menos um composto de fórmula (I), definido acima, e/ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em combinação com um ou vários veículos, adjuvantes, diluentes

ou excipientes farmacologicamente aceitáveis. O versado na técnica conhece toda uma gama desses compostos veículos, adjuvantes, diluentes ou excipientes adequados para formular uma composição farmacêutica.

[00109] As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas por diversas vias que incluem oral, parenteral, intravenosa, intramuscular, retal, permucosa ou percutânea.

[00110] Elas são assim apresentadas na forma de soluções ou suspensões injetáveis ou frascos com múltiplas doses, na forma de comprimidos simples ou revestidos, comprimidos revestidos com açúcar, cápsulas do tipo wafer, cápsulas gelatinosas, pílulas, sachês, pós, supositórios ou cápsulas retais, soluções ou suspensões, para uso percutâneo em um solvente polar, ou para uso permucoso.

[00111] Os excipientes que são adequados para tais administrações são excipientes farmacologicamente aceitáveis, tais como celulose ou derivados de celulose microcristalina, carbonatos de metais alcalinoterosos, fosfato de magnésio, amidos, amidos modificados, lactose, e outros, para formas sólidas.

[00112] Para uso retal, manteiga de cacau ou estearatos de polietileno glicol são os excipientes preferidos.

[00113] Para uso parenteral, água, soluções aquosas, solução salina fisiológica e soluções isotônicas são os veículos mais apropriadamente usados.

[00114] Por exemplo, no caso de administração oral, por exemplo na forma de grânulos, comprimidos ou comprimidos revestidos, pílulas, cápsulas, cápsulas gelatinosas, géis, cachets ou pós, uma posologia adequada dos compostos varia entre cerca de 0,1 mg/kg e cerca de 100 mg/kg, de preferência entre cerca de 0,5 mg/kg e cerca de 50 mg/kg, mais preferivelmente entre cerca de 1 mg/kg e cerca de 10 mg/kg e ainda mais preferivelmente entre cerca de 2 mg/kg e cerca de 5 mg/kg de peso corporal por dia.

[00115] Se for considerado pesos corporais de 10 kg e 100 kg, para ilustrar a faixa de dosagem oral diária que pode ser usada e como descrito acima, as dosagens adequadas dos compostos de fórmula (I) vão variar entre cerca de 1-10 mg/por dia e 1000-10000 mg/por dia, de preferência entre cerca de 5-50 mg/por dia e 500-5000 mg/por dia, mais preferivelmente entre 10-100 mg e 100-1000 mg/por dia e ainda mais preferivelmente entre 20-200 mg e 50-500 mg/por dia.

[00116] Ficará entendido, no entanto, que o nível específico de dose para qualquer paciente particular vai depender de uma variedade de fatores que incluem a atividade do composto específico empregado; a idade, o peso, o estado geral de saúde, o sexo e a dieta do indivíduo sendo tratado; o tempo e a via de administração; a taxa de excreção; outros fármacos que foram anteriormente administrados; e a severidade da doença particular em tratamento, como sabem os versado na técnica.

[00117] Como observado acima, as formulações da presente invenção adequadas para administração oral podem ser apresentadas como unidades distintas, tais como cápsulas, cachets ou comprimidos, cada uma delas contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo; como um pó ou como grânulos; como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou não aquoso; ou como uma emulsão líquida de óleo em água ou uma emulsão líquida de água em óleo. O ingrediente ativo também pode ser administrado como um bolo, eletuário ou pasta.

[00118] No diabetes não dependente de insulina, para o homem, a hiperglicemia é resultado de dois defeitos principais: uma alteração na secreção de insulina e uma redução na eficácia da insulina no nível de três sítios, a saber, o fígado, os músculos e o tecido adiposo.

[00119] A presente invenção também se refere a compostos de fórmula geral (I) assim como suas formas racêmicas, tautômeros, enantiômeros, diastereômeros, epímeros e polimorfos, e misturas dos

mesmos, e aos sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, para a preparação de um medicamento para a prevenção e/ou o tratamento de patologias associadas à hiperglicemia; para a preparação de um medicamento que induz secreção de insulina em resposta à concentração de glicose, de preferência para o tratamento de diabetes, mais preferivelmente para a prevenção e/ou o tratamento de diabetes tipo II e patologias associadas a distúrbios metabólicos, hipercolesteremia, hiperlipidemia, que são aumentados por hiperinsulinemia e hiperglicemia; para o tratamento de doenças escolhidas de complicações microvasculares e macrovasculares relacionadas ao diabetes, tais como hipertensão arterial, processos inflamatórios, microangiopatia, macroangiopatia, retinopatia e neuropatia; para reduzir a hiperglicemia, para o tratamento de dislipidemia e obesidade; ou doenças tais como doenças cardiovasculares, compreendendo aterosclerose, isquemia do miocárdio.

[00120] A presente invenção também se refere ao uso de pelo menos um composto de fórmula geral (I), assim como de suas formas racêmicas, tautômeros, enantiômeros, diastereômeros, epímeros e polimorfos, e misturas dos mesmos, e de sais farmacologicamente aceitáveis, e profármacos do mesmo, para a prevenção e/ou o tratamento de patologias associadas à hiperglicemia, de preferência para o tratamento de diabetes, mais preferivelmente para a prevenção e/ou o tratamento de diabetes tipo II e patologias associadas a distúrbios metabólicos, hipercolesteremia, hiperlipidemia, que são aumentados por hiperinsulinemia e hiperglicemia; para o tratamento de doenças escolhidas de complicações microvasculares e macrovasculares relacionadas ao diabetes, tais como hipertensão arterial, processos inflamatórios, microangiopatia, macroangiopatia, retinopatia e neuropatia; para reduzir a hiperglicemia, para o tratamento de dislipidemia e obesidade; ou doenças tais como doenças cardiovasculares, compreendendo aterosclerose, isquemia do miocárdio.

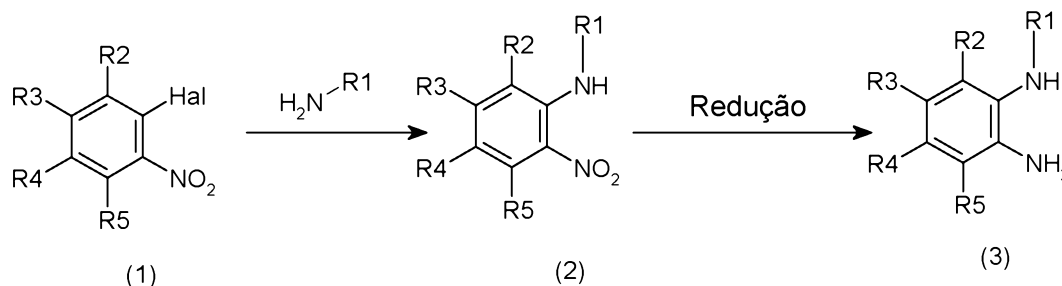
[00121] A presente invenção também se refere a um processo de produção dos compostos de fórmula (I), definidos acima, de acordo com os métodos representativos mostrados a seguir no Esquema 1 (Preparação dos diaminofenila derivados intermediários); no Esquema 2 (Método A) ou no Esquema 3 (Método B), nos quais R1, R2, R3, R4, R5 e R6 são como definidos acima na fórmula (I) e Hal é um átomo de halogênio, de preferência Cl, Br.

[00122] Os esquemas a seguir são dados a título representativo, e têm apenas a finalidade de facilitar a representação. Não é preciso dizer que, dependendo da natureza dos compostos de fórmula (I) a serem obtidos, as metodologias apresentadas podem ser adaptadas pelo versado na técnica selecionando os materiais de partida apropriados, nos quais a natureza dos substituintes R1, R6 pode ser modificada, especialmente em função da natureza e do comprimento da cadeia desejada.

[00123] Os compostos úteis de acordo com a invenção podem ser preparados, a menos que especificamente mencionado, por aplicação ou adaptação de métodos conhecidos, com o que queremos dizer métodos até hoje usados ou descritos na literatura, patentes ou pedidos de patente, no Chemical Abstracts e na Internet.

Preparação dos diaminofenila derivados intermediários:

Esquema 1:



em que:

[00124] Hal é um átomo de halogênio, de preferência Cl, Br;

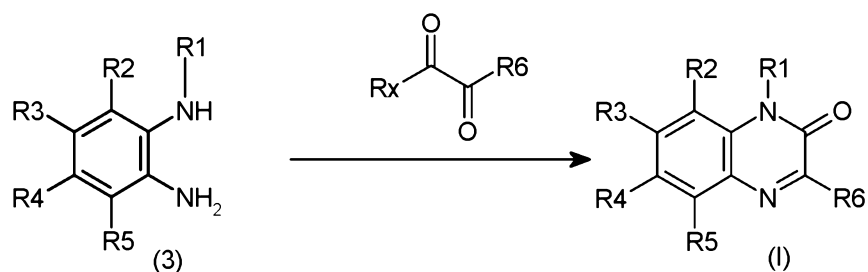
[00125] R1, R2, R3, R4 e R5 são como definidos acima na formula

(I).

[00126] Fenil nitro amino derivados (2) são preparados por reação de um halo-nitrofenila derivado (1) com uma amina, na presença de pelo menos um equivalente de uma base, tal como carbonato de sódio ou potássio, carbonato de césio, ou na presença de pelo menos dois equivalentes da amina considerada, em um solvente inerte, tal como tetra-hidrofurano, acetonitrila ou tolueno, a uma temperatura entre 20°C e o refluxo por 1 a 24 horas. Os diamino fenila derivados (3) podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (2) por redução do nitro na amina primária aromática correspondente. Os métodos preferidos utilizam metal, tal como Zn, Sn ou Fe, em ácidos, tais como HCl aquoso. Outro método preferido utiliza metal no estado de oxidação inferior, tal como cloreto de Sn(II) em HCl. Particularmente preferida é a redução por hidrogenação catalítica, que utiliza catalisadores metálicos de metais tais como Pd, Pt ou Ni, de preferência Pd sobre carvão ou níquel de Raney em solventes, tais como metanol, etanol, tetra-hidrofurano.

Preparação dos derivados de quinoxalinona:

Esquema 2 - Método A



[00127] Este método é particularmente adequado para compostos de fórmula (I), em que:

Rx é Hal, ORe (em que Re é hidrogênio, alquila inferior);

Hal é um átomo de halogênio, de preferência Cl, Br;

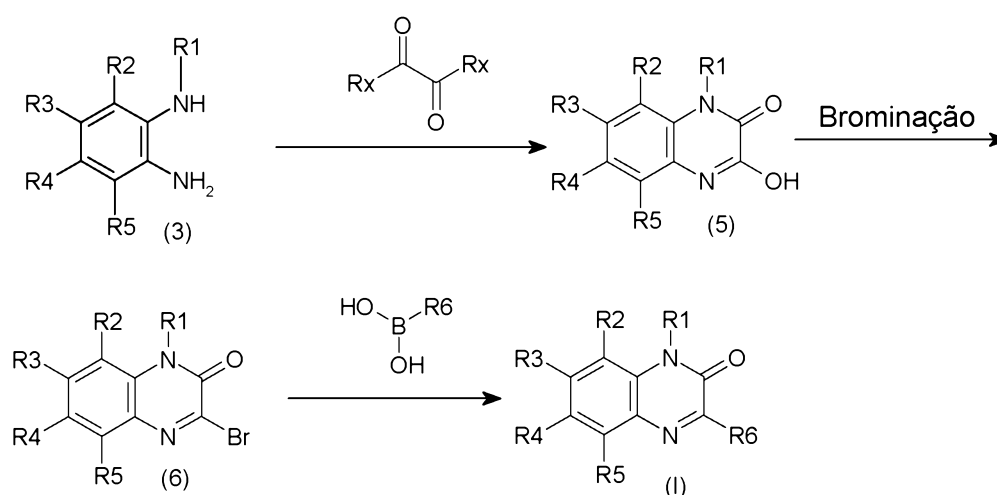
R1 é como definido acima na fórmula (I);

R6 é como definido acima na fórmula (I);

R2, R3, R4 e R5 são como definidos acima in formula (I).

[00128] As quinoxalinonas (I) são preparadas por ciclização de (3) com um derivado de α -ceto ácido em um solvente, tal como, por exemplo, metanol, acetonitrila, dimetilformamida (DMF) ou tolueno, a uma temperatura entre 20°C e o refluxo, mais preferivelmente a temperatura de refluxo, por 1 a 36 horas.

Esquema 3 - Método B



[00129] Este método é particularmente adequado para compostos de fórmula (I), em que:

Rx é Hal, ORe (em que Re é hidrogênio, alquila inferior);

Hal é um átomo de halogênio, de preferência Cl, Br;

R1 é como definido acima na fórmula (I);

R6 é como definido acima na fórmula (I);

R2, R3, R4 e R5 são como definidos acima in formula (I).

[00130] As hidroxiquinoxalinonas (5) são obtidas por ciclização de (3) com, por exemplo, derivados de cloro(oxo)acetato na presença de pelo menos um equivalente de uma base, uma base inorgânica, tal como carbonato de sódio ou potássio, carbonato de césio, ou uma base orgânica, tal como trietilamina ou di-isopropiletilamina, em um solvente inerte, tal como, por exemplo, diclorometano, acetonitrila, DMF, a uma temperatura entre 20°C e o refluxo, por 1 a 24 horas.

[00131] Os bromo derivados (6) são preparados por bromação de (5) usando um agente de bromação, tal como POBr₃, em um solvente inerte, tal como 1,2-dicloroetano, a uma temperatura entre 20°C e o refluxo, mais preferivelmente à temperatura de refluxo por 1 a 24 horas.

[00132] As quinoxalinonas (I) são preparadas por reação dos bromo compostos (6) com derivados de ácido borônico ou seus ésteres, na presença de uma base, tal como carbonato de sódio ou carbonato de potássio, e um catalisador, tal como cloreto de bis(trifenilfosfina) paládio (II), em um solvente inerte, tal como dimetilformamida ou tolueno, a uma temperatura entre 20°C e o refluxo, mais preferivelmente à temperatura de refluxo, por 1 a 24 horas.

[00133] Os exemplos a seguir ilustram a invenção sem, contudo, limitá-la. Os materiais de partida usados são produtos conhecidos ou produtos preparados de acordo com procedimentos conhecidos. As percentagens estão expressas em peso, a menos que de outra forma mencionado.

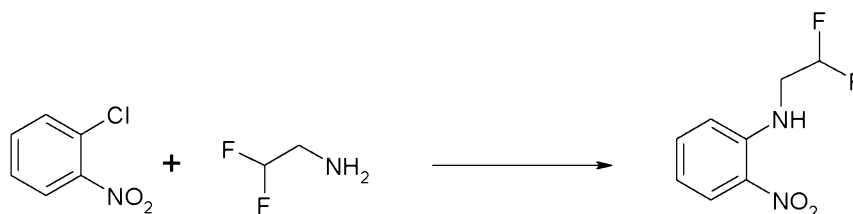
[00134] Os compostos foram caracterizados especialmente via as técnicas de análise a seguir.

[00135] Os espectros de RMN foram obtidos usando um espectrômetro de RMN Bruker Avance DPX 300 MHz.

[00136] As massas foram determinadas por HPLC acoplada a um detector de massas Agilent Série 1100. Os pontos de fusão (p.f.) foram medidos em um bloco da Stuart Scientific.

Exemplos:

Exemplo 1: *N*-(2,2-difluoretil)-2-nitroanilina



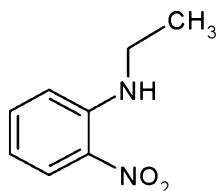
[00137] 2 ml (19 mM) de 2-Cloronitrobenzeno e 2,7 ml (36 mM) de

2,2-difluoretil amina em 2 ml de acetonitrila foram refluxados com agitação por 24 horas. Água foi adicionada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e seco em sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido a vácuo para dar 3,65 g de *N*-(2,2-difluoretil)-2-nitroanilina como um sólido laranja. Rendimento: 95%.

RMN ¹H (300 MHz/DMSO-d6) δ (ppm): 3,96(m,2H), 6,30(tt,1H), 6,82(t,1H), 7,29(d,1H), 7,62(t,1H), 8,13(d,1H), 8,27(t,1H)

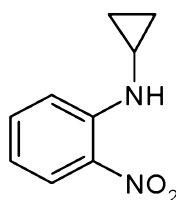
[00138] Os compostos a seguir foram obtidos usando o mesmo procedimento que aquele do Exemplo 1.

Exemplo 1-2: *N*-etil-2-nitroanilina



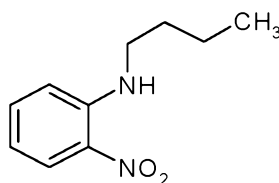
$C_8H_{10}N_2O_2 = 166,18$ Espectrometria de massas $M+1 = 167,1$

Exemplo 1-3: *N*-ciclopropil-2-nitroanilina



$C_9H_{10}N_2O_2 = 178,19$ Espectrometria de massas $M+1 = 179,0$

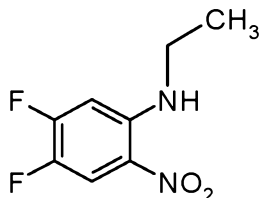
Exemplo 1,4: *N*-butil-2-nitroanilina



RMN ¹H (300 MHz/DMSO-d6) δ (ppm): 0,94(t,3H),

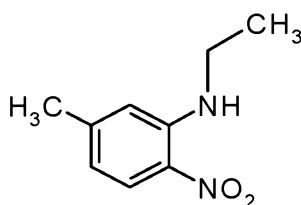
1,41(m,2H), 1,63(m,2H), 3,35 (m,2H), 6,69(t,1H), 7,08(d,1H),
7,55(t,1H), 8,06(d,1H), 8,13(m,1H)

Exemplo 1,5: *N*-etil-4,5-difluór-2-nitroanilina



RMN ¹H (300 MHz/CDCl₃) δ (ppm): 1,31(t,3H), 3,23(m,2H),
6,54(m,1H), 7,94(m,2H)

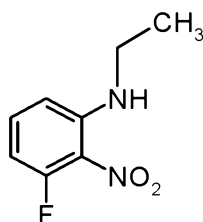
Exemplo 1,6: *N*-etil-5-metil-2-nitroanilina



$C_9H_{12}N_2O_2 = 180,20$ Espectrometria de massas $M+1 =$
181,1

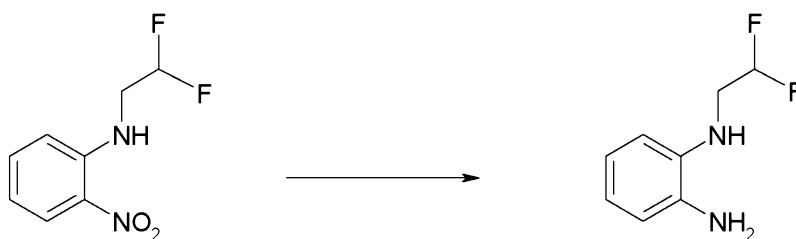
p.f.: 45°C

Exemplo 1,7: *N*-etil-3-fluór-2-nitroanilina



RMN ¹H (300 MHz/DMSO-d₆) δ (ppm): 1,19(t,3H),
3,29(q,2H), 6,56(m,1H), 6,78(d,1H), 7,19(m,1H), 7,43(m,1H)

Exemplo 2: *N*-(2,2-difluoretil)benzeno-1,2-diamina

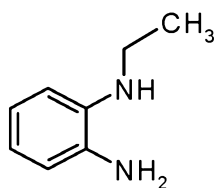


[00139] A uma solução de 3,6 g (18 mM) de *N*-(2,2-difluoretil)-2-nitroanilina em 25 ml de metanol, foram adicionados 470 mg de paládio sobre carvão a 5%. A mistura reacional foi agitada por 3 horas à temperatura ambiente em uma atmosfera de hidrogênio, à pressão ambiente e temperatura ambiente. O catalisador foi filtrado em Celite e o filtrado foi evaporado a vácuo para dar 3 g de *N*-(2,2-difluoretil)benzeno-1,2-diamina como um óleo. Rendimento: 97,5%.

RMN ¹H (300 MHz/DMSO-d6) δ (ppm): 3,48(m,2H), 4,56(s,2H), 4,80(t,1H), 6,15(tt,1H), 6,56(m,4H)

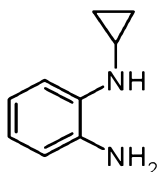
[00140] Os compostos a seguir foram obtidos usando o mesmo procedimento que aquele do Exemplo 2.

Exemplo 2-2: *N*-etilbenzeno-1,2-diamina



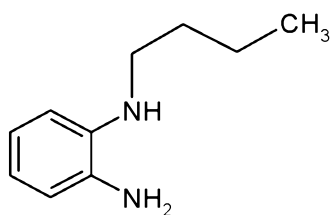
$C_8H_{12}N_2 = 136,19$ Espectrometria de massas $M+1 = 137,2$

Exemplo 2-3: *N*-ciclopropilbenzeno-1,2-diamina



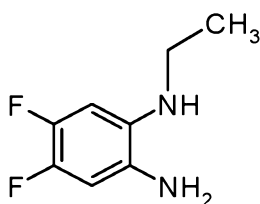
RMN ¹H (300 MHz/DMSO-d6) δ (ppm): 0,27(m,2H), 0,59(m,2H), 2,21(m,1H), 4,33(s,2H), 4,88(s,1H), 6,39(m,3H), 6,68(d,1H)

Exemplo 2-4: *N*-butilbenzeno-1,2-diamina



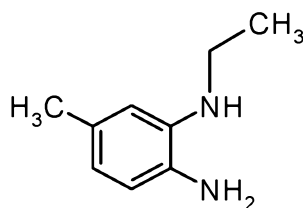
RMN ^1H (300 MHz/DMSO-d6) δ (ppm): 0,94(t,3H), 1,44(m,2H), 1,60(m,2H), 3,02 (m,2H), 4,31(m,1H), 4,49(s,2H), 6,43(m,2H), 6,53(m,2H)

Exemplo 2-5: *N*-etil-4,5-difluorbenzeno-1,2-diamina



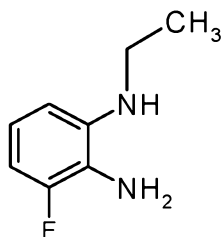
RMN ^1H (300 MHz/ CDCl_3) δ (ppm): 1,22(t,3H), 2,98(q,2H), 3,13(m,2H) 6,37(m,1H), 6,49(m,1H), 7,19(s,1H)

Exemplo 2-6: *N*²-etil-4-metilbenzeno-1,2-diamina



$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2 = 150,22$ Espectrometria de massas $\text{M}+1 = 151,1$

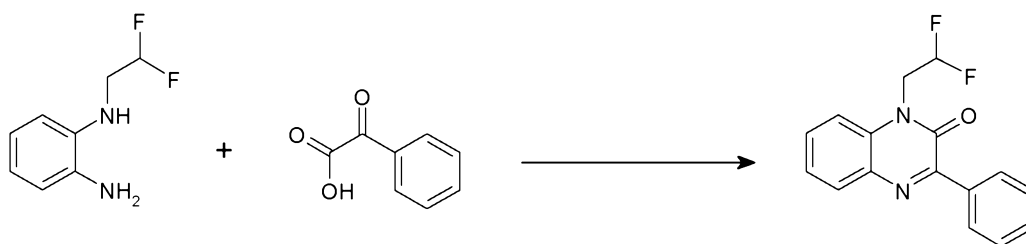
Exemplo 2-7: *N*¹-etil-3-fluorbenzeno-1,2-diamina



RMN ^1H (300 MHz/DMSO-d6) δ (ppm): 1,22(t,3H), 3,07(m,2H), 4,45(s,2H), 4,72(m,1H), 6,28(1H), 6,50(m,2H)

Método A

Exemplo 3: 1-(2,2-difluoretil)-3-fenil-quinoxalin-2(1*H*)-ona



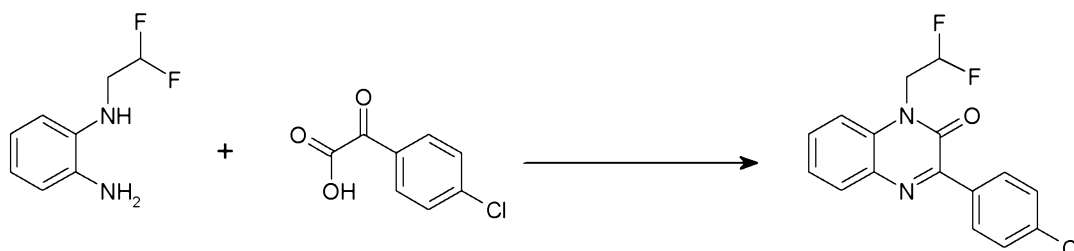
[00141] A uma solução de 400 mg (2,32 mM) de *N*-(2,2-difluoretil)benzeno-1,2-diamina em 7 ml de metanol foram adicionados 349 mg (2,32 mM) de ácido 2-Oxo-2-fenilacético. A mistura foi refluxada por 3 horas e o solvente foi então removido a vácuo. O resíduo foi ainda purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel usando diclorometano /ciclo-hexano como eluente, para dar 231,8 mg de 1-(2,2-difluoretil)-3-fenil-quinoxalin-2(1*H*)-ona como um sólido bege pálido. Rendimento: 35%.

RMN ¹H (300 MHz/DMSO-d6) δ (ppm): 4,87(td,2H), 6,44(tt,1H), 7,46(m,1H) 7,55(m,3H), 7,68(t,1H), 7,76(d,1H), 7,92(d,1H), 8,25(m,2H)

p.f.: 85-88°C

$C_{16}H_{12}F_2N_2O = 286,28$ Espectrometria de massas $M+1 = 287,1$

Exemplo 3-2: 3-(4-clorofenil)-1-(2,2-difluoretil)quinoxalin-2(1*H*)-ona



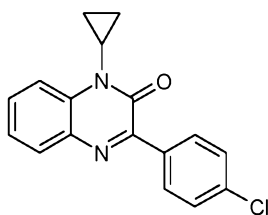
[00142] A uma solução de 400 mg (2,32 mM) de *N*-(2,2-difluoretil)benzeno-1,2-diamina em 7 ml de metanol foram adicionados 428 mg (2,32 mM) de ácido 4-cloro- α -oxo-benzoacético. A mistura foi refluxada por 3 horas. Um sólido foi filtrado, lavado e seco a vácuo para dar 236 mg de 3-(4-clorofenil)-1-(2,2-difluoretil) quinoxalin-2(1*H*)-ona. Rendimento: 32%.

RMN ^1H (300 MHz/DMSO-d6) δ (ppm): 4,85(td,2H), 6,43(tt,1H), 7,46(t,1H), 7,59(d,2H), 7,70(t,1H), 7,77(d,1H), 7,92(d,1H), 8,31(d,2H)

p.f.: 133-136°C

[00143] Os compostos a seguir foram obtidos usando-se o mesmo procedimento ou um procedimento similar àquele usado no Exemplo 3 ou 3-2.

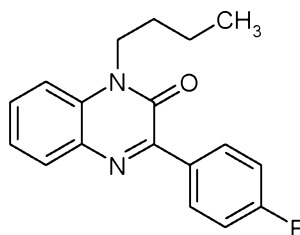
Exemplo 3-3: 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-quinoxalin-2(1H)-ona



RMN ^1H (300 MHz/DMSO-d6) δ (ppm): 0,91(m,3H), 1,35(m,2H), 3,09(m,1H), 7,41(t,1H), 7,57(d,2H), 7,67(t,1H), 7,87(m,2H), 8,27(d,2H)

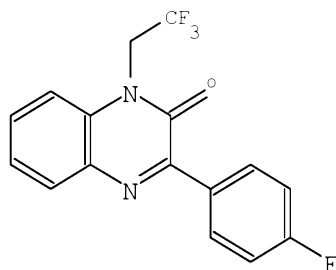
p.f.: 102-105°C

Exemplo 3-4: 1-butil-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2(1H)-ona



RMN ^1H (300 MHz/DMSO-d6) δ (ppm): 0,96(t,3H), 1,46(m,2H), 1,68(m,2H), 4,31(t,2H), 7,34(m,3H), 7,66(m,2H), 7,92(d,1H), 8,39(t,2H)

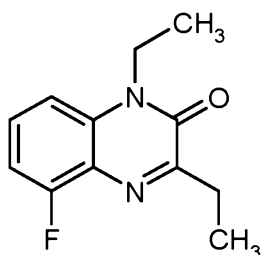
Exemplo 3-5: 3-(4-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoretil)quinoxalin-2(1H)-ona



RMN ^1H (300 MHz/DMSO-d6) δ (ppm): 4,94(q,2H), 7,10(t,2H), 7,29(d,1H), 7,36(t,1h), 7,53(t,1h), 7,88(d,1H), 8,35(m,2H)

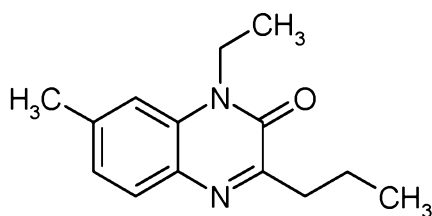
$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{N}_2\text{O} = 322,26$ Espectrometria de massas $\text{M}+1 = 324,0$

Exemplo 3-6: 1,3-dietil-5-flúor-quinoxalin-2(1H)-ona



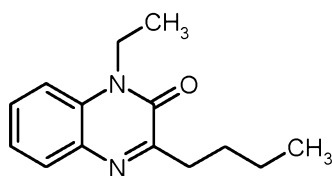
$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O} = 220,24$ Espectrometria de massas $\text{M}+1 = 221,1$

Exemplo 3-7: 1-etil-7-metil-3-propil-quinoxalin-2(1H)-ona



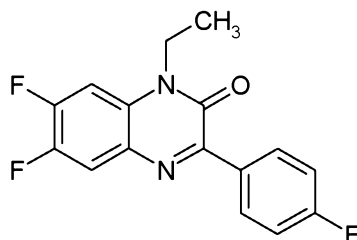
$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} = 230,31$ Espectrometria de massas $\text{M}+1 = 231,0$

Exemplo 3-8: 1-etil-3-butil-quinoxalin-2(1H)-ona



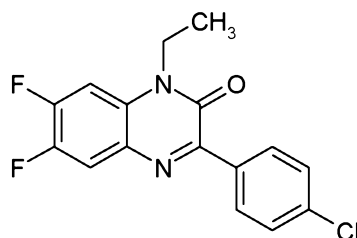
$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} = 230,31$ Espectrometria de massas $\text{M}+1 =$

231,1

Exemplo 3-9: 1-etil-6,7-difluór-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2(1H)-ona

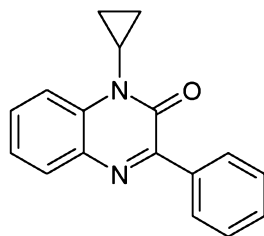
RMN ¹H (300 MHz/CDCl₃) δ (ppm): 1,34(t,3H), 4,23(q,2H),
7,08(m,3H), 7,66(t,1H), 8,34(m,2H)

p.f.: 116-118°C

Exemplo 3-10: 1-etil-6,7-difluór-3-(4-clorofenil)quinoxalin-2(1H)-ona

RMN ¹H (300 MHz/CDCl₃) δ (ppm): 1,34(t,3H,) 4,25(q,2H),
7,04(m,1H), 7,36(d,2H), 7,70(t,1H), 8,27(d,2H)

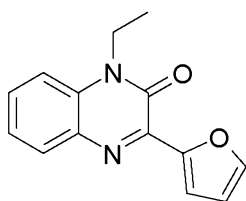
p.f.: 135-137°C

Exemplo 3-11: 1-ciclopropil-3-fenilquinoxalin-2(1H)-ona

RMN ¹H (300 MHz/DMSO-d₆) δ (ppm): 0,97(m,2H),
1,40(m,2H), 3,17(m,1H), 7,45(t,1H), 7,57(m,3H), 7,70(t,1H), 7,92(t,2H),
8,24(m,2H)

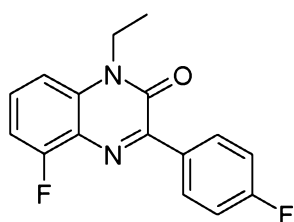
p.f.: 102-105°C

Exemplo 3-12: 1-etil-3-furan-2-il-quinoxalin-2(1H)-ona



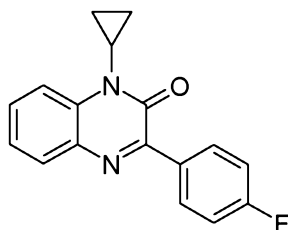
$C_{14}H_{12}N_2O_2 = 240,26$ Espectrometria de massas $M+1 = 241,1$

Exemplo 3-13: 1-etil-5-flúor-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2(1H)-ona



RMN 1H (300 MHz/DMSO-d6) δ (ppm): 1,28(t,3H), 4,31(q,2H), 7,25(t,1H), 7,33(t,2H), 7,48(d,1H), 7,65(m,1H), 8,38(m,2H)

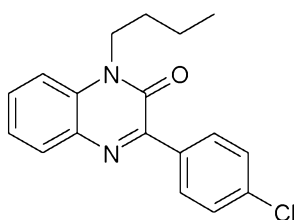
Exemplo 3-14 1-ciclopropil-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2(1H)-ona



$C_{17}H_{13}FN_2O = 280,30$ Espectrometria de massas $M+1 = 281,1$

p.f.: 179-182°C

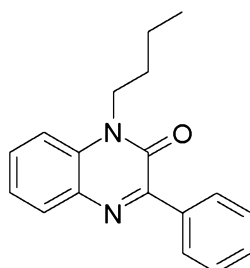
Exemplo 3-15: 1-butil-3-(4-clorofenil)quinoxalin-2(1H)-ona



$C_{18}H_{17}ClN_2O = 312,80$ Espectrometria de massas $M+1 =$

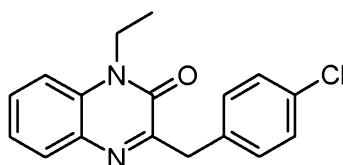
313,0

p.f.: 99-102°C

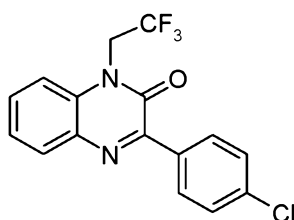
Exemplo 3-16: 1-butil-3-fenil-quinoxalin-2(1*H*)-ona

$C_{18}H_{18}N_2O = 278,35$ Espectrometria de massas $M+1 = 279,0$

p.f.: 40-43°C

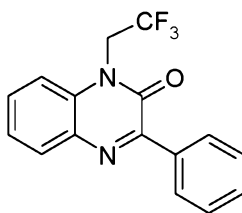
Exemplo 3-17: 3-(4-clorobenzil)-1-etil-quinoxalin-2(1*H*)-ona

$C_{17}H_{15}ClN_2O = 298,77$ Espectrometria de massas $M+1 = 299,1$

Exemplo 3-18: 3-(4-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoretil)quinoxalin-2(1*H*)-ona

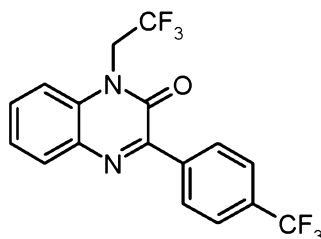
$C_{16}H_{10}ClF_3N_2O = 338,72$ Espectrometria de massas $M+1 = 339,0$

Exemplo 3-19: 3-fenil-1-(2,2,2-trifluoretil)quinoxalin-2(1*H*)-ona



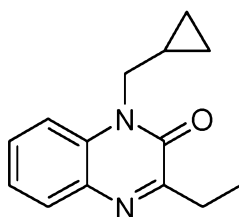
$C_{16}H_{11}F_3N_2O = 304,27$ Espectrometria de massas $M+1 = 305,1$

Exemplo 3-20: 1-(2,2,2-trifluoretil)-3-(4-trifluorometilfenil)quinoxalin-2(1H)-ona



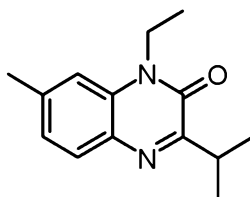
$C_{17}H_{10}F_6N_2O = 372,27$ Espectrometria de massas $M+1 = 373,0$

Exemplo 3-21: 1-ciclopropilmetil-3-etil-quinoxalin-2(1H)-ona

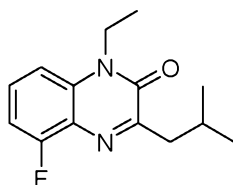


$C_{14}H_{16}N_2O = 228,29$ Espectrometria de massas $M+1 = 229,0$

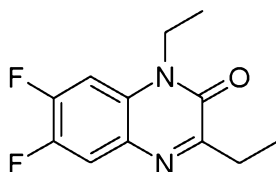
Exemplo 3-22: 1-etil-3-isopropil-7-metil-quinoxalin-2(1H)-ona



$C_{14}H_{18}N_2O = 230,31$ Espectrometria de massas $M+1 = 231,0$

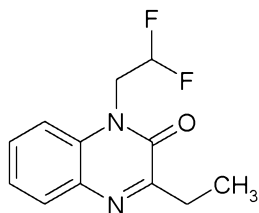
Exemplo 3-23: 1-etil-5-flúor-3-isobutil-quinoxalin-2(1H)-ona

$C_{14}H_{17}FN_2O = 248,30$ Espectrometria de massas $M+1 = 249,1$

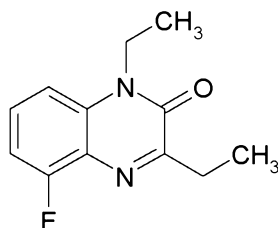
Exemplo 3-24: 1,3-dietil-6,7-difluór-quinoxalin-2(1H)-ona

$C_{12}H_{12}F_2N_2O = 238,23$ Espectrometria de massas $M+1 = 239,1$

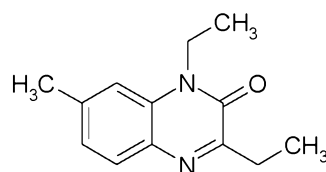
p.f.: 117-119°C

Exemplo 3-25: 1-(2,2-difluoretil)-3-etilquinoxalin-2(1H)-ona

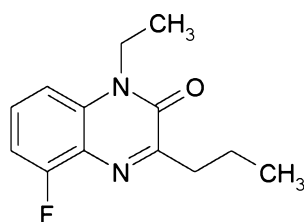
$C_{12}H_{12}F_2N_2O = 238,23$ Espectrometria de massas $M+1 = 239,1$

Exemplo 3-26: 1,3-dietil-5-fluór-quinoxalin-2(1H)-ona

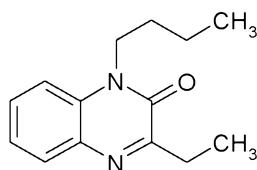
$C_{12}H_{13}FN_2O = 220,24$ Espectrometria de massas $M+1 = 221,1$

Exemplo 3-27: 1,3-dietil-7-metilquinoxalin-2(1H)-ona

$C_{13}H_{16}N_2O = 216,28$ Espectrometria de massas $M+1 = 217,1$

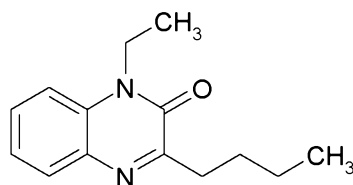
Exemplo 3-28: 1-etil-5-flúor-3-propilquinoxalin-2(1H)-ona

$C_{13}H_{15}FN_2O = 234,27$ Espectrometria de massas $M+1 = 235,1$

Exemplo 3-29: 1-butil-3-etilquinoxalin-2(1H)-ona

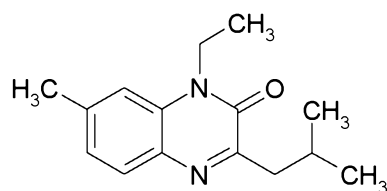
$C_{14}H_{18}N_2O = 230,31$ Espectrometria de massas $M+1 = 231,1$

p.f.: 48-51°C

Exemplo 3-30: 3-butil-1-etilquinoxalin-2(1H)-ona

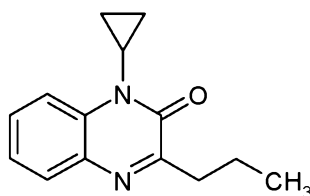
$C_{14}H_{18}N_2O = 230,31$ Espectrometria de massas $M+1 = 231,1$

Exemplo 3-31: 1-etil-3-isobutil-7-metilquinoxalin-2(1H)-ona



$C_{15}H_{20}N_2O = 244,33$ Espectrometria de massas $M+1 = 245,1$

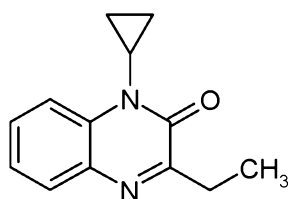
Exemplo 3-32: 1-ciclopropil-3-propilquinoxalin-2(1H)-ona



$C_{14}H_{16}N_2O = 228,29$ Espectrometria de massas $M+1 = 229,1$

p.f.: 72-75°C

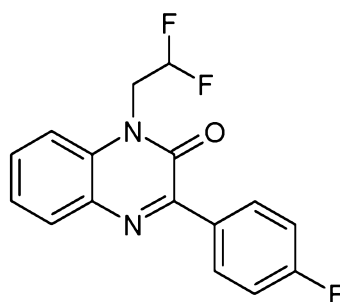
Exemplo 3-33: 1-ciclopropil-3-etilquinoxalin-2(1H)-ona



$C_{13}H_{14}N_2O = 214,26$ Espectrometria de massas $M+1 = 215,1$

p.f.: 77-80°C

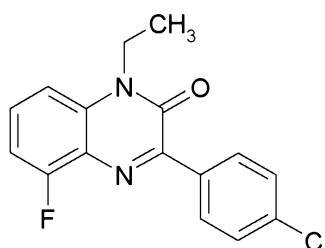
Exemplo 3-34: 1-(2,2-difluoretil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2(1H)-ona



$C_{16}H_{11}F_3N_2O = 304,27$ Espectrometria de massas $M+1 = 305,1$

p.f.: 151-154°C

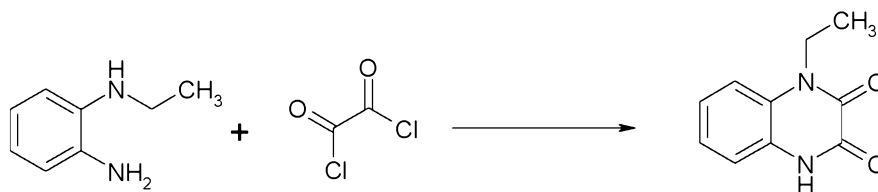
Exemplo 3-35: 3-(4-clorofenil)-1-etil-5-fluorquinoxalin-2(1H)-ona



RMN 1H (300 MHz/DMSO-d6) δ (ppm): 1,29(t,3H), 4,35(s,2H), 7,29(t,1H), 7,48(d,1H), 7,61(s,1H), 7,69(m,1H), 8,33(d,2H)

Método B

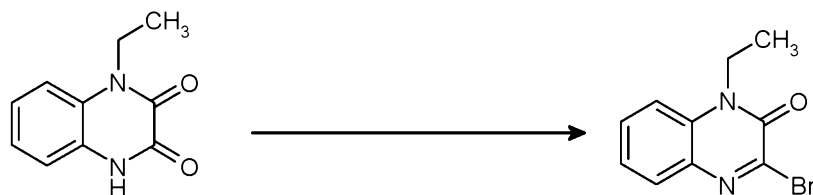
Exemplo 4: 1-etil-1,4-di-hidroquinoxalina-2,3-diona



[00144] A 12 g (88,1 mmols) de N-etilbenzeno-1,2-diamina em 150 ml de metanol foram adicionados em gotas 8,1 g (92,5 mM) de cloreto de oxalila. A mistura exotérmica atingiu 55°C e solidificou. A mistura foi aquecida a 130°C por 2 horas. O sólido roxo formado foi filtrado e lavado com isopropanol para dar 1-etil-1,4-di-hidroquinoxalina-2,3-diona como um sólido (7,2g). Rendimento: 43%.

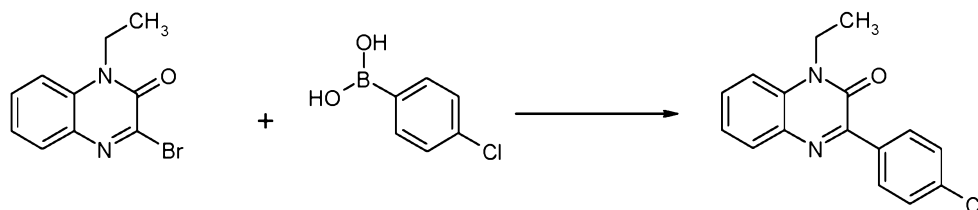
$C_{10}H_{10}N_2O_2 = 190,20$ Espectrometria de massas $M-1 =$

189,1

Exemplo 5: 3-bromo-1-etil-quinoxalin-2(1H)-ona

[00145] A 2 g (10,5 mM) de 1-etil-1,4-di-hidroquinoxalina-2,3-diona em 20 ml de dicloroetano foram adicionados em gotas 3,16 g (11,0 mM) de POBr₃. A mistura reacional foi refluxada com agitação por 2 horas e em seguida tratada com gelo e uma solução aquosa de carbonato de sódio. A mistura foi filtrada e o filtrado foi extraído com diclorometano, seca em sulfato de sódio anidro e concentrada para dar 1,4 g de 3-bromo-1-etil-quinoxalin-2(1H)-ona como um sólido amarelo. Rendimento: 53%.

C₁₀H₉BrN₂O = 253,1 Espectrometria de massas M-1 = 252,9

Exemplo 6: 3-(4-clorofenil)-1-etil-quinoxalin-2(1H)-ona

[00146] A 200 mg (0,79 mM) de 3-bromo-1-etil-quinoxalin-2(1H)-ona e 27,7 mg (0,04 mM) de cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II) em 1 ml de dimetilformamida foram adicionados em uma atmosfera de nitrogênio 185,3 mg (1,185 mM) de ácido 4-clorofenilborônico e 0,8 ml (1,6 mM) de uma solução aquosa de carbonato de sódio 2M. A mistura reacional foi aquecida até 90°C e agitada por 30 minutos em uma atmosfera de nitrogênio. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi separada, seca em sulfato de sódio anidro, e concentrada. O composto foi purificado através de um tampão de sílica eluindo com diclorometano, que deu, depois de evap-

oração, 132 mg de 3-(4-clorofenil)-1-etil-quinoxalina-2(1*H*)-ona como um sólido. Rendimento: 59%.

RMN ¹H (300 MHz/DMSO-d6) δ (ppm): 1,35(t,3H), 4,42(q,2H), 7,49(m,1H), 7,62(d,2H), 7,73(d,2H), 7,99(d,1H), 8,37(d,2H)

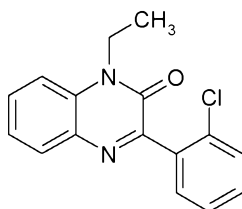
$C_{16}H_{13}ClN_2O = 284,74$ Espectrometria de massas $M+1 = 285,0$

p.f.: 138-140°C

[00147] Este composto também foi preparado usando o método A.

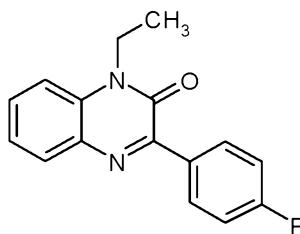
[00148] Os compostos a seguir foram obtidos usando o mesmo procedimento que aquele do Exemplo 6.

Exemplo 6-2: 3-(2-clorofenil)-1-etil-quinoxalin-2(1*H*)-ona



$C_{16}H_{13}ClN_2O = 284,74$ Espectrometria de massas $M+1 = 285,1$

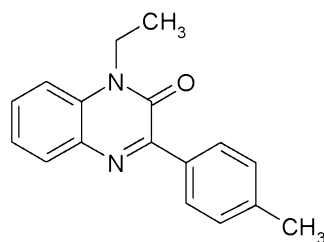
Exemplo 6-3: 1-etil-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2(1*H*)-ona



$C_{16}H_{13}FN_2O = 268,29$ Espectrometria de massas $M+1 = 269,1$

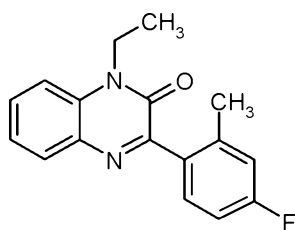
p.f.: 110-115°C

Exemplo 6-4: 1-etil-3-(4-metilfenil)quinoxalin-2(1*H*)-ona



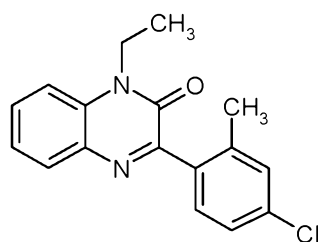
$C_{17}H_{16}N_2O = 264,32$ Espectrometria de massas $M+1 = 265,1$

Exemplo 6-5: 1-etil-3-(4-flúor-2-metilfenil)quinoxalin-2(1H)-ona



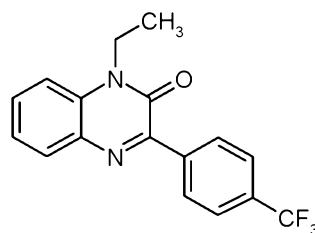
$C_{17}H_{15}FN_2O = 282,31$ Espectrometria de massas $M+1 = 283,1$

Exemplo 6-6: 1-etil-3-(4-cloro-2-metilfenil)quinoxalin-2(1H)-ona



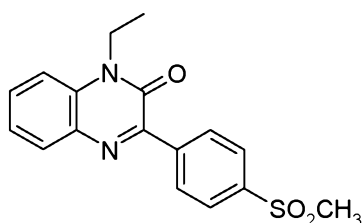
$C_{17}H_{15}ClN_2O = 298,77$ Espectrometria de massas $M+1 = 299,1$

Exemplo 6-7: 1-etil-3-(4-trifluorometilfenil)quinoxalin-2(1H)-ona



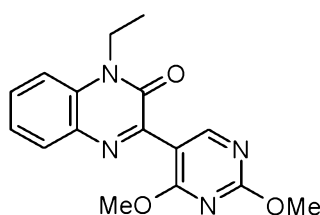
$C_{17}H_{13}F_3N_2O = 318,29$ Espectrometria de massas $M+1 = 319,1$

Exemplo 6-8: 1-etil-3-(4-metanossulfonil-fenil)quinoxalin-2(1H)-ona



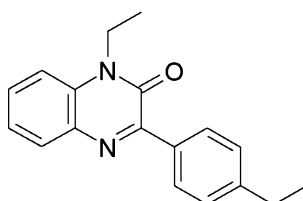
$C_{17}H_{16}N_2O_3S = 328,39$ Espectrometria de massas $M+1 = 329,1$

Exemplo 6-9: 3-(2,4-dimetóxi-pirimidin-5-il)-1-etil-quinoxalin-2(1H)-ona



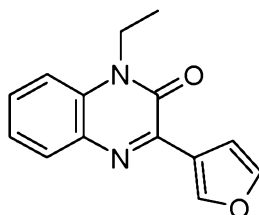
$C_{16}H_{16}N_4O_3 = 312,33$ Espectrometria de massas $M+1 = 313,0$

Exemplo 6-10: 1-etil-3-(4-etilfenil)quinoxalin-2(1H)-ona



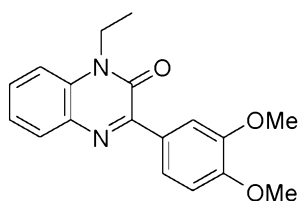
$C_{18}H_{18}N_2O = 278,35$ Espectrometria de massas $M+1 = 279,1$

Exemplo 6-11: 1-etil-3-furan-3-il-quinoxalin-2(1H)-ona



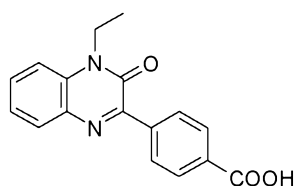
$C_{14}H_{12}N_2O_2 = 240,26$ Espectrometria de massas $M+1 = 241,1$

Exemplo 6-12: 3-(3,4-dimetoxifenil)-1-etil-quinoxalin-2(1H)-ona



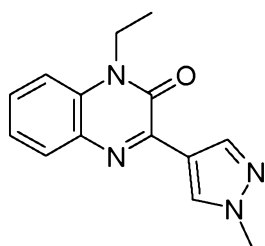
$C_{18}H_{18}N_2O_3 = 310,35$ Espectrometria de massas $M+1 = 311,1$

Exemplo 6-13: ácido 4-(4-etil-3-oxo-3,4-di-hidro-quinoxalin-2-il)-benzoico



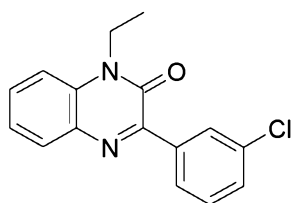
$C_{17}H_{14}N_2O_3 = 294,3$ Espectrometria de massas $M+1 = 295,1$

Exemplo 6-14: 1-etil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-2(1H)-ona



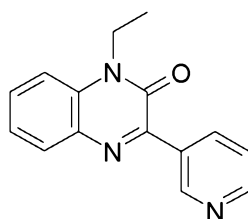
$C_{14}H_{14}N_4O = 254,29$ Espectrometria de massas $M+1 = 255,1$

Exemplo 6-15: 3-(3-clorofenil)-1-etil-quinoxalin-2(1H)-ona



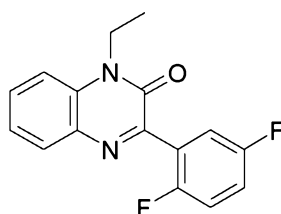
$C_{14}H_{13}ClN_2O = 284,74$ Espectrometria de massas $M+1 = 285,0$

Exemplo 6-16: 1-etil-3-piridin-3-il-quinoxalin-2(1H)-ona



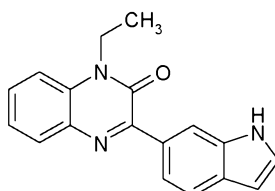
$C_{15}H_{13}N_3O = 251,29$ Espectrometria de massas $M+1 = 252,1$

Exemplo 6-17: 3-(2,5-difluorofenil)-1-etil-quinoxalin-2(1H)-ona



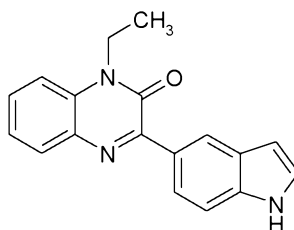
$C_{16}H_{12}F_2N_2O = 286,28$ Espectrometria de massas $M+1 = 287,1$

Exemplo 6-18: 1-etil-3-(1H-indol-6-il)quinoxalin-2(1H)-ona



$C_{18}H_{15}N_3O = 289,33$ Espectrometria de massas $M+1 = 290,1$

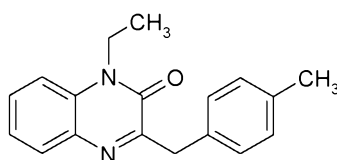
Exemplo 6-19: 1-etil-3-(1H-indol-5-il)quinoxalin-2(1H)-ona



$C_{18}H_{15}N_3O = 289,33$ Espectrometria de massas $M+1 = 290,1$

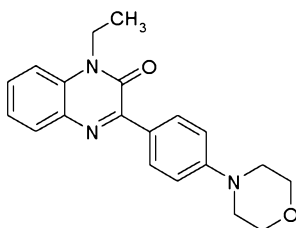
Exemplo 6-20: 1-etil-3-(4-metilbenzil)quinoxalin-2(1H)-ona

45/53



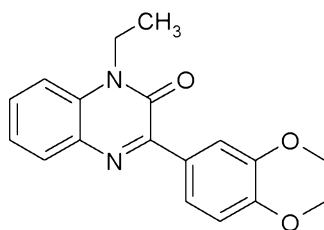
$C_{18}H_{18}N_2O = 278,35$ Espectrometria de massas $M+1 = 279,1$

Exemplo 6-21: 1-etil-3-(4-morfolin-4-ilfenil)quinoxalin-2(1H)-ona



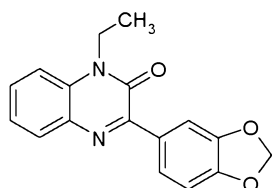
RMN 1H (300 MHz/DMSO-d6) δ (ppm): 1,30(t,3H) 2,40(s,2H) 3,55(s,4H) 3,67(t,2H) 4,37(q,2H) 7,46(m,3H) 7,68(d,2H) 7,90(d,1H) 8,24(d,2H)

Exemplo 6-22: 3-(2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-etilquinoxalin-2(1H)-ona

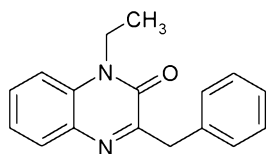


$C_{18}H_{16}N_2O_3 = 308,33$ Espectrometria de massas $M+1 = 309,1$

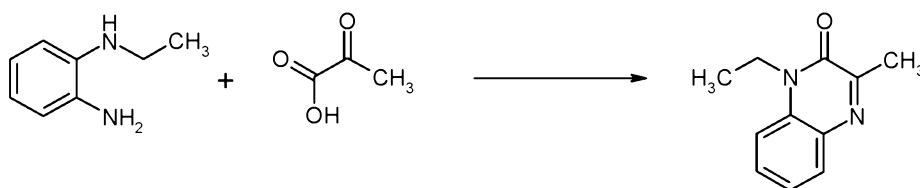
Exemplo 6-23: 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-etilquinoxalin-2(1H)-ona



$C_{17}H_{14}N_2O_3 = 294,30$ Espectrometria de massas $M+1 = 295,1$

Exemplo 6-24: 1-etil-3-benzilquinoxalin-2(1H)-ona

RMN ^1H (300 MHz/DMSO-d6) δ (ppm): 1,23(t,3H), 4,18(s,2H), 4,27(q,2H), 7,15-7,40(m,6H), 7,60(d,2H), 7,80(d,1H)

Exemplo 7: 1-etil-3-metil-quinoxalin-2(1H)-ona

[00149] 5,4 g (39,6 mM) de N-etilbenzeno-1,2-diamina e 2,76 ml (39,6 mM) de ácido 2-oxopropanoico em 200 ml de metanol foram refluxados por 8 horas. O solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi ainda purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel usando diclorometano, seguido de diclorometano/dimetilcetona (95/5) como eluente para dar 4,2 g de 1-etil-3-metil-quinoxalin-2(1H)-ona como um sólido amarelo. Rendimento: 56,7%.

RMN ^1H (300 MHz/DMSO-d6) δ (ppm): 1,24(t,3H), 2,45(s,3H), 4,25(q,2H), 7,34(m,1H), 7,59(d,2H), 7,75(d,1H)

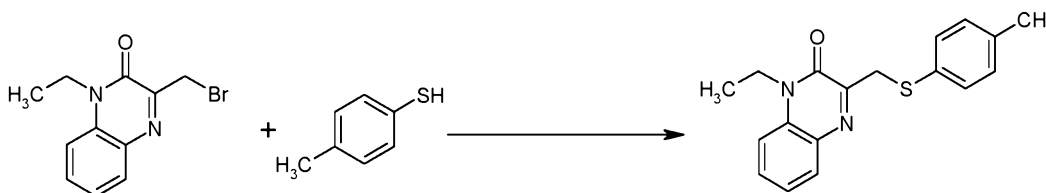
Exemplo 8: 3-(bromometil)-1-etil-quinoxalin-2(1H)-ona

[00150] 4,2 g (22,3 mM) de 1-etil-3-metil-quinoxalin-2(1H)-ona, 3,97 g (22,3 mM) de N-bromossuccinimida e 53,3 mg de benzoilperóxido em 220 ml de tetracloreto de carbono foram refluxados por 4 horas. A mistura reacional foi filtrada e o solvente foi removido a vácuo. O resíduo

foi ainda purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, usando diclorometano/ciclo-hexano (70/30) como eluente para dar um sólido, que foi recuperado em metilterbutilóxido. Depois de filtração, 2,4 g de 3-(bromometil)-1-etil-quinoxalin-2(1H)-ona foram obtidos como um sólido castanho. Rendimento: 40,3%.

RMN ^1H (300 MHz/DMSO-d6) δ (ppm): 1,26(t,3H), 4,29(q,2H), 4,67(s,2H), 7,42(m,1H), 7,67(m,2H), 7,85(d,1H)

Exemplo 9: 1-etil-3-[[4-(4-metilfenil)tio]metil]quinoxalin-2(1H)-ona

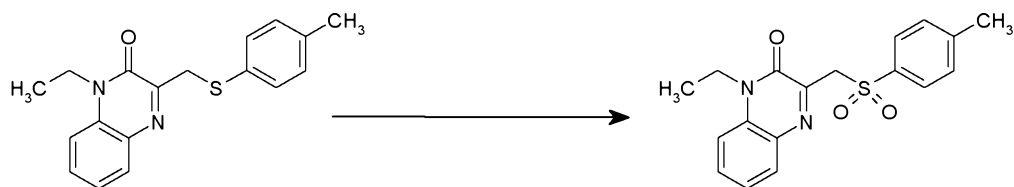


[00151] 162,7 mg (1,3 mM) de 4-metiltiofenol foram adicionados a 480,6 μl (1,3 mM) de etilato de sódio a 21% em etanol. A mistura reacional foi agitada por 30 minutos à temperatura ambiente, e o solvente foi então removido a vácuo. 350 mg (1,3 mM) de 3-(bromometil)-1-etil-quinoxalin-2(1H)-ona em 3 ml de acetonitrila foram então adicionados e a mistura reacional foi mantida com agitação por 20 horas à temperatura ambiente. A água foi despejada e o precipitado foi filtrado e lavado com água para dar 370 mg de 1-etil-3-[[4-(4-metilfenil)tio]metil]quinoxalin-2(1H)-ona. Rendimento: 91%.

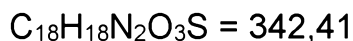
RMN ^1H (300 MHz/DMSO-d6) δ (ppm): 1,25(t,3H), 2,26(s,3H), 4,29(m,4H), 7,14(m,2H), 7,36(m,3H), 7,62(m,2H), 7,76(m,1H)

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS} = 310,41$ Espectrometria de massas $\text{M}+1 = 311,1$

Exemplo 10: 1-etil-3-[[4-(4-metilfenil)sulfonil]metil]quinoxalin-2(1H)-ona



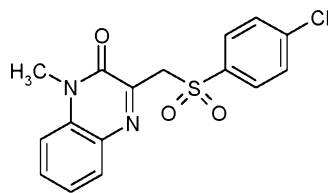
[00152] A 280 mg (0,90 mM) de 1-etil-3-[[4-metilfenil]tio]metil}quinoxalin-2(1*H*)-ona e 75,8 mg (0,90mM) em uma mistura de 6 ml de THF/água (50/50) foram adicionados aos poucos 1,1 g (1,8 mM) de oxônio. A mistura reacional foi mantida em agitação por 30 minutos e água foi adicionada. Um precipitado foi filtrado e lavado vigorosamente com água para dar, depois de secagem, 154 mg de 1-etil-3-[[4-metilfenil]sulfonil]metil}quinoxalin-2(1*H*)-ona como um sólido. Rendimento: 50%.



Espectrometria de massas $M+1 = 343,1$

[00153] Os compostos a seguir foram obtidos usando o mesmo procedimento que aquele do Exemplo 10.

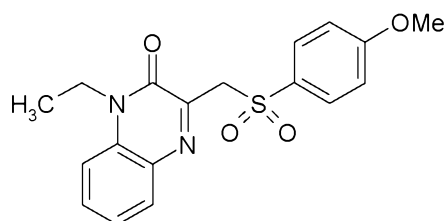
Exemplo 10-2: 3-[[4-clorofenil]sulfonil]metil}-1-metil-quinoxalin-2(1*H*)-ona



RMN 1H (300 MHz/DMSO-d6) δ (ppm): 3,62(s,3H), 4,98(s,2H), 7,43(t,1H), 7,56-7,69(m,3H), 7,72-7,74(dd,2H), 7,83-7,86(dd,2H)

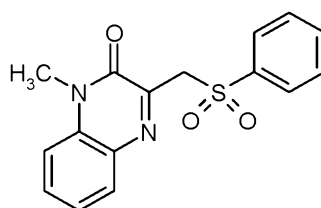
$C_{16}H_{13}ClN_2O_3S = 348,80$ Espectrometria de massas $M+1 = 349,1$

Exemplo 10-3: 1-etil-3-[[4-metoxifenil]sulfonil]metil}quinoxalin-2(1*H*)-ona



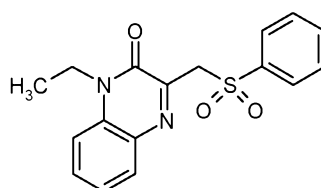
$C_{18}H_{18}N_2O_4S = 358,41$ Espectrometria de massas $M+1 = 359,0$

Exemplo 10-4: 1-metil-3-[(fenilsulfonyl)metil]quinoxalin-2(1H)-ona



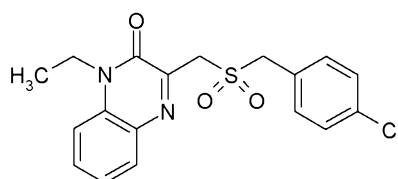
$C_{16}H_{14}N_2O_3S = 314,36$ Espectrometria de massas $M+1 = 315,1$

Exemplo 10-5: 1-etil-3-[(fenilsulfonyl)metil]quinoxalin-2(1H)-ona



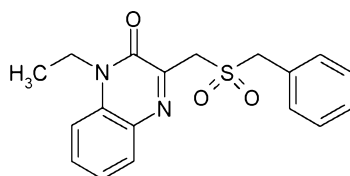
$C_{18}H_{16}N_2O_3S = 328,39$ Espectrometria de massas $M+1 = 329,1$

Exemplo 10-6: 3-[[4-(4-clorobenzil)sulfonyl]metil]-1-etilquinoxalin-2(1H)-ona



$C_{18}H_{17}ClN_2O_3S = 376,86$ Espectrometria de massas $M+1 = 377,0$

Exemplo 10-7: 3-[(benzilsulfonyl)metil]-1-etilquinoxalin-2(1H)-ona



$C_{18}H_{18}N_2O_3S = 342,41$ Espectrometria de massas $M+1 = 343,1$

ENSAIOS BIOLÓGICOS

[00154] As células INS-1 foram selecionadas para avaliar os compostos da presente invenção quanto a sua resposta superior à glicose e outros secretagogos de insulina fisiológicos e farmacológicos.

Cultura de células INS-1 pancreáticas

[00155] Células INS-1 foram cultivadas em meio completo, RPMI1640 contendo 1mM de piruvato de sódio, 50µM de 2-mercaptoetanol, 2mM de glutamina, 10mM de HEPES, 100IU/mL de penicilina, e 100µg/mL de estreptomicina (CM), suplementado com 10mM de glicose, e 10% (vol/vol) de soro de bezerro fetal inativado com calor (FCS), como descrito por Asfari e outros (Endocrinology 130: 167-178, 1992).

Ensaio de secreção de insulina

[00156] Células INS-1 foram plaqueadas e cultivadas em placas de 48 poços. Depois de 2 dias de cultura, o meio foi removido e as células foram cultivadas por 24 horas com uma troca de meio para 5mM de glicose, 1% de FCS. As células foram então lavadas com o tampão Bicarbonato HEPES de Krebs-Ringer (KRBH; 135mM de NaCl; 3,6mM de KCl; 5mM de NaHCO₃; 0,5mM de NaH₂PO₄; 0,5mM de MgCl₂; 1,5mM de CaCl₂ e 10mM de HEPES; pH 7,4) 0,1% de BSA contendo 2,8mM de glicose e pré-incubadas por 30 minutos a 37°C no mesmo tampão. As células foram então lavadas duas vezes e incubadas por 1 hora em KRBH 0,1% de BSA contendo 4,2mM de glicose e diferentes concentrações da molécula testada. A concentração de insulina nos sobrenadantes coletados foi medida com ELISA usando anticorpo para

insulina de rato (Insulin Rat Elit PLUS, cat. ref. 10-1145-01).

[00157] Os resultados da secreção de insulina estão expressos em % de controle (glicose 4,2mM).

Secreção de insulina em células INS-1 (glicose a 4,2 mM)

Exemplo	% de controle a 10 µM de composto	% de controle a 50 µM de composto
6	325	495
6-3	316	423
6-4	305	391
6-7	221	466
3-2	540	666
6-5	287	325
3-11	371	468

Secreção de insulina em ilhotas de rato N0STZ diabéticos.

Materiais e Métodos.

Isolamento de ilhotas e tratamentos.

[00158] Ratos machos N0STZ (PORTHA e outros, 1974) de 14 ± 3 semanas sem jejum (Charles Rivers-Domaine des Oncins, l'Arbresle, França) foram anestesiados com pentobarbital sódico (Nembutal®: 45 mg/kg em 5 ml/kg administrados por via intraperitoneal) e a temperatura do corpo foi mantida com uma lâmpada térmica.

[00159] Ilhotas de Langerhans de pâncreas de rato foram isoladas do pâncreas de 8 ratos por digestão com colagenase P (Boehringer, Meylan, França). As ilhotas foram purificadas por sedimentação em solução salina equilibrada de Hanks [NaCl (137mM); KCl (5,36 mM); MgSO₄, 7 H₂O (0,81 mM); Na₂HPO₄, 12 H₂O (0,34 mM); KH₂PO₄ (0,44 mM); CaCl₂, 2 H₂O (1,26 mM); NaHCO₃ (4,17 mM)] seguido de separação por gradiente de Ficoll. As ilhotas foram então manualmente selecionadas sob um microscópio estereoscópico e bateladas de 3 il-

hotas foram incubadas por 90 minutos a 37°C com agitação contínua em uma condição umidificada (95% O₂, 5% CO₂) em 1 ml de solução de Krebs/Hepes pH 7 [NaCl (115 mM), NaHCO₃ (24 mM), KCl (5 mM), MgCl₂ (1 mM), CaCl₂, 2 H₂O (1mM), 0,2 % de albumina sérica bovina (Fração V, livre de ácidos graxos, Boehringer, Mannheim), 10 mM de Hepes] contendo a concentração necessária de glicose ou do composto. Os compostos foram dissolvidos em soluções de estoque de DMSO 2,10-2M. Eles foram então diluídos até a concentração necessária no tampão de Krebs/Hepes contendo a concentração necessária de glicose.

[00160] Ao final da incubação, o meio foi recolhido e os níveis de insulina foram medidos usando ELISA (EUROBIO, Courtaboeuf, França).

Tabela - Efeito dose resposta dos compostos na secreção de insulina em ilhotas de ratos NOSTZ diabéticos.

EXEMPLO (M)	GLICOSE 2,8 MM		GLICOSE 8 MM				
	0	10-4	0	10-7	10-6	10-5	10-4
6	100 ± 13	94 ± 17	100 ± 9	126 ± 9	124 ± 8	226 ± 12	413 ± 7
6-3	100 ± 13	114 ± 17	100 ± 9	133 ± 8	135 ± 11	168 ± 9	440 ± 8

[00161] As ilhotas foram selecionadas manualmente e incubadas na presença de concentrações crescentes dos compostos na presença de glicose a 2,8 ou 8 mM. Ao final da incubação, o meio foi recolhido e os níveis de insulina foram medidos usando o método ELISA. Os resultados estão expressos com % de controle de glicose (2,8 ou 8 mM) e representam a média ± SEM.

[00162] Nas ilhotas isoladas de ratos NOSTZ diabéticos, os compostos não apresentam qualquer efeito na presença de uma concentração

baixa e não estimulante de glicose (2,8 mM), e até mesmo a uma concentração alta (10^{-4} M), mas potencializaram a secreção de insulina em resposta a 8 mM de glicose, uma concentração estimulante de glicose. Esses resultados mostram que o efeito dos compostos na secreção de insulina é dependente do nível de glicose e sugerem que um tratamento com esses compostos devem evitar o risco de hipoglicemia.

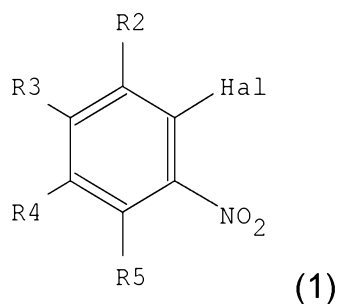
REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir dos seguintes compostos:

1-ciclopropil-3-fenilquinoxalin-2(1*H*)-ona,
 1-etil-3-(4-flúor-2-metilfenil)quinoxalin-2(1*H*)-ona,
 1-etil-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2(1*H*)-ona,
 1-etil-3-(4-metilfenil)quinoxalin-2(1*H*)-ona,
 1-etil-3-(4-trifluorometilfenil)quinoxalin-2(1*H*)-ona,
 3-(4-clorofenil)-1-(2,2-difluoretil)quinoxalin-2(1*H*)-ona,
 3-(4-clorofenil)-1-etil-quinoxalin-2(1*H*)-ona,
 1-etil-3-(4-cloro-2-metilfenil)quinoxalin-2(1*H*)-ona, e
 os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

2. Processo para a preparação dos compostos, como definidos na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende:

a) reagir um composto de fórmula (1):

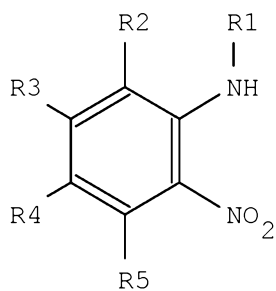


na qual:

R2, R3, R4, R5 são hidrogênio;

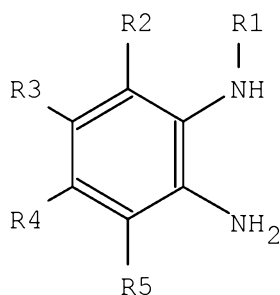
Hal é um átomo de halogênio, de preferência, Cl ou Br;

com uma amina R1-NH₂, em que R1 é etila, ciclopropila ou -CH₂CHF₂, na presença de uma base, em um solvente inerte, para obter um composto de fórmula (2):



(2)

b) reduzir o composto de fórmula (2) com um metal, tal como Zn, Sn ou Fe, ou um metal em baixo estado de oxidação, tal como cloreto de Sn(II), em ácidos; ou por hidrogenação catalítica com catalisadores metálicos, tais como Pd, Pt, Ni, de preferência, Pd sobre carvão ou níquel de Raney, em solventes, para obter um composto de fórmula (3):

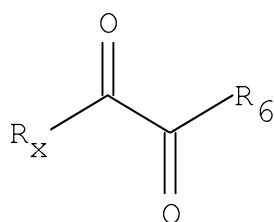


(3)

na qual:

R1, R2, R3, R4 e R5 são como definidos acima;

c) reagir o composto de fórmula (3) com um derivado de um α -cetoácido da seguinte fórmula



na qual:

R6 é fenila, 4-fluorofenila, 4-clorofenila, 4-metilfenila, 4-trifluorometilfenila ou 4-fluoro-2-metilfenila;

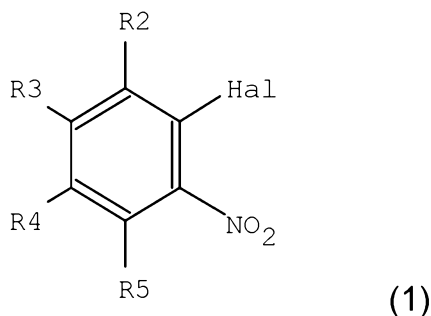
Rx é Hal, como definido acima, ou ORe, em que Re é hi-

drogênio ou alquila inferior;

em um solvente, para obter um composto de fórmula (I).

3. Processo para a preparação dos compostos, como definidos na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende:

a) reagir um composto de fórmula (1):

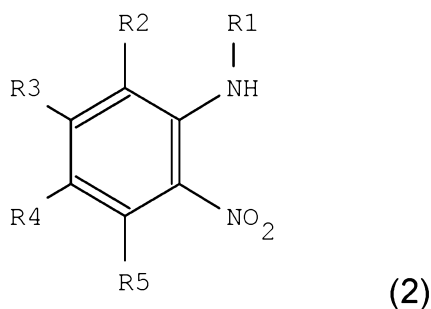


na qual:

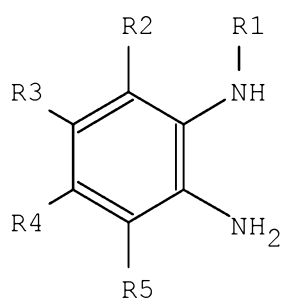
R2, R3, R4, R5 são hidrogênio;

Hal é um átomo de halogênio, de preferência, Cl ou Br;

com uma amina R1-NH₂, em que R1 é etila, ciclopropila ou -CH₂CHF₂, na presença de uma base, em um solvente inerte, para obter um composto de fórmula (2):



d) reduzir o composto de fórmula (2) com um metal, tal como Zn, Sn ou Fe, ou um metal em baixo estado de oxidação, tal como cloreto de Sn(II), em ácidos; ou por hidrogenação catalítica com catalisadores metálicos, tais como Pd, Pt, Ni, de preferência, Pd sobre carvão ou níquel de Raney, em solventes, para obter um composto de fórmula (3):

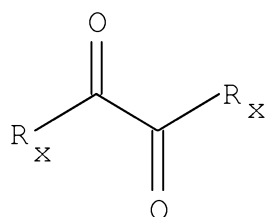


(3)

na qual:

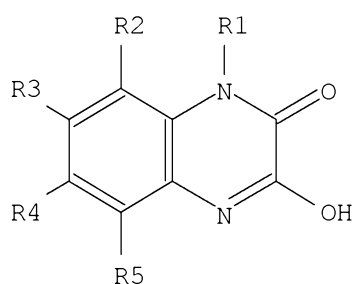
R1, R2, R3, R4 e R5 são como definidos acima;

e) reagir o composto de fórmula (3) com um composto da seguinte fórmula:



na qual R_x é como definido na reivindicação 2,

na presença de uma base, em um solvente inerte para obter o composto de fórmula (5):

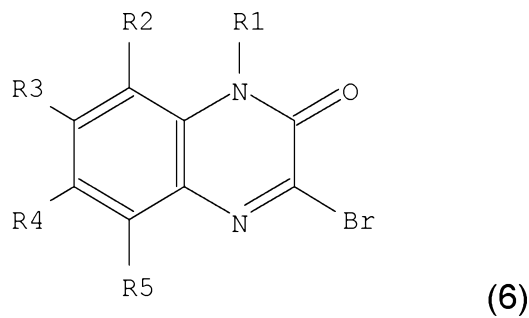


(5)

na qual:

R1, R2, R3, R4 e R5 são como definidos acima;

f) reagir o composto de fórmula (5) com um agente de bromação, tal como POBr₃, em um solvente inerte, para dar o composto de fórmula (6):



na qual:

R1, R2, R3, R4 e R5 são como definidos acima;

g) reagir o composto de fórmula (6) com derivados de ácido borônico ou seus ésteres, na presença de uma base e um catalisador, tal como cloreto de bis(trifenilfosfina) paládio (II), em um solvente inerte, para obter um composto de fórmula (I), como definido na reivindicação 1.

4. Uso do composto, como definido na reivindicação 1, e os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de um medicamento para a prevenção e/ou o tratamento de patologias associadas à hiperglicemia.

5. Uso, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de um medicamento que induz secreção de insulina em resposta à concentração de glicose.

6. Uso, de acordo com a reivindicação 4 ou 5, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de um medicamento adequado para a prevenção e/ou o tratamento de diabetes, diabetes tipo II, patologias associadas a distúrbios metabólicos, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, que são aumentadas por hiperinsulinemia e hiperglicemia, dislipidemia, obesidade, doenças cardiovasculares, compreendendo aterosclerose, isquemia do miocárdio e doenças escolhidas de complicações microvasculares e macrovasculares relacionadas ao diabetes, cujas complicações incluem hipertensão arterial, aterosclerose, processos inflamatórios, microangiopatia, macroangiopatia, retinopatia e neuropatia, bem como para reduzir a hiperglicemia.

7. Composição farmacêutica, caracterizado pelo fato de que contém pelo menos um composto, como definido na reivindicação 1, e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

RESUMO

Patente de Invenção: **"DERIVADOS DE QUINOXALINONA, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DOS MESMOS, SEU USO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA"**.

A presente invenção refere-se a derivados de quinoxalinona de fórmula (I), em que R1, R2, R3, R4, R5 e R6 são como definidos na reivindicação 1, como estimulantes da secreção de insulina. A invenção também se refere à preparação e ao uso desses derivados de quinoxalinona para a profilaxia e/ou o tratamento de diabetes e patologias associadas.

Outros compostos preferidos são compostos de fórmula geral (I), em que R1, R2, R3, R4, R5 e R6 podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais grupos selecionados de Z.