

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 195**

51 Int. Cl.:

C07D 241/44 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2009** **E 09765489 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2013** **EP 2285786**

54 Título: **Derivados de la quinoxalinadiona**

30 Prioridad:

16.06.2008 EP 08290564

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.12.2013

73 Titular/es:

MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es:

CRAVO, DANIEL;
HALLAKOU-BOZEC, SOPHIE y
LEPIFRE, FRANCK

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 436 195 T3

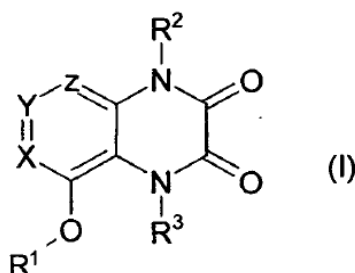
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados de la quinoxalinadiona

Área técnica.

La presente invención hace referencia a derivados únicos de quinoxalinadiona que son activadores de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) según la reivindicación 1 y cubierta por la fórmula (I).



La invención también hace referencia a la preparación y al uso de estas quinoxalinadionas en el tratamiento de trastornos tales como la diabetes, síndrome metabólico, obesidad, cáncer, inflamación.

Antecedentes de la invención

La presente invención tiene el objeto de buscar compuestos novedosos que tengan propiedades valiosas, en particular aquellas que se puedan utilizar para la preparación de medicamentos. La presente invención hace referencia a compuestos que son útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades, tal como diabetes, síndrome metabólico, obesidad, cáncer, inflamación. También se proporcionan métodos para el tratamiento de enfermedades y trastornos que pueden tratarse mediante la activación de AMPK, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.

La presente invención, por lo tanto, hace referencia a compuestos según la invención utilizados como medicamentos y/o ingredientes activos de medicamentos en el tratamiento y/o la profilaxis de dichas enfermedades, y al uso de compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un producto farmacéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de dichas enfermedades, y también con un proceso para el tratamiento de dichas enfermedades que comprende la administración de uno o más compuestos de acuerdo con la invención a un paciente que se encuentre en necesidad de dicha administración.

De manera sorprendente, se ha observado que los derivados de tienopiridona activan la AMPK; por lo tanto, estos compuestos son especialmente adecuados para la prevención y el tratamiento de la diabetes, el síndrome metabólico, la obesidad, cáncer, inflamación. Se ha observado que los compuestos según la invención y las sales de los mismos tienen propiedades farmacológicas muy valiosas a la vez que se tolera bien. En particular, muestran efectos de activación de AMPK.

El anfitrión o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie primate, particularmente humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, donde estos proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad en humanos.

La AMPK está bien establecida como un sensor y un regulador de la homeostasis energética celular (Hardie D.G. and Hawley S.A; "AMP- activated protein kinase: the energy charge hypothesis revisited" Bioassays, 23, 1112, (2001), Kemp B.E. et al. "AMP- activated protein kinase, super metabolic regulator", Biochem; Soc. Transactions, 31, 162 (2003)). La activación alostérica de esta quinasa debido a la elevación de los niveles de AMP tiene lugar en estados de disminución de energía celular. La fosforilación de serina/treonina resultante de enzimas diana conduce a una adaptación del metabolismo celular a un estado de baja energía. El efecto neto de los cambios inducidos por la activación de AMPK es la inhibición de los procesos de consumo de ATP y la activación de las vías de generación de ATP, y por lo tanto la regeneración de las reservas de ATP. Ejemplos de sustratos de AMPK incluyen acetil- CoA carboxilasa (ACC) y HMG- CoA- reductasa (Carling D. et al., "A common bicyclic protein kinase cascade inactivates the regulatory enzymes of fatty acid and cholesterol biosynthesis", FEBS letters, 223, 217 (1987)). La fosforilación y por lo tanto la inhibición de ACC conduce a una disminución en la síntesis de ácidos grasos (que consumen ATP) y al mismo tiempo a un aumento en la oxidación de ácidos grasos (que generan ATP). La fosforilación y la inhibición de HMG- CoA- reductasa resultante conducen a una disminución en la síntesis del colesterol. Otros sustratos de

- AMPK incluyen lipasa sensible a hormonas (Garton A. J. et al. "phosphorylation of bovine hormone- sensitive lipase by AMP- activated protein kinase; A possible antilipolytic mechanism", *Eur. J. Biochem.* 179, 249, (1989)), glicerol- 3- fosfato aciltransferasa (Muoio D. M. et al. "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 decarboxilasa (Sarah A. K. et al., "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- aminoimidazol- 4- caboxamida- 1- 24279, (2000)). La AMPK está también implicada en la regulación del metabolismo del hígado. La producción elevada de glucosa por parte del hígado es una causa importante para la hiperglucemia en ayunas en la diabetes de tipo 2 (Saltiel et al., "new perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes, *cell* 10, 517- 529 (2001)). La gluconeogénesis en el hígado es regulada mediante múltiples enzimas tales como la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) y la glucosa- 6- fosfatasa- (G6Pasa). La activación de AMPK suprime la transcripción de estos genes en células de hepatoma (Lochhead et al, "5- aminoimidazole- 4- carboxamide riboside mimics the effects of insulin on the expression of the 2 key gluconeogenic genes PEPCK and glucose- 6- phosphatase, *Diabetes*, 49, 896- 903 (2000)).
- La activación de AMPK también disminuye la gluconeogénesis que actúa sobre algunos otros genes de expresión. Estos efectos pueden ser debidos a su habilidad para disminuir factores de transcripción clave tales como SREBP- 1c (Zhou G. et al., " Role of AMP- activated protein kinase in mechanism of metformin action" *J. Clin. Invest.*, 108, 1167 (2001)) ChREBP (Kawaguchi T. et al., "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 incluido en □ (Leclerc I. et al., "Hepatocyte nuclear factor- 4h (2001)) or HNF- 4 type 1 maturity-onset diabetes of the young is a novel target of AMP- activated protein kinase" *Diabetes*, 50, 1515 (2001)) o mediante fosforilación directa de coactivadores transcripcionales tales como p300 (Yang W; et al., "Regulation of transcription by AMP- activated protein kinase; Phosphorylation of p300 blocks its interaction with nuclear receptors" *J. Biol. Chem.* 276, 38341 (2001)) y TORC2.
- La AMPK se considera un candidato atractivo para la captación de glucosa del músculo esquelético inducida por contracción, debido a que se activa en paralelo con la elevación de la AMP y una reducción de las reservas energéticas de fosfocreatina (Hutber et al. "Electrical stimulation inactivates muscle acetyl- CoA carboxylase and increases AMP- activated protein kinase" *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 272, E262- E66 (1997)). Además, la activación de AMPK inducida por AICAR aumenta la captación de glucosa (Merrill et al. "AICA Riboside increases AMP- activated protein kinase, fatty acid oxidation and glucose uptake in rat muscle" *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 273, E1107- E1112 (1997)), de forma concomitante con la fusión de la proteína transportadora de glucosa tipo 4 (GLUT-4, por sus siglas en inglés) con la membrana de plasma (Kurth- Kraczk "5'- AMP- activated protein kinase activation causes GLUT4 translocation in skeletal muscle, *Diabetes*, 48, 2h1667- 1671 (1999)). La sobre- expresión de una subunidad sin actividad quinasa en el músculo esquelético suprime AICAR, pero perjudica parcialmente la captación de glucosa estimulada por contracción (Mu J. et al. "A role for AMP- activated protein kinase in contraction and hypoxia- regulated glucose transport in skeletal muscle", *Mol. Cell.* 7, 1085- 1094 (2001)). Estos descubrimientos sugieren que las vías adicionales intervienen como mediadoras en la captación de glucosa inducida por contracción, mientras que resulta evidente que la AMPK interviene como mediadora en los efectos de AICAR en la captación de glucosa.
- A pesar del extenso estudio sobre la captación de los estímulos que activan la AMPK, se carece de la investigación sobre el(los) sustrato(s) aguas abajo de la captación de glucosa mediada por AMPK. Informes más recientes han revelado que el sustrato Akt de 160kDa (AS160) es un sustrato aguas abajo importante de Akt que se encuentra implicado en la captación de glucosa estimulada por insulina. Además de la insulina, la contracción y la activación de AMPK mediante AICAR está asociada con una fosforilación aumentada de AS160 en el músculo esquelético de roedores. La fosforilación de AS160 se impide o se elimina en el músculo esquelético en ratones genéticamente deficientes de la forma α2 de AMPK, genéticamente deficientes de g3, y con α2 sin actividad de quinasa en respuesta al tratamiento con AICAR (Treeback et al. AMPK- mediated AS160 phosphorylation in skeletal muscle is dependent on AMPK catalytic and regulatory subunits, *Diabetes* (2006)). Este hecho corrobora los descubrimientos de la captación impedida de glucosa estimulada por AICAR en el músculo esquelético de estos ratones (Jorgensen S..B. et al. "Knockout of the α2 but not α1 5'- AMP- activated protein kinase isoform abolishes 5- aminoimidazole- 4- carboxamide- 1b- 4 ribofuranoside but not contraction- induced glucose uptake in skeletal muscle", *J. Biol. Chem.* 279, 1070- 1079 (2004)). Por lo tanto, AS160 se mostró como una diana aguas debajo de la AMPK en la mediación de la captación de glucosa en el músculo esquelético.
- Considerados en conjunto, todos estos efectos metabólicos proporcionan evidencia de que la AMPK suprime la glucogénesis del hígado y la producción de lípidos, a la vez que disminuye la deposición de lípidos en el hígado a través de la oxidación lipídica aumentada, mejorando de este modo el perfil lipídico y de glucosa en T2D.
- Más recientemente, se ha hecho patente la implicación de la AMPK en la regulación del metabolismo no solamente celular sino de toda la energía corporal. Se mostró que la hormona leptina derivada de adipocitos conduce a una estimulación de la AMPK y por lo tanto a un aumento en la oxidación de ácidos grasos en el músculo esquelético (Minokoshi Y. et al, "leptin stimulates fatty- acid oxidation by activating AMP activated protein kinase", *Nature*, 415,

339 (2002)). Se ha demostrado que la adiponectina, otra hormona derivada de adipocitos que conduce a un metabolismo de lípidos y carbohidratos mejorado, estimula la AMPK en el hígado y en el músculo esquelético (Yamanauchi T. et al., "adiponectin stimulates glucose utilization and fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase", *Nature Medicine*, 8, 1288, (2002)), Tomas E. et al., "Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: Acetyl- CoA carboxylase inhibition and AMP- activated protein kinase activation" *PNAS*, 99, 16309, (2002)). La activación de AMPK en estas circunstancias parece ser independiente de los niveles de AMP celular en aumento, y deberse en cambio a la fosforilación mediante una o más quinasas aguas arriba aún por identificar. En base al conocimiento de las consecuencias mencionadas anteriormente de la activación de AMPK, podrían esperarse efectos profundamente beneficiosos de la activación de AMPK in vivo. En el hígado, la expresión disminuida de enzimas gluconeogénicas reduciría la producción de glucosa hepática y mejoraría la homeostasis de la glucosa total, y tanto la inhibición directa como/o la expresión reducida de las enzimas clave en el metabolismo de lípidos aumentaría la captación de glucosa y la oxidación de ácidos grasos con el resultado de una mejora de la homeostasis de la glucosa y, debido a la reducción en la acumulación de triglicéridos en el interior de miocitos, a una acción mejorada de la insulina. Finalmente, el aumento en el gasto de energía debería conducir a una disminución en el peso corporal. Sería de esperar que la combinación de estos efectos en el síndrome metabólico redujera de forma significativa el riesgo de adquirir enfermedades cardiovasculares.

Diversos estudios en roedores apoyan esta hipótesis (Bergeron R. et al. "Effect of 5- aminoimidazole- 4-carboxamide- 1 (beta)- D- rifuranoside infusion on in vivo glucose metabolism in lean and obese Zucker rats", *Diabetes*, 50, 1076 (2001), Song S.M. et al., 5- aminoimidazole- 4- dicarboxamide ribonucleoside treatment improves glucose homeostasis in insulinresistant diabeted (ob/ob) mice", *Diabetologia*, 45, 56 (2002), Halseth A.E. et al., "Acute and chronic treatment of ob/ob and db/db mice with AICAR decreases blood glucose concentrations", *Biochem. and Biophys. Res. Comm.*, 294, 798 (2002), Buhl E. S. et al., "Long- term AICAR administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in rats displaying feature of the insulin resistance syndrome", *Diabetes*, 51, 2199 (2002)). Hasta hace muy poco, la mayoría de los estudios in vivo se han basado en el activador de AMPK AICAR, un precursor de ZMP permeable a las células. El ZMP actúa como imitador intracelular de AMP y cuando se acumula en niveles suficientemente altos, es capaz de estimular la actividad de la AMPK. (Corton J. M. et al., "5-Aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside, a specific method for activating AMP-activated protein kinase in intact cells?", *Eur. J. Biochem.*, 229, 558, (1995)). Sin embargo, el ZMP también actúa como un imitador de AMP en la regulación de otras enzimas, y por lo tanto no como un activador de AMPK específico (Musi N. and Goodyear L. J., "Targeting the AMP-activated protein kinase for the treatment of type 2 diabetes", *Current Drug Targets-Immune, Endocrine and Metabolic Disorders*, 2, 119 (2002)). Diversos estudios in vivo han demostrado tener efectos beneficiosos tanto en la administración de casos crónicos como agudos de AICAR en modelos de roedores con obesidad y diabetes tipo 2 (Bergeron R. et al., "Effect of 5-aminoimidazole-4carboxamide-1β-D-ribofuranoside infusion on in vivo glucose metabolism in lean and obese Zucker rats", *Diabetes*, 50,1076, (2001), Song S. M. et al., "5-Aminoimidazole-4carboxamide ribonucleoside treatment improves glucose homeostasis in insulinresistant diabeted (ob/ob) mice", *Diabetologia*, 45, 56, (2002), Halseth A. E. et al., "Acute and chronic treatment of ob/ob and db/db mice with AICAR decreases blood glucose concentrations", *Biochem. and Biophys. Res. Comm.*, 294, 798, (2002), Buhl E. S. et al., "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 ejemplo, la administración de AICAR durante 7 semanas en la rata Zucker (fa/fa) obesa conduce a una reducción en los triglicéridos presentes en el plasma y ácidos grasos libres, un aumento del colesterol HDL y una normalización del metabolismo de la glucosa según se examina mediante una prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral (Minokoshi Y. et al., "Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase", *Nature*, 415, 339, (2002)). Tanto en ratones ob/ob como en db/db, la administración de AICAR durante 8 días reduce la glucosa en sangre en un 35% (Halseth A. E. et al., "Acute and chronic treatment of ob/ob and db/db mice with AICAR decreases blood glucose concentrations", *Biochem. And Biophys. Res. Comm.*, 294, 798, (2002)). Además de AICAR, se observó que el fármaco para la diabetes metformina puede activar la AMPK in vivo en altas concentraciones (Zhou G. et al., "Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action", *The J. of Clin. Invest*, 108, 1167, (2001), Musi N. et al., "Metformin increases AMP activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes", *Diabetes*, 51, 2074, (2002)), aunque debe determinarse en qué medida su acción antidiabética se basa en esta activación. Al igual que con la leptina y adiponectina, el efecto estimulante de la metformina es indirecto mediante la activación de una quinasa aguas arriba (Zhou G. et al., "Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action", *The J. of Clin. Invest.*, 108, 1167, (2001)).

Más recientemente, se ha descrito una pequeña molécula activadora de AMPK. Este activador de AMPK directo, denominado A- 769662, miembro de la familia de la tienopiridona, induce in vivo una disminución de la glucosa y los triglicéridos en plasma (Cool. B. et al., "Identification and characterization of a small molecule AMPK activator that treats key components of type 2 diabetes and the metabolic syndrome", *cell Metab.*, 3, 403- 416, (2006)).

Además de la intervención farmacológica, en los últimos años se han desarrollado varios modelos de ratón transgénico, y los resultados iniciales comienzan a estar disponibles. La expresión de AMPK negativa dominante en el músculo esquelético de ratones transgénicos ha demostrado que el efecto de AICAR sobre la estimulación del transporte de glucosa depende de la activación de AMPK (Mu J. et al., "A role for AMP-activated protein kinase in contraction and hypoxia-regulated glucose transport in skeletal muscle", *Molecular Cell*, 7, 1085, (2001)), y por lo

tanto probablemente no sea causado por efectos de ZMP no específico. Estudios similares en otros tejidos ayudarán a definir en más detalle las consecuencias de la activación AMPK. Se espera que la activación farmacológica de AMPK resulte beneficiosa para el síndrome metabólico, con un metabolismo de la glucosa y los lípidos mejorado, y con una reducción en el peso corporal. Para determinar que un paciente tiene síndrome metabólico deben cumplirse tres de los cinco criterios detallados a continuación: presión sanguínea elevada por encima de 130/85 mmHg, glucosa en sangre en ayunas por encima de 110 mg/dl, obesidad abdominal de más de 40" (en hombres) o 35" (en mujeres) de circunferencia de cintura, y cambios de lípidos en sangre que se definen como un aumento en los triglicéridos por encima de 150 mg/dl o una disminución del colesterol HDL por debajo de los 40 mg/dl (en hombres) o 50 mg/dl (en mujeres). Por lo tanto, los efectos combinados que podrían lograrse mediante la activación de AMPK en un paciente que sea diagnosticado con síndrome metabólico, aumentaría el interés de esta diana. Se ha demostrado que la estimulación de AMPK estimula la expresión de la proteína desacopladora 3 (UCP3) en el músculo esquelético (Zhou M. et al., "UCP-3 expression in skeletal muscle: effects of exercise, hypoxia, and AMP-activated protein kinase", *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 279, E622, (2000)) y por lo tanto podrían ser una manera de prevenir el daño proveniente de especies reactivas del oxígeno. Se ha probado que la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) se activa mediante la fosforilación mediada por la AMPK (Chen Z. P., et al., "AMP-activated protein kinase phosphorylation of endothelial NO synthase", *FEBS Letters*, 443, 285, (1999)), por lo tanto la activación de la AMPK puede utilizarse para mejorar los sistemas circulatorios locales.

La AMPK juega un papel en la regulación de la vía mTOR. mTOR es una serina/ treonina quinasa y es un regulador clave de la síntesis de proteínas. Para inhibir el crecimiento celular y proteger las células de la apoptosis inducida por la privación de glucosa, la AMPK fosforila a TSC2 en Thr- 1227 y Ser- 1345 aumentando la actividad del complejo TSC1 y TSC2-2 para inhibir m- TOR. Además, la AMPK inhibe la acción de mTOR mediante la fosforilación en Thr- 2446. Por tanto, la AMPK indirecta y directamente inhibe la actividad de mTOR para limitar la síntesis de proteínas. La AMPK puede además ser una diana terapéutica para muchos tipos de cáncer que presentan activación constitutiva de la vía de señalización PI3K – Akt. El tratamiento de varias líneas celulares cancerígenas con AICAR atenuó la proliferación celular tanto en estudios in vitro como 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)). Dos informes relacionan el tratamiento con metformina con un menor riesgo de cáncer en pacientes diabéticos (Evans J.M. "Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients", *BMJ*, 330, 1304- 1305, (2005)).

Se ha demostrado que la activación de AMPK mediante AICAR reduce la expresión de enzimas lipogénicas FAS y ACC, lo que da como resultado la eliminación de la proliferación en células cancerígenas de próstata. Muchas células cancerígenas muestran una tasa marcadamente aumentada de síntesis de ácidos grasos de novo correlacionada con altos niveles de FAS. La inhibición de FAS elimina la proliferación de células cancerígenas e induce la muerte celular. Por tanto, la activación de AMPK y la inhibición de la actividad de FAS es una clara diana para el tratamiento farmacológico del cáncer.

En algunas publicaciones se ha descrito que el AICAR como un activador de la AMPK ejerce efectos anti inflamatorios en las enfermedades. Se ha observado que el AICAR atenúa la producción de las citocinas y mediadores pro-inflamatorios (S. Giri et al. *J. Neuroscience* 2004, 24: 479- 487), AICAR en modelos de ratas e in vitro, atenúa la progresión de EAE mediante la limitación de la infiltración de leucocitos a través de la barrera hematoencefálica (BBB, por sus siglas en inglés) (N. Nath. Et al. *J. of Immunology* 2005, 175: 566- 574; R. Prasad et al. *J. Neurosci Res.* 2006, 84: 614- 625) y se ha sugerido recientemente que los agentes que activan la AMPK actúan como agentes antiinflamatorios y pueden tener un potencial terapéutico en la enfermedad de Krabbe/ enfermedad en ratón de twitcher (un trastorno neurológico hereditario) (S.Giri et al. *J. Neurochem.* 2008, Mar 19).

Arte previo

El documento WO 9512417 revela 1, 4- dihidroquinoxalin- 2, 3- diona para el tratamiento o la prevención de la pérdida neuronal asociada con el ictus, la isquemia, trauma del sistema nervioso central o SNC, hipoglucemia, y cirugía, además de para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas que incluyen la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, y síndrome de Down, para el tratamiento o la prevención de las consecuencias adversas de la hiperactividad de los aminoácidos excitadores, además de revelar el tratamiento de la ansiedad, dolor crónico, convulsiones, e inducir anestesia mediante la administración a un animal en necesidad de este tratamiento una 1, 4- dihidroquinoxalin- 2, 3- diona alquilo o azido sustituida o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, que presentan una elevada unión al receptor de glicina.

El documento WO 9835948 revela derivados de 5- aminoetoxi- 1, 4- dihidroquinoxalin- 2, 3- diona N- sustituido que son agonistas de la dopamina D2 utilizados como agentes antisicóticos y agentes anti-parkinsonianos.

La patente US2005/0176726 revela 1, 4- dihidroquinoxalin- 2, 3- diona como intermediaria de la síntesis en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de dolor inflamatorio y neuropático agudo, dolor dental, dolor de cabeza en general, migraña, cefalgia histamínica, síndromes no vascular y mixto vascular, cefalea tensional, inflamación general, artritis, enfermedades reumáticas, osteoartritis, trastornos inflamatorios intestinales, ansiedad,

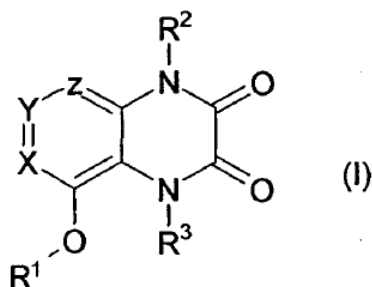
- 5 depresión, trastornos inflamatorios de los ojos, trastornos de la vejiga inestable o inflamatoria, psoriasis, dolencias de la piel con componentes inflamatorios, condiciones inflamatorias crónicas, dolor inflamatorio e hiperalgesia y alodinia asociadas, dolor neuropático y alodinia e hiperalgesia asociadas, dolor por neuropatía diabética, causalgia, dolor mantenido por el sistema simpático, síndromes de desaferentación, asma, daño o disfunción del tejido epitelial, herpes simple, alteraciones de la motilidad visceral en las regiones respiratoria, genitourinaria, gastrointestinal o vascular, heridas, quemaduras, reacciones alérgicas de la piel, prurito, vitíligo, trastornos gastrointestinales generales, ulceración gástrica, úlceras duodenales, diarrea, lesiones gástricas inducidas por agentes necrosantes, crecimiento capilar, rinitis vasomotora o alérgica, trastornos bronquiales o trastornos vesicales.

Otros derivados de la quinoxalina se describen en:

- 10 Justus Liebigs Annal. Chem., 1953, 579, 212-34;
J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1, 1996, 1, 2443-9;
J. Med. Chem., 1997, 40(5), 730-8;
US 5 631 373, US 5 977 107, WO 02 096 422, US 2005 176726,
WO 2005 067932.

15 Resumen de la invención

La presente invención hace referencia a 1, 4- dihidroquinoxalin- 2, 3- diona simples según la reivindicación 1 y que están cubiertas por la fórmula (I)



en la que

- 20 X, Y, Z cada uno, independientemente uno del otro, significan N o CR⁴, excluyendo compuestos en donde X=Z=N,
R¹ significa H, A, COA, COOR⁵, CONR⁶R⁷, Ar o Het,
R², R³ cada uno, independientemente uno del otro, significan H o A',
R⁴ significa H, A, OH, OA, Hal, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, COA, COOR⁵, CONR⁶R⁷, CN, Ar o Het,
R⁵ significa H o A',
25 R⁶, R⁷ cada uno, independientemente uno del otro, significan H, A, Ar o Het¹,
R⁶ y R⁷ juntos también significan (CH₂)_m,
Ar significa fenilo, naftilo o bifenilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o penta-sustituido por A, Hal, OA, OH, CHO, COA, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, COOA, COOH, CONH₂, CONA, CONA₂, SO₂A, CN, C (=NH) NH₂ y/o C (=NH) NHOH,
30 Het significa heterociclo mono- o bicíclico saturado, insaturado o aromático que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede ser mono-, di- o tri-sustituido por Hal, A, OA, OH, CHO, COA, COOH, COOA, CN, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, CONH₂, CONHA, CONA₂ y/o =O,

Het¹ significa un heterociclo mono- o bicíclico insaturado o aromático que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede ser mono-, di- o tri-sustituido por Hal, A, OA, OH, CHO, COA, COOH, COOA, CN, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, CONH₂, CONHA y/o CONA₂,

5 A significa alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1 a 10 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes pueden ser reemplazados por O y/o NH y/o además 1 a 7 átomos de H se pueden reemplazar por OH, F y/o Cl,

o

significa cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de C,

10 A' significa alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1 a 6 átomos de C, en el que 1 a 7 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o Cl,

Hal significa F, Cl, Br o I,

m significa 2, 3, 4, 5 o 6,

y sales y estereoisómeros de los mismos utilizables farmacéuticamente, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

15 Algunos compuestos preferentes de la fórmula (I) se seleccionan del grupo

éster del ácido 2, 3- dioxo- 1, 2, 3, 4- tetrahidro- quinoxalin- 5- il acético,

5- hidroxil- 4- metil- 1, 4- dihidroquinoxalin- 2, 3- diona,

5- hidroxil- 1, 4- dimetil- 1, 4- dihidroquinoxalin- 2, 3- diona,

1, 4- dimetil- 5- metoxi- 1, 4- dihidroquinoxalin- 2, 3- diona,

20 ácido 2, 2- dimetil- propiónico 2, 3- dioxo- 1, 2, 3, 4- tetrahidro- quinoxalin- 5- il éster,

8- metoxi- 1- metil- 1, 4- dihidroquinoxalin- 2, 3- diona,

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

8- hidroxil- 1, 4- dihidro- pirido [2, 3- b] pirazin- 2, 3- diona,

5- metoxi- 1- metil- 1, 4- dihidroquinoxalin- 2, 3- diona,

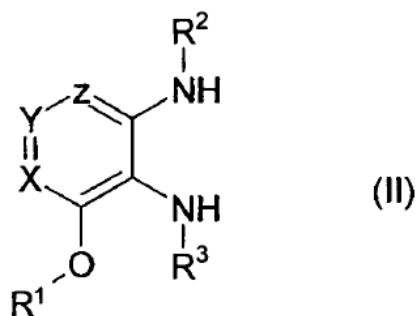
25 5- hidroxil- 1- metil- 1, 4- dihidroquinoxalin- 2, 3- diona,

5- (2- hidroxil- etoxi)- 1, 4- dihidro- quinoxalin- 2, 3- diona,

y sales y estereoisómeros de los mismos utilizables farmacéuticamente, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

30 La invención hace referencia a los compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1 y sales y estereoisómeros de los mismos utilizables farmacéuticamente,

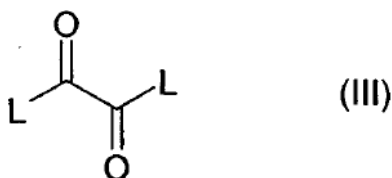
caracterizada porque un compuesto de la fórmula (II)



en el que

R^1 , R^2 , R^3 , X, Y y Z tienen los correspondientes significados indicados en la reivindicación 1,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (III)



5

en el que

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

y/o

una base o ácido de la fórmula I se convierte a una de sus sales.

10 Compuestos de la fórmula (II) se encuentran comercialmente disponibles (chemos GmbH, Fluorochem, Acros, Interchim) o sintetizados mediante métodos conocidos por el experto en el arte, por ejemplo la preparación de derivados antranílicos [Advanced Organic Chemistry; A. Carey y J. Sunberg, 4ª edición, página 722; adición nucleófila mediante un derivado amina tal como el amoníaco, alquilamina pequeña en un ciclo aromático tal como el benceno activado por un grupo electro-atractivo tal como un grupo nitro, un grupo carboxílico].

15 L en la fórmula (III) significa de manera preferente Cl, imidazolilo, OCH_3 o OC_2H_5 . Compuestos de la fórmula (III) se encuentran comercialmente disponibles (Acros, Interchim).

Los derivados diamino de la fórmula (II) se añaden mediante adición nucleófila a un compuesto oxalilo (III) en un disolvente inerte, preferentemente en un disolvente aprótico, de manera más preferente en tetrahidrofurano, dioxano, tolueno a 20 °C hasta 150 °C, preferentemente de 60 a 120 °C durante 30 minutos hasta 24 horas, de
20 manera preferente de 30 minutos a 1 hora.

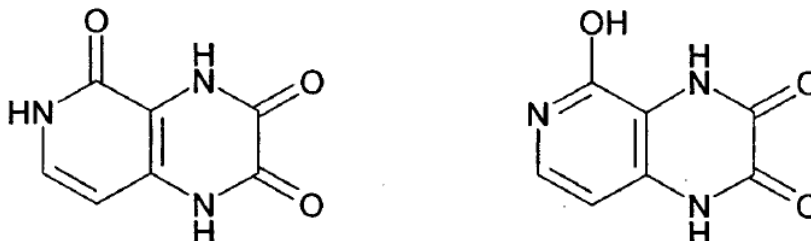
Disolventes inertes adecuados son, por ejemplo, los hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; éteres, tales como éter de dietilo, éter de diisopropilo, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, tales como etilenglicol monometilo o éter de monoetilo, éter de etilenglicol dimetilo (diglima);
25 cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro, tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos disolventes. La invención también hace referencia a las formas racémicas, formas tautoméricas, enantiómeros, diastereoisómeros, epímeros y sales
30 orgánicas o minerales de los compuestos de la fórmula general (I), además de sus formas cristalinas, incluyendo sus formas polimórficas y las formas polimórficas de los compuestos de la fórmula (I).

Los compuestos de la fórmula (I) también significan sus derivados y sus solvatos utilizables farmacéuticamente.

La presente invención se dirige no sólo a las mezclas racémicas de estos compuestos, sino también a estereoisómeros y/o diastereoisómeros individuales de los mismos además de mezclas de éstos en todas las proporciones.

- 5 La invención también hace referencia a los estereoisómeros (incluyendo isómeros E, Z) y los hidratos y solvatos de estos compuestos. Los solvatos de los compuestos se toman significando aducciones de moléculas de disolvente inerte en los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcoholatos:

Los compuestos de la fórmula (I) también significan tautómeros tales como las dos especies siguientes



- 10 Se debe entender que derivados farmacéuticamente utilizables son, por ejemplo, las sales de los compuestos de acuerdo con la invención y también los compuestos denominados profármacos.

Se debe entender que los derivados profármacos son los compuestos de la fórmula I que han sido modificados, con, por ejemplo, grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos y que se dividen rápidamente en el organismo para formar los compuestos activos de acuerdo con la invención.

- 15 Estos también incluyen derivados de polímeros biodegradables de los compuestos de acuerdo con la invención, tal como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

- 20 El término "profármaco" tal como se utiliza en la presente hace referencia a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera la sustancia "fármaco" (un compuesto biológicamente activo) como resultado de una(s) reacción(es), espontánea(s), una reacción(es) química(s) catalizada(s) por enzimas, y/o reacción(es) química(s) metabólica(s).

La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un medicamento o ingrediente activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica que es buscada o pretendida, por ejemplo por un investigador o un médico, en un tejido, sistema, animal o humano.

- 25 Además, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene la siguiente consecuencia:

tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, condición, afección, trastorno o prevención de efectos secundarios o también la reducción en el progreso de una enfermedad, condición, trastorno o efectos colaterales o también la reducción en el progreso de una enfermedad, condición o trastorno.

- 30 La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" también abarca las cantidades que son efectivas para incrementar la función fisiológica normal.

La invención también hace referencia a mezclas de los compuestos de acuerdo con la invención, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en el ratio 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

Estos son preferible y particularmente mezclas de compuestos estereoisoméricos.

Para todos los radicales que ocurren más de una vez, sus significados son independientes entre sí.

- 35 Anteriormente y en lo sucesivo, los radicales y parámetros R^1 , R^2 , R^3 , X, Y y Z tienen los significados indicados para la fórmula (I), a menos que se indique expresamente lo contrario.

A significa alquilo, es ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A significa preferentemente metilo, adicionalmente etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, adicionalmente también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-

metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, de manera adicionalmente preferente, por ejemplo, trifluorometilo.

5 A de manera muy particularmente preferente significa alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

Más aún, A de manera preferente significa alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1 a 10 átomos de C, en el que 1 a 7 átomos de H se pueden reemplazar por OH, F y/o Cl.

Cicloalquilo significa de manera preferente un radical carbocíclico monovalente de 3 a 10 átomos de carbono, preferentemente 3 a 6 átomos de carbono tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

10 Más aún, A significa alquilo en el que uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes pueden ser reemplazados por O y/o NH, de manera preferente CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂NH₂CH₂CH₃.

15 A' significa alquilo, es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6 átomos de C. A significa preferentemente metilo, adicionalmente etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, adicionalmente también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, de manera adicionalmente preferente, por ejemplo, trifluorometilo.

A' significa de manera muy particularmente preferente alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

20 X significa de manera preferente N o CR⁴.

Y significa de manera preferente N o CR⁴.

Z significa de manera preferente N o CR⁴.

R¹ significa preferentemente H, A o COA.

R² significa de manera preferente H o metilo.

25 R³ significa de manera preferente H o metilo.

R⁴ significa de manera preferente H.

R⁶, R⁷ significa de manera preferente H o A, de manera más preferente H.

30 Ar significa, por ejemplo, fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p- (N-metilamino)fenilo, o-, m- o p- (N-metilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p- (N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p- (N,N-dimetilaminocarbonil) fenilo, o-, m- o p- (N-etilamino) fenilo, o-, m- o p- (N,N-diethylamino) fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p- (metilsulfonamido) fenilo, o-, m- o p- (metilsulfonil) fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-ureidofenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-carboximetilfenilo, o-, m- o p-carboximetoxifenilo, de manera adicionalmente preferente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxi-fenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2, 3, 4-, 2, 3, 5-, 2, 3, 6-, 2, 4, 6- o 3, 4, 5-triclorofenilo, 2, 4, 6-trimetoxifenilo, 2-hidroxí-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

45 Independientemente de las sustituciones adicionales, Het significa, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, de manera aún más preferente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-

tiadiazol-2- o -5- ilo, 1, 2, 4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1, 2, 3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7- bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2, 1, 3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-innolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6, 7- u 8-2H-benzo-1,4- oxazinilo, de forma adicionalmente preferente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2, 1, 3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2, 1, 3-benzoxadiazol- 5-ilo.

Los radicales heterocíclicos también pueden ser parcial o completamente hidrogenados. Het también, de este modo, puede significar, por ejemplo, 2, 3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2, 5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1, 3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2, 3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2, 5-dihidro- 1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2, 3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1, 4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1, 2, 3, 4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piraniilo, 1, 4-dioxanilo, 1, 3- dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1, 2, 3, 4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1, 2, 3, 4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8- 3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, de manera adicionalmente preferente 2, 3-metilendioxifenilo, 3, 4-metilendioxifenilo, 2, 3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4- (difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2, 3- (2-oxometilendioxi) fenilo o también 3, 4-dihidro-2H-1, 5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, de manera aún más preferente 2, 3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2- oxofuranilo.

Het significa de manera preferente un heterociclo mono- o bicíclico aromático que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S. De manera más preferente Het significa piridilo, pirimidinilo, furanilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo, indolilo, benzimidazolilo o indazolilo.

Het¹ significa de manera preferente piridilo, pirimidinilo, furanilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo, indolilo, benzimidazolilo o indazolilo.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse en una cantidad de métodos bien conocidos para los expertos en el arte, que incluyen, pero no se limitan a aquellos descritos a continuación, o a través de modificaciones de estos métodos mediante la aplicación de técnicas estándar conocidos por aquellas personas expertas en el arte de síntesis orgánicas. Todos los procesos revelados en asociación con la presente invención están contemplados para ser practicados a cualquier escala, incluyendo miligramos, gramo, multigramos, kilogramos, multi-kilogramos o escala industrial comercial.

Resultará evidente que los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono sustituidos asimétricamente, y pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Así, todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura son intencionadas, a menos que la estereoquímica específica o la forma isomérica esté indicada específicamente. Es bien conocido en la técnica cómo preparar tales formas ópticamente activas. Por ejemplo, las mezclas de estereoisómeros pueden separarse mediante técnicas estándar que incluyen, pero no se limitan a, la resolución de formas racémicas; cromatografía normal, en fase reversa y quiral, formación preferencial de sales, recristalización, y similares, o por síntesis quiral bien a partir de materiales de partida activos o por síntesis quiral deliberada de centros diana.

En las reacciones descritas en lo sucesivo, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, donde éstos son deseados en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales pueden ser utilizados de acuerdo con la práctica estándar, por ejemplo, véase T.W. Greene y P. G. M. Wuts in *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley y Sons, 1991; J. F. W. McOmie in *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973.

Algunas reacciones pueden llevarse a cabo en la presencia de una base. No hay una restricción particular acerca de la naturaleza de la base que se va a utilizar en esta reacción, y cualquier base utilizada convencionalmente en reacciones de este tipo puede ser utilizada igualmente en la presente invención, dado que no tiene efectos adversos sobre otras partes de la molécula. Ejemplos de bases adecuadas incluyen: hidróxido de sodio, carbonato de potasio, tertiobutilato de potasio, tertioamilato de sodio, trietilamina, hexametildisililazida de potasio, hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; compuestos de alquil litio, tales como metil litio y butil litio; y alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido de sodio y etóxido de sodio.

Usualmente, las reacciones se llevan a cabo en un disolvente adecuado. Pueden utilizarse una variedad de disolventes, con la condición de que no tengan efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos implicados. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos, los cuales pueden ser hidrocarburos aromáticos, alifáticos o cicloalifáticos, tales como el hexano, ciclohexano, benceno, tolueno y xileno; amidas, tales como dimetilformamida; alcoholes tales como etanol y metanol y éteres tales como dietil éter, dioxano y tetrahydrofurano.

Las reacciones pueden tener lugar en un amplio rango de temperaturas. En general, se observó conveniente ejecutar la reacción a una temperatura que desde 0 °C hasta 150 °C (más preferentemente desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta 100 °C). El tiempo requerido para la reacción puede también variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, principalmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, puesto que la reacción se efectúa bajo las condiciones preferentes descritas anteriormente, un período de 3 horas hasta 20 horas resultará habitualmente suficiente.

El compuesto preparado de este modo puede ser recuperado a partir de la mezcla de reacción por medios convencionales. Por ejemplo, los compuestos pueden ser recuperados mediante destilación del disolvente desde la mezcla de reacción o, si es necesario, después de eliminar el disolvente por destilación a partir de la mezcla de reacción, verter el residuo en agua seguido por la extracción con un disolvente orgánico inmiscible en agua y la destilación del disolvente del extracto. Adicionalmente, el producto, si se desea, puede ser purificado adicionalmente mediante diversas técnicas bien conocidas, tales como recristalización, reprecipitación o las diversas técnicas de cromatografía, principalmente cromatografía en columna o cromatografía de capa fina preparativa.

Sales farmacéuticas y otras formas

Dichos compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse en su forma no salina final. Por otro lado, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, las cuales pueden ser derivadas a partir de diversos ácidos y bases orgánicas e inorgánicas mediante procedimientos conocidos en el arte. Las formas de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I son en su mayoría preparadas por métodos convencionales. Si el compuesto de la fórmula I contiene un grupo carboxilo, una de sus sales adecuadas puede formarse haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la correspondiente sal de adición básica. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I están igualmente incluidas. En el caso de ciertos compuestos de la fórmula I, las sales de adición ácida pueden formarse tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sales correspondientes de los mismos, tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil y monoarilsulfonatos, tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y las correspondientes sales de los mismos, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. De acuerdo con lo anterior, sales de adición ácida aceptables farmacéuticamente de los compuestos de la fórmula I incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacturato (del ácido místico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una restricción.

Adicionalmente, las sales básicas de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, pero no pretende representar una restricción. De las sales antes mencionadas, se da preferencia al amonio; las sales de los metales alcalino sodio y potasio, y las sales de los metales alcalinotérreo calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de la fórmula (I) que se derivan a partir de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, que también incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitlohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), pero esto no pretende representar una restricción.

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizados utilizando agentes tales como haluros de (C₁-C₄)alquilo, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de di(C₁-C₄)alquilo, por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de (C₁₀-C₁₈)alquilo, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aril(C₁-C₄)alquilo, por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Compuestos tanto solubles en agua como solubles en aceite pueden prepararse de acuerdo con la invención utilizando tales sales.

Las sales farmacéuticas antes mencionadas que resultan preferentes incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomaleato, tosilato y trometamina, pero esto no pretende representar una restricción.

- 5 Las sales de adición ácida de los compuestos básicos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, se preparan poniendo la forma de base libre en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, causando la formación de la sal de una manera convencional. La base libre puede ser regenerada poniendo la forma de sal en contacto con una base y aislando la base libre de una manera convencional. Las formas de base libre difieren en ciertos aspectos de las sales correspondientes formadas con las mismas con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; para los propósitos de la invención, sin embargo, las sales de otra manera corresponden a las formas de base libre respectivas de las mismas.

- 10 Como se mencionó, las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Metales preferentes son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminas orgánicas preferentes son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaina.

- 15 Las sales de adición básica de los compuestos ácidos de acuerdo con la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, causando la formación de la sal de una manera convencional. El ácido libre puede ser regenerado poniendo la forma de sal en contacto con un ácido y aislando el ácido libre de una manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en ciertos aspectos de las formas de sal correspondientes de los mismos con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; para los propósitos de la invención, sin embargo, las sales corresponden de otra manera a las formas del ácido libre respectivas de las mismas.

- 20 Si un compuesto de acuerdo con la invención contiene más de un grupo que sea capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también abarca sales múltiples. Formas de sales múltiples típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, pero esto no pretende representar una restricción.

- 25 Con respecto a lo establecido anteriormente, puede verse que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en conexión con lo presente se entiende que significa un ingrediente activo que comprende un compuesto de la fórmula (I) en la forma de una de sus sales, en particular si su forma salina imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas sobre el ingrediente activo en comparación con la forma libre del ingrediente activo o cualquier otra forma salina del ingrediente activo utilizada anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo también puede proveer este ingrediente activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada la cual no tenía anteriormente y que puede tener aún una influencia positiva sobre la farmacodinámica de este ingrediente activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

- 30 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser quirales obedeciendo a su estructura molecular y pueden presentarse por consiguiente en diversas formas enantioméricas. Por lo tanto pueden existir en forma racémica u ópticamente activa.

- 35 Debido a que la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos de acuerdo con la invención puede diferir, puede ser deseable utilizar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o incluso los intermedios pueden ser separados en compuestos enantioméricos mediante mediciones químicas o físicas conocidas para la persona experta en el arte o incluso empleados como tales en la síntesis.

- 40 En el caso de aminas racémicas, los diastereoisómeros se forman a partir de la mezcla por reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Ejemplos de agentes de resolución adecuados son ácidos ópticamente activos, tales como las formas R y S de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos con protección adecuada en N (por ejemplo N-benzoilprolina o N-benzenosulfonilprolina), o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También es ventajosa una resolución de enantiómeros cromatográfica con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de carbohidratos o polímeros de metacrilato derivados quiralmente inmovilizados sobre gel de sílice). Eluyentes adecuados para este propósito son mezclas de disolventes acuosos o alcohólicos, tales como, por ejemplo, hexano/isopropanol/ acetonitrilo, por ejemplo, en la relación de 82:15:3.

- 45 Para la resolución quiral de los racematos pueden usarse los siguientes ácidos y aminas: como ejemplos, pueden utilizarse los siguientes ácidos quirales: 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, ácido (-)-canfórico, R-(-)-1,1'-binaftalen-2, 2'-diilo hidrogenofosfónico, ácido (+)-canfánico, ácido (-)-

canfánico, ácido (S)-(+)-2-fenilpropiónico, ácido (R)-(+)-2-fenilpropiónico, ácido D-(-)-mandélico, ácido L-(+)-mandélico, ácido D-tartárico, ácido L-tartárico, o cualquier mezcla de ellos.

Como ejemplos, pueden utilizarse las siguientes aminas quirales: quinina, brucina, (S)-1-(benciloximetil) 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 -metilbencilamina o cualquier mezcla de ellas.

La invención hace referencia adicionalmente al uso de los compuestos y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento (composición farmacéutica), en particular mediante métodos no químicos. Pueden convertirse en una forma de dosificación adecuada en la presente invención junto con al menos un excipiente o adyuvante sólido, líquido y/o semilíquido, si se desea, en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales.

La invención hace referencia adicionalmente a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la invención, y/o derivados farmacéuticamente utilizables, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en la forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosificación. Tal unidad puede comprender, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, de manera preferente 1 mg a 700 mg, de manera particularmente preferente 5 mg a 100 mg, de un compuesto de acuerdo con la invención, dependiendo de la condición de la enfermedad tratada, el método de administración y la edad, peso y condición del paciente, o pueden administrarse formulaciones farmacéuticas en la forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosificación. Las formulaciones en unidades de dosificación preferentes son aquellas que comprenden una dosis o parte de una dosis diaria, tal como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un ingrediente activo. Adicionalmente, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse utilizando un proceso que es conocido en general en el arte farmacéutico.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración a través de cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, por métodos por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales formulaciones pueden prepararse utilizando todos los procesos conocidos en el arte farmacéutico, por ejemplo, mediante la combinación del ingrediente activo con el(los) excipiente(s) o adyuvante(s).

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración por vía oral pueden administrarse como unidades separadas, tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos, soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos en espuma, o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Así, por ejemplo, en el caso de la administración por vía oral en la forma de un comprimido o cápsula, el componente de ingrediente activo puede ser combinado con un excipiente oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable inerte, tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan por trituración del compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezcla del mismo con un excipiente farmacéutico triturado de manera similar, tal como, por ejemplo, un carbohidrato comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Un sabor, conservante, dispersante y colorante pueden estar presentes de la misma manera.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo tal como se describió anteriormente y llenando cubiertas de gelatina conformadas con la misma. Pueden agregarse deslizantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. Puede agregarse un desintegrante o solubilizante, tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, con el fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después de que la cápsula ha sido ingerida.

Además, si se desea o es necesario, pueden incorporarse de la misma forma en la mezcla aglomerantes, lubricantes y desintegrantes adecuados así como colorantes. Aglomerantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, endulzantes hechos a partir de maíz, goma natural y sintética, tales como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen, sin restringirse a los mismos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan mediante, por ejemplo, la preparación de una mezcla en polvo, granulación o presión en seco de la mezcla, adición de un lubricante y un desintegrante y presión de la mezcla completa para proporcionar comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto triturado de una forma adecuada con un

diluyente o una base, tal como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglomerante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la disolución, tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla en polvo puede ser granulada por humectación con un aglomerante, tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y presionándolo a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede hacerse pasar a través de una máquina formadora de comprimidos, produciendo grumos con una forma no uniforme que se rompen para formar gránulos. Los gránulos pueden ser lubricados mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral con el fin de prevenir la adhesión a los moldes de formación de los comprimidos. La mezcla lubricada luego se presiona para proporcionar los comprimidos. Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden ser combinados con un excipiente inerte de flujo libre, y luego presionados directamente para obtener comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o prensado en seco. Puede estar presente también una capa protectora transparente u opaca consistente de una capa sellante de shellac, una capa de azúcar o de material polimérico y una capa de brillo de cera. Los colorantes pueden ser agregados a estos recubrimientos con el fin permitir diferenciar entre diferentes unidades de dosificación.

Pueden prepararse líquidos orales, tales como, por ejemplo, solución, jarabes y elixires en la forma de unidades de dosificación para que una cantidad dada comprenda una cantidad previamente especificada de los compuestos. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Los solubilizantes y emulsificantes, tales como, por ejemplo, alcohol isoestearílico etoxilado y éteres de polioxietileno sorbitol, conservantes, aditivos saborizantes, tales como, por ejemplo, aceite de menta o endulzantes naturales o sacarina u otros endulzantes artificiales y similares, pueden agregarse de la misma manera.

Las formulaciones de la unidad de dosificación para la administración por vía oral, si se desea, pueden ser encapsuladas en microcápsulas. La formulación también puede ser preparada de tal manera que la liberación sea extendida o retardada, tal como, por ejemplo, mediante recubrimiento o inclusión del material particulado en polímeros, ceras y similares.

Los compuestos de acuerdo con la invención y sales, solvatos y derivados funcionales fisiológicamente de los mismos pueden administrarse también en la forma de sistemas de administración con liposomas, tales como, por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de acuerdo con la invención y las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos pueden administrarse utilizando anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los cuales se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos pueden ser acoplados a polímeros solubles como vehículos del medicamento diana. Tales polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamido-fenol, polihidroxietilaspártamido-fenol o polietileno óxido polilisina, sustituidos con radicales palmitoilo. Los compuestos pueden ser acoplados adicionalmente a una clase de polímeros biodegradables, los cuales son adecuados para alcanzar la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poli-epsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque entrecruzados o anfifáticos de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica pueden administrarse como apósitos independientes para un contacto a largo plazo y cercano a la epidermis del receptor. Así, por ejemplo, el ingrediente activo puede ser suministrado a partir del apósito por iontoforesis, tal como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research*, 3 (6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para su administración por vía tópica pueden ser formulados como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

Para el tratamiento del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, las formulaciones se aplican de manera preferente como un ungüento o crema tópicos. En el caso de una formulación para obtener un ungüento, el ingrediente activo puede ser empleado bien sea con una base de crema parafínica o miscible en agua. De manera alternativa, el ingrediente activo puede ser formulado para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su aplicación por vía tópica al ojo incluyen gotas para ojos, en las cuales el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, en particular un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su aplicación por vía tópica en la boca abarcan pastas, pastillas y lavados bucales.

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

- 5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración por vía nasal en las cuales la sustancia portadora es un sólido, comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el rango de 20-500 micrones, el cual se administra en la forma en el cual se realiza una aspiración, es decir por inhalación rápida a través de las vías nasales a partir de un recipiente que contiene el polvo y que se sostiene cercano a la nariz. Formulaciones adecuadas para su administración como aspersión nasal o gotas para la nariz con un líquido como sustancia portadora abarcan soluciones de ingrediente activo en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración por inhalación abarcan polvos o nieblas finamente divididos en partículas, los cuales pueden ser generados por diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

- 15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración por vía vaginal pueden administrarse como formulaciones en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones.

- 20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración por vía parenteral incluyen soluciones para inyecciones acuosas y no acuosas estériles que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor que va a ser tratado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, las cuales pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en envases de dosis individuales o dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales sellados, y almacenados en estado de secado por congelación (lío-filizados), de tal manera que solamente es necesaria la adición de un líquido portador estéril, por ejemplo agua para propósitos de inyección, inmediatamente antes del uso.

- 25 Las soluciones y suspensiones para inyección preparadas de acuerdo con la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Sobra decir que, además de los constituyentes mencionados en particular anteriormente, las formulaciones pueden también comprender otros agentes usuales en el arte con respecto al tipo en particular de formulación; así, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para su administración por vía oral pueden comprender sabores.

- 30 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención depende de un número de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y peso del humano o animal, la condición de enfermedad precisa que requiere tratamiento, y su severidad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y está determinado finalmente por el médico o veterinario que realiza el tratamiento. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención está generalmente en el rango de 0.1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día, y de forma particularmente habitual en el rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. De este modo, la cantidad real por día para un mamífero adulto que pesa 70 kg está usualmente entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede ser administrada como una dosis individual por día o generalmente en una serie de dosis parciales (tales como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de tal manera que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad efectiva de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse como la fracción de la cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con la invención per se.
- 40 Puede asumirse que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otras condiciones mencionadas anteriormente.

Ejemplos

- 45 Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin, sin embargo, limitarla. Los materiales de partida utilizados son productos conocidos o productos preparados de acuerdo con procedimientos conocidos. Los porcentajes se expresan sobre una base en peso, a menos que se mencione otra cosa.

Los compuestos se caracterizan especialmente a través de las siguientes técnicas analíticas.

Los espectros RMN fueron adquiridos utilizando un espectrómetro de RMN Bruker Avance DPX 300 MHz.

Las masas fueron determinadas por HPLC acoplado con un detector de masas Agilent Series 1100. Los puntos de fusión (p.f.) fueron medidos sobre un bloque Stuart Scientific.

- 50 **Ejemplo 1:** 5-hidroxi-1,4-dihidroquinoxalin-2,3-diona (ejemplo comparativo)

Una solución de 2,3-diaminofenol (50 g) y 1,1'-oxalildiimidazol (92 g) y tetrahidrofurano (1.2 L) se somete a reflujo 30 minutos. El disolvente se extrae bajo presión reducida y el sólido restante se lleva a acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 1 M de solución hidroclicórica acuosa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo vacío. El sólido crudo obtenido se recrystaliza a partir de dimetilformamida; producción: 14.8 g; MS: 177.1 (M-1);

5 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ [ppm] 6.61 (m, 2H); 6.91 (ss, 1H), 10.21 (s(1 H); 11.05 (s, 1 H); 11.85 (s, 1 H).

Ejemplo 2: 8- hidroxil-1, 4-dihidro-pirido[2,3-*b*]pirazin-2,3-diona

10 Etapa 1: Una solución de 2- cloro- 4- hidroxil-3-nitro- piridina (1.95 g) en solución de amoniacol acuosa concentrada (100 mL) se agita 3 días a 110 °C en una vasija sellada herméticamente. La mezcla de reacción se concentra de manera parcial; entonces el precipitado formado se recoge, se lava con agua y acetato de etilo; producción: se obtuvo 1.1 g de un sólido de color marrón; MS: 154.1 (M- 1);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) : δ [ppm] 5.78 (d, 1 H) ; 7.27 (d, 1 H) ; 7.69 (s, 2H) ; 10.62 (bs, 1H)

15 Etapa 2: El compuesto previo (1.1 g), 10% de paladio sobre carbono (200 mg) en una mezcla de metanol/dimetilformamida (20 ml/ 20 ml) se agita bajo atmósfera de hidrógeno durante 1 día. La solución se filtra y los disolventes se eliminan bajo presión reducida. El sólido crudo se recrystaliza a partir de metanol. Se obtienen 559 mg de un sólido de color marrón; MS: 124.1 (M- 1);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ [ppm] 6.15 (d, 1 H); 7.15 (d, 1 H)

20 Etapa 3: El compuesto previo (559 mg) y dihidrato de ácido oxálico (1.15 g) en una solución de 4M de ácido hidroclicórico acuoso (50 mL) se calienta en reflujo durante la noche. El precipitado formado bajo refrigeración se recupera, se lava con agua y acetato de etilo. Se obtuvo 250 mg de un sólido de color verde oscuro; MS: 178.1 (M-1);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ [ppm] 6.68 (d, 1 H); 7.82 (d, 1 H); 11.40 (bs, 1 H);

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75.5 MHz): δ [ppm] 107.36 and 141.18 (CH); 111.23, 139.02, 153.32, 154.72, 156.34 (C cuaternario).

Ejemplo 3: 5-metoxil-1-metil-1,4-dihidroquinoxalin-2,3-diona

25 Etapa 1: Una solución de 1-fluoro- 3-metoxil- 2-nitro-fenil (2.36 g) y 40% de metilamina acuosa (16.1 mL) en metanol (50 mL) se calienta a 70 °C durante la noche. El disolvente se elimina bajo presión reducida y el crudo se lleva a acetato de etilo. La solución orgánica se lava con agua y a continuación se seca sobre sulfato de sodio. Un sólido de color rojo (2.33 g) cristaliza después de la eliminación del disolvente; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) : δ [ppm] 2.72 (d, 3H) ; 3.78 (s, 3H) ; 6.17 (q, 1H) ; 6.37 (d, 1 H) ; 6.40 (d, 1 H) ; 7.27 (dd, 1 H) .

30 Etapa 2: El sólido previo (3.13 g) y 10% de paladio sobre carbono (500 mg) en metanol (50 mL) se agita bajo atmósfera de hidrógeno durante la noche. La solución se filtra sobre celita y el disolvente se elimina bajo presión reducida. Se obtuvo 2.5 g de un sólido de color negro;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ [ppm] 2.70 (d, 3H); 3.71 (s, 3H); 3.98 (bs, 2H); 4.61 (q, 1 H); 6.15 (d, 1H); 6.28 (d, 1 H); 6.52 (dd, 1H).

35 Etapa 3: El compuesto previo (2.48 g) y el dihidrato de ácido oxálico (4.2 g) en una solución de 4M ácido hidroclicórico acuoso (100 mL) se calienta en reflujo durante la noche. El precipitado formado bajo refrigeración se recupera, se lava con agua y acetato de etilo. Se obtienen 2.12 g de un sólido de color gris; MS: 207.1 (M+1); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ [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).

Ensayos Biológicos

40 - Actividad Enzimática

45 La siguiente prueba biológica permite la determinación de la eficacia de tales compuestos de la fórmula (I) en la proteína AMPK ($\alpha 1\beta 1\gamma 2$ recombinante). La enzima AMPK humana recombinante fue expresada en *E. coli* y fue reactivada in vitro por LKB1 antes de la determinación de la actividad enzimática. Las actividades de la enzima AMPK fueron probadas utilizando la tecnología A Delfia. Las actividades de la enzima AMPK fueron llevadas a cabo en placas de microtitulación (tampón Hepes 50mM, pH 7.4 con ATP 125 μM respectivamente) en presencia de un sustrato de péptido sintético (AMARAASAAALARRR, el péptido "AMARA") y activadores en diluciones en serie. Las

reacciones fueron iniciadas mediante la adición de AMPK (50-100 ng). Después de la mezcla, las placas fueron incubadas durante 30 minutos a temperatura ambiente. La actividad enzimática fue probada utilizando un anticuerpo anti-fosfoserina para medir la cantidad de fosfato incorporado en el AMARAA.

Actividad:

- 5 La relación entre el porcentaje % de control (actividad basal) del compuesto de la fórmula (I) a 30 μ M y el porcentaje % de control (actividad basal) de AMP (sustrato natural) a 30 μ M.

Los compuestos de la fórmula (I) se consideran como activadores directos de AMPK si el ratio es 90% o superior. Estos compuestos que siguen a continuación ilustraron la actividad biológica "in vitro"

• 5- hidroxí- 1, 4- dihidroquinoxalin- 2, 3-diona: 130%

- 10 • éster de ácido 2, 3- dioxo- 1, 2, 3, 4- tetrahidro- quinoxalin- 5- il acético: 120%

Los siguientes ejemplos hacen referencia a preparaciones farmacéuticas:

Ejemplo A: viales de inyección

- 15 Una solución de 100 g de un ingrediente activo según la invención y 5 g de hidrogenfosfato de disodio en 3 l de agua bidestilada se ajusta a pH 6.5 utilizando ácido clorhídrico 2N, se filtra estéril, se transfiere a viales de inyección, se liofiliza bajo condiciones estériles y se sella bajo condiciones estériles. Cada vial de inyección contiene 5 mg de ingrediente activo.

Ejemplo B: Supositorios

- 20 Una mezcla de 20 g de un ingrediente activo de acuerdo con la invención con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao se funde, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de ingrediente activo.

Ejemplo C: Solución

- 25 Se prepara una solución a partir de 1 g de un ingrediente activo de acuerdo con la invención, 9.38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28.48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0.1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6.8, y la solución se hace hasta 1 l y se esteriliza mediante irradiación. Se puede utilizar esta solución en la forma de gotas para ojos.

Ejemplo D: Ungüentos

Se mezclan 500 mg de un ingrediente activo de acuerdo con la invención con 99.5 g de Vaselina bajo condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

- 30 Una mezcla de 1 kg de ingrediente activo de acuerdo con la invención, 4 kg de lactosa, 1.2 kg de almidón de patata, 0.2 kg de talco y 0.1 kg de estearato de magnesio se presiona para obtener comprimidos en una forma convencional, de tal manera que cada comprimido contenga 10 mg de ingrediente activo.

Ejemplo F: Grageas

- 35 Se presionan los comprimidos de forma análoga al Ejemplo E y posteriormente se recubren en una forma convencional con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

Se introducen 2 kg de ingrediente activo de acuerdo con la invención en cápsulas de gelatina dura en una manera convencional, de tal forma que cada cápsula contenga 20 mg del ingrediente activo.

Ejemplo H: Ampollas

Una solución de 1 kg de un ingrediente activo de acuerdo con la invención en 60 l de agua bidestilada se filtra estéril, se transfiere en ampollas, se liofiliza bajo condiciones estériles y se sella bajo condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de ingrediente activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto seleccionado del grupo

éster del ácido 2, 3-dioxo- 1, 2, 3, 4-tetrahidro-quinoxalin- 5-il acético,

5-hidroxi- 4-metil- 1, 4-dihidroquinoxalin- 2, 3-diona,

5 5-hidroxi- 1, 4-dimetil- 1, 4-dihidroquinoxalin- 2, 3-diona,

1, 4-dimetil- 5-metoxi- 1, 4-dihidroquinoxalin- 2, 3-diona,

ácido 2, 2-dimetil-propiónico 2, 3-dioxo- 1, 2, 3, 4-tetrahidro-quinoxalin- 5-il éster,

8-metoxi- 1-metil- 1, 4-dihidroquinoxalin- 2, 3-diona,

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

10 8-hidroxi- 1, 4-dihidro-pirido [2, 3- b] pirazin- 2, 3-diona,

5- metoxi- 1- metil- 1, 4- dihidroquinoxalin- 2, 3- diona,

5- hidroxi- 1- metil- 1, 4- dihidroquinoxalin- 2, 3- diona,

5- (2- hidroxi- etoxi)- 1, 4- dihidro- quinoxalin- 2, 3- diona,

15 y sales y estereoisómeros de los mismos utilizables farmacéuticamente, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

2. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto según la reivindicación 1, y/o sales y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente utilizables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y de manera opcional excipientes y/o adyuvantes.

20 3. Uso de compuestos según la reivindicación 1, y sales y estereoisómeros de los mismos utilizables farmacéuticamente, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del síndrome metabólico, diabetes, obesidad, cáncer, inflamación, enfermedades cardiovasculares.

25 4. Uso de compuestos según la reivindicación 1 y derivados, sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos utilizables farmacéuticamente, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del síndrome metabólico, diabetes, obesidad.