

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 583**

51 Int. Cl.:

C07D 241/44 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2009 E 09718118 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2015 EP 2247580**

54 Título: **Derivados de quinoxalinona como estimuladores de la secreción de insulina, métodos para su obtención y su uso para el tratamiento de la diabetes**

30 Prioridad:

05.03.2008 EP 08004053

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

19.10.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BOTTON, GÉRARD;
VALEUR, ERIC;
KERGOAT, MICHELINE;
CHARON, CHRISTINE y
ELBAWAB, SAMER**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 548 583 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 quinoxalinona como estimuladores de la secreción de insulina, métodos para su obtención y su uso para el tratamiento de la diabetes.

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a determinados derivados de quinoxalinona como estimuladores de la secreción de insulina. La invención también se refiere a la preparación y al uso de estos derivados de quinoxalinona para la profilaxis y/o el tratamiento de la diabetes y patologías relacionadas.

Antecedentes de la invención

- 10 La diabetes mellitus de tipo 2 es una de las enfermedades más comunes en el mundo. En 2007 se estimó su prevalencia en el 5,9 % de la población adulta (246 millones de personas) y sigue en aumento. Esta enfermedad es aún más grave dado que podría causar micro y macrocomplicaciones graves, las cuales podrían provocar discapacidad o ser mortales, ya que la diabetes es un factor de riesgo importante para enfermedades cardiovasculares e ictus.

- 15 La diabetes de tipo 2 se caracteriza por una hiperglucemia en ayunas y posprandial, consecuencia de dos defectos principales: una resistencia a la insulina a nivel de los tejidos diana y una secreción de insulina alterada a partir de las células beta pancreáticas. Parece que esta última anomalía aparece muy temprano ya que está presente en la etapa de tolerancia a la glucosa alterada (TGA) (Mitrakou y col., N. Engl. J. Med. 326 22-29, 1992). En el estudio prospectivo de la diabetes en Reino Unido (UKPDS, por sus siglas en inglés) se ha observado que ya se ha perdido el 50 % de la función de las células beta cuando se diagnostica la diabetes, lo que sugiere que el deterioro de la función de las células beta puede que empiece 10-12 años antes del diagnóstico de la diabetes (*Holman, Diabetes Res. Clin. Pract. 40: S21, 1998 o UKPDS Group, Diabetes 44: 1249-58, 1995*).

- 20 La secreción defectuosa de insulina se debe a un defecto cuantitativo y cualitativo de las células beta, es decir, una masa reducida de células beta y un defecto específico de la liberación de insulina en respuesta a la glucosa, especialmente la primera fase de la secreción, puesto que se conserva la respuesta a secretagogos distintos a glucosa (Pfeifer y col., Am. J. Med. 70: 579-88, 1981). La importancia de restablecer un perfil normal de liberación de insulina en respuesta a la glucosa para mantener el control glucémico dentro de un intervalo normal se basó en estudios con voluntarios no diabéticos que mostraron que retrasar la primera fase de secreción de insulina en respuesta a la glucosa provocaba intolerancia a la glucosa (Calles-Escandon y col., Diabetes 36: 1167-72, 1987).

- 30 Se sabe que los antidiabéticos orales disponibles para el tratamiento de pacientes con diabetes de tipo 2, como las sulfonilureas o las glinidas, inducen la secreción de insulina mediante la unión al receptor de sulfonilurea en los canales de K-ATP de las células beta, lo que provoca un aumento de la exocitosis intracelular de calcio e insulina. Esta liberación de insulina, por tanto, es completamente independiente del nivel de glucosa en plasma y el tratamiento con estas moléculas normalmente induce una hiperinsulinemia sostenida que podría provocar varios efectos secundarios, como hipoglucemia grave, aumento de peso corporal y agravamiento del riesgo cardiovascular. Además, la hiperinsulinemia prolongada observada en el tratamiento con sulfonilurea, sin ningún efecto de conservación de la masa de células beta, podría provocar una insuficiencia secundaria debido a la extenuación de las células beta, otro efecto secundario perjudicial de estos compuestos.

- 40 Un nuevo tratamiento de la diabetes de tipo 2 debería restablecer un perfil normal de liberación de insulina específicamente en respuesta a la glucosa y, a su vez, conservar o aumentar la masa de células beta. Esto se observa con análogos de GLP-1, tales como exenatida o liraglutida, aunque estas moléculas son péptidos y deben administrarse por vía parenteral.

Tales características para una nueva molécula pequeña oral constituirían una gran ventaja sobre los demás fármacos antidiabéticos.

- 45 Los compuestos de la presente invención son estimuladores de la secreción de insulina, útiles para el tratamiento de la diabetes y patologías relacionadas. Reducen los niveles de glucosa en sangre restableciendo la secreción defectuosa de insulina inducida por glucosa en pacientes con diabetes de tipo 2.

En la solicitud de patente EP 995742 se describen inhibidores de cGMP-PDE, caracterizados por la presencia de un grupo sulfonamida -SO₂NHCO-, útiles como hipoglucémicos, broncodilatadores, vasodilatadores, inhibidores de las células de músculo esquelético y efectos antialérgicos.

En el documento EP 1068190 se describen inhibidores de quinoxalinas serina proteasas para el tratamiento de trastornos trombóticos.

En el documento US 4.181.724 se describen compuestos quinoxalinas útiles para expandir la luz o las vías respiratorias en mamíferos.

- 5 Kalinin AA y col. (Chemistry of Heterocyclic Compounds 2004, 40(11): 1510-1512) se describen espirotiazol[4',2]- y tiazol[3,4-a]-quinoxalinas a base de 3-(alfa-bromometil)- quinoxalin-2-onas y tiourea.

En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 107290-60-8 se describe el compuesto 1-etil-3-(2-metilpropil)-2(1H)-quinoxalinona.

- 10 En el documento WO 2005/112630 se describen derivados quinoxalin-2-ona como agentes protectores de cosecha que son adecuados como protectores de plantas cultivadas o cosechas frente a los efectos fitotóxicos de productos agroquímicos como plaguicidas, sobre dichas plantas.

En el documento WO 2005/028451 se describen tetrahydroquinoxalinas y sus usos como agonistas del receptor M2 de acetilcolina para el tratamiento y/o profilaxis de, en particular, enfermedades cardiovasculares.

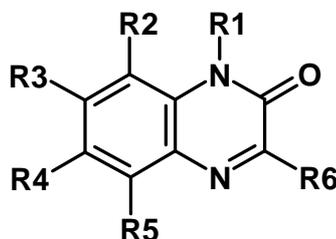
- 15 En el documento WO 91/05772 se describen nuevos derivados de dihidro-1,2-oxi-2-quinoxalina como agentes broncolíticos para el tratamiento de bronconeumopatías obstructivas crónicas, insuficiencia respiratoria y enfermedades cardiovasculares.

En el documento US 6.348.461 se describen derivados del ácido quinoxalin-carboxílico asimétricamente disustituidos en 6,7 como antagonistas frente a receptores de aminoácidos excitadores como el receptor AMPA.

- 20 En el documento WO 2005/067932 se describen derivados (3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-il-amino)-benzamida como inhibidores de la glucógeno fosforilasa para el tratamiento de la diabetes y la obesidad.

Resumen de la invención

La presente invención va dirigida a los siguientes derivados de quinoxalinona. Dichos derivados son útiles para el tratamiento de la diabetes y de patologías relacionadas con la misma:



- 25 3-(4-clorofenil)-1-(2,2-difluoroetil)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-trifluoroetil)quinoxalin-2(1H)-ona
 1-etil-6,7-difluoro-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2(1H)-ona
 30 1-etil-6,7-difluoro-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-fluoro-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
 3-(4-clorobencil)-1-etil-quinoxalin-2(1H)-ona
 3-(4-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)quinoxalin-2(1H)-ona
 5 1-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(4-trifluorometilfenil)quinoxalin-2(1H)-ona
 1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2(1H)-ona
 3-(4-clorofenil)-1-etil-5-fluoroquinoxalin-2(1H)-ona
 3-(4-clorofenil)-1-etil-quinoxalin-2(1H)-ona
 3-(2-clorofenil)-1-etil-quinoxalin-2(1H)-ona
 10 1-etil-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2(1H)-ona
 1-etil-3-(4-metilfenil)quinoxalin-2(1H)-ona
 1-etil-3-(4-fluoro-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
 15 1-etil-3-(4-metanosulfonil-fenil)quinoxalin-2(1H)-ona
 3-(2,4-dimetoxi-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
 20 ácido 4-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-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(1H)-ona
 25 1-etil-3-(1H-indol-6-il)quinoxalin-2(1H)-ona
 1-etil-3-(1H-indol-5-il)quinoxalin-2(1H)-ona
 1-etil-3-(4-metilbencil)quinoxalin-2(1H)-ona
 1-etil-3-(4-morfolin-4-ilfenil)quinoxalin-2(1H)-ona
 3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-etilquinoxalin-2(1H)-ona
 30 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-etilquinoxalin-2(1H)-ona

1-etil-3-bencilquinoxalin-2(1*H*)-ona

así como sus formas racémicas, tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, epímeros y polimorfos, y sus mezclas, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Más preferiblemente, los compuestos según la invención pueden seleccionarse entre:

- 5 1-ciclopropil-3-fenilquinoxalin-2(1*H*)-ona
 1-etil-3-(4-fluoro-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
- 10 3-(4-clorofenil)-1-(2,2-difluoroetil)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

así como sus formas racémicas, tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, epímeros y polimorfos, y sus mezclas, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 15 La invención también se refiere a las formas racémicas, formas tautoméricas, enantiómeros, diastereoisómeros, epímeros y sales orgánicas o minerales de los compuestos de la presente invención, así como a sus formas cristalinas, incluyendo sus formas polimórficas y las formas polimórficas de los compuestos de la presente invención.

- 20 La presente invención no solo va dirigida a las mezclas racémicas de estos compuestos, sino también a los estereoisómeros y/o diastereoisómeros individuales de los mismos, así como a mezclas de ellos en todas las proporciones.

Los compuestos de la invención, como se define anteriormente, que contienen una función suficientemente ácida o una función suficientemente básica, o ambas, pueden incluir las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables de un ácido orgánico o mineral, o de una base orgánica o mineral.

- 25 La expresión «sales farmacéuticamente aceptables» se refiere a las sales de adición de ácido orgánicas y minerales relativamente no tóxicas, así como a las sales de adición de base de los compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos.

- 30 En particular, las sales de adición de ácido se pueden preparar haciendo reaccionar independientemente el compuesto purificado en su forma purificada con un ácido orgánico o mineral y aislando la sal así formada. Las sales resultantes son, por ejemplo, clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, hidrogenosulfatos, dihidrogenofosfatos, citratos, maleatos, fumaratos, trifluoroacetatos, 2-naftalensulfonatos y *para*-toluensulfonatos.

- 35 La invención también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables con bases orgánicas o inorgánicas. En particular, las sales de adición de base se pueden preparar haciendo reaccionar independientemente el compuesto purificado en su forma purificada con una base orgánica o inorgánica y aislando la sal así formada. Las sales resultantes son, por ejemplo, las sales metálicas, particularmente sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos y sales de metales de transición (como sodio, potasio, calcio, magnesio o aluminio), o sales obtenidas con bases, tales como amoníaco o aminas secundarias o terciarias (como dietilamina, trietilamina, piperidina, piperazina o morfolina), o con aminoácidos básicos, o con osaminas (como meglumina) o con aminoalcoholes (como 3-aminobutanol y 2-aminoetanol).

- 40 La invención también se refiere a las sales utilizadas para la resolución quiral de los racematos.

Como ejemplos, pueden usarse 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 (+)-alcanfórico, ácido (-)-alcanfórico, R-(-)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil hidrogenofosfónico,

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

5 Como ejemplos, pueden usarse 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 y (S)- α -metilbencilamina o cualquier mezcla de ellas.

Se describen profármacos de los compuestos de la presente invención.

10 El término «profármaco» según se usa en este documento se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera el «fármaco» (un compuesto biológicamente activo) como resultado de reacción(es) química(s) espontánea(s), reacción(es) química(s) catalizada(s) por enzimas y/o reacción(es) química(s) metabólica(s).

El término «halógeno» se refiere a un átomo de flúor, bromo o cloro.

Los compuestos de la invención exhiben una actividad hipoglucémica y son útiles en el tratamiento de patologías relacionadas con el síndrome de resistencia a la insulina.

15 La resistencia a la insulina se caracteriza por una reducción en la acción de la insulina (cf. «Presse Medicale», (1997), 26(14), 671-677) y está implicada en muchos procesos patológicos, como la diabetes y más en particular la diabetes no dependiente de insulina (diabetes de tipo II o DMNDI), dislipidemia, obesidad, hipertensión arterial y también determinadas complicaciones cardíacas, microvasculares y macrovasculares, por ejemplo, aterosclerosis, retinopatía y neuropatía. A este respecto, se hace referencia, por ejemplo, a *Diabetes*, 37, (1988), 1595-1607; 20 *Journal of Diabetes and its complications*, 12, (1998), 110-119; *Horm. Res.*, 38, (1992), 28-32.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que contiene como principio activo al menos un compuesto de la invención, como se define anteriormente, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o varios vehículos, adyuvantes, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Un experto en la materia es consciente de toda la diversidad de tales vehículos, adyuvantes, diluyentes o excipientes 25 adecuados para formular una composición farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por diversas vías incluyendo oral, parenteral, intravenosa, intramuscular, rectal, permucosa o percutánea.

30 Se presentarán, por tanto, en forma de soluciones o suspensiones inyectables o frascos multidosis, en forma de comprimidos sencillos o recubiertos, comprimidos recubiertos de azúcar, obleas, cápsulas de gelatina, pastillas, sobrecillos, polvos, supositorios o cápsulas rectales, soluciones o suspensiones, para uso percutáneo en un solvente polar, o para uso permucoso.

Los excipientes que son adecuados para dichas administraciones son excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como los derivados de celulosa, carbonatos de metales alcalinotérreos, fosfato de magnesio, almidones, almidones modificados, lactosa y similares para formas sólidas.

35 Para el uso rectal, los excipientes preferidos son la manteca de cacao o los estearatos de polietilenglicol.

Para el uso parenteral, los vehículos de uso más apropiados son agua, soluciones acuosas, soluciones salinas fisiológicas e isotónicas.

40 Por ejemplo, en el caso de una administración oral, por ejemplo en forma de gránulos, comprimidos o comprimidos recubiertos, pastillas, cápsulas, cápsulas de gelatina, geles, sellos o polvos, una posología adecuada de los compuestos es entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg, preferiblemente entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg, más preferiblemente entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg y más preferiblemente entre aproximadamente 2 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día.

45 Si se consideran pesos corporales representativos de 10 kg y 100 kg para ilustrar el intervalo de dosificación oral diaria que se puede usar y según lo descrito anteriormente, las dosificaciones adecuadas de los compuestos de la presente invención estarán entre aproximadamente 1-10 mg por día y 1000-10 000 mg por día, preferiblemente entre aproximadamente 5-50 mg por día y 500-5000 mg por día, más preferiblemente entre aproximadamente 10-100 mg y 100-1000 mg por día y más preferiblemente entre 20-200 mg y 50-500 mg por día.

No obstante, se entenderá que el nivel de dosis específico para un paciente en concreto dependerá de diversos factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado; la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo y tipo de dieta del individuo en tratamiento; el tiempo y vía de administración; la tasa de excreción; otros fármacos que se hayan administrado previamente; y la gravedad de la enfermedad en particular que se está tratando, como es bien conocido por los expertos en la materia.

Como se ha mencionado anteriormente, las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse en forma de unidades discretas, como cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de principio activo; en forma de polvo o gránulos; en forma de solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de emulsión líquida de aceite en agua o emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también puede administrarse en forma de bolo, electuario o pasta.

En la diabetes no dependiente de insulina, para los humanos, la hiperglucemia es el resultado de dos defectos principales: una alteración de la secreción de insulina y una reducción de la eficacia de la insulina a nivel de tres sitios, a saber, hígado, músculos y tejido adiposo.

La presente invención también se refiere al compuesto reivindicado en la reivindicación 1, así como sus formas racémicas, tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, epímeros y polimorfos, y sus mezclas, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de patologías relacionadas con la hiperglucemia; para la preparación de un medicamento que induce la secreción de insulina en respuesta a la concentración de glucosa, preferiblemente para el tratamiento de la diabetes, más preferiblemente para la prevención y/o tratamiento de la diabetes de tipo II y patologías relacionadas con trastornos metabólicos, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, los cuales aumentan por hiperinsulinemia e hiperglucemia; para el tratamiento de enfermedades seleccionadas entre complicaciones microvasculares y macrovasculares relacionadas con la diabetes, como hipertensión arterial, procesos inflamatorios, microangiopatía, macroangiopatía, retinopatía y neuropatía; para la reducción de la hiperglucemia, para el tratamiento de la dislipidemia y la obesidad; o enfermedades como enfermedades cardiovasculares que comprenden aterosclerosis e isquemia miocárdica.

La presente invención también se refiere al uso de al menos un compuesto de la presente invención, así como sus formas racémicas, tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, epímeros y polimorfos, y sus mezclas, y las sales farmacéuticamente aceptables, y profármacos de los mismos, para la prevención y/o tratamiento de patologías relacionadas con la hiperglucemia, preferiblemente para el tratamiento de la diabetes, más preferiblemente para la prevención y/o tratamiento de la diabetes de tipo II y patologías relacionadas con trastornos metabólicos, hipercolesterolemia e hiperlipidemia, los cuales aumentan debido a la hiperinsulinemia y la hiperglucemia; para el tratamiento de enfermedades seleccionadas entre complicaciones microvasculares y macrovasculares relacionadas con la diabetes, como hipertensión arterial, procesos inflamatorios, microangiopatía, macroangiopatía, retinopatía y neuropatía; para la reducción de la hiperglucemia, para el tratamiento de la dislipidemia y la obesidad; o enfermedades como enfermedades cardiovasculares que comprenden aterosclerosis e isquemia miocárdica.

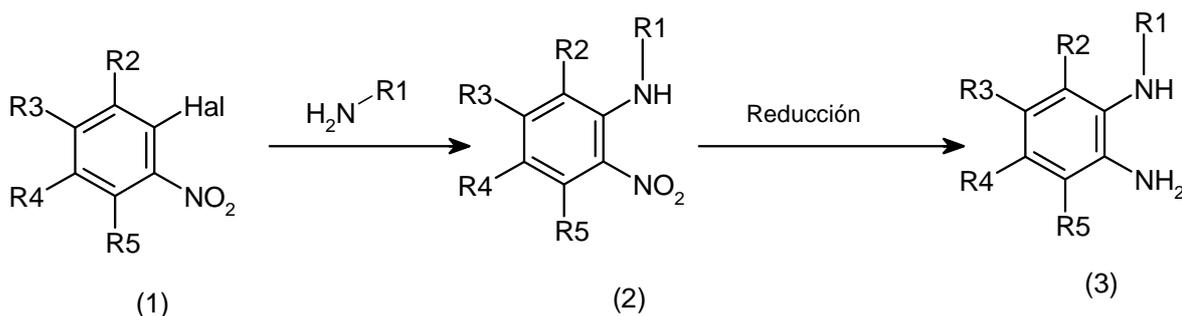
Los compuestos de la presente invención pueden producirse según los siguientes métodos representativos mostrados en el esquema 1 (preparación de los compuestos intermedios derivados diaminofenilo); esquema 2 (método A) o esquema 3 (método B) en donde R1, R2, R3, R4, R5 y R6 se corresponden con los respectivos sustituyentes de los compuestos de la presente invención y Hal es un átomo de halógeno, preferiblemente Cl o Br.

Los siguientes esquemas se proporcionan con fines representativos y con el único propósito de facilitar la representación. Huelga decir que dependiendo de la naturaleza de los compuestos de la presente invención que se desee obtener, las metodologías presentadas pueden ser adaptadas por un experto en la materia seleccionando los materiales de partida apropiados, en los cuales puede modificarse la naturaleza de los sustituyentes R1 y R6, especialmente en función de la naturaleza y la longitud de la cadena deseada.

Los compuestos útiles según la invención pueden prepararse, a menos que se especifique específicamente, mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por los cuales se entiende métodos empleados hasta ahora o descritos en la literatura, patentes o solicitudes de patente, en Chemical Abstracts y en Internet.

Preparación de los compuestos intermedios de los derivados diaminofenilo:

Esquema 1:



donde:

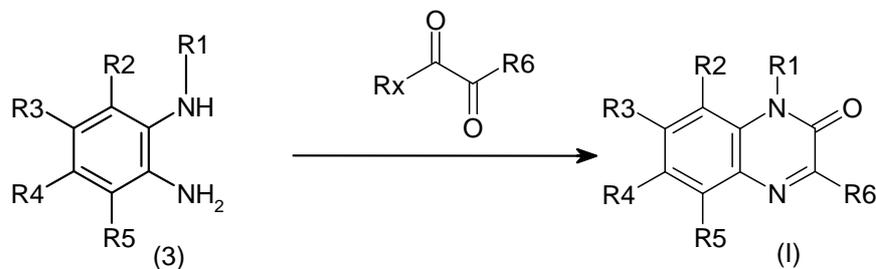
Hal es un átomo de halógeno, preferiblemente Cl o Br;

5 R1, R2, R3, R4 y R5 se corresponden con los respectivos sustituyentes de los compuestos de la presente invención.

Los derivados fenil nitro amino (2) se preparan haciendo reaccionar un derivado halo-nitrofenilo (1) en presencia de al menos un equivalente de una base, como un carbonato sódico o de potasio, carbonato de cesio o en presencia de al menos dos equivalentes de la amina considerada, en un solvente inerte, como un tetrahidrofurano, acetonitrilo o tolueno, a una temperatura de entre 20 °C y el reflujo durante de 1 a 24 h. Los derivados diaminofenilo (3) puede prepararse a partir de compuestos de fórmula (2) mediante reducción del nitro a la correspondiente amina aromática primaria. Los métodos preferidos utilizan metales como Zn, Sn o Fe, en ácidos, como HCl acuoso. Otro método preferido es el uso de un metal en su estado de oxidación más bajo, como cloruro de Sn(II) en HCl. Es especialmente preferida la reducción mediante hidrogenación catalítica, que utiliza catalizadores metálicos a partir de metales como Pd, Pt o Ni, preferiblemente Pd sobre carbón o níquel Raney en solventes como metanol, etanol o tetrahidrofurano.

Preparación de los derivados de quinoxalinona:

Esquema 2: método A



Este método es especialmente adecuado para compuestos de la presente invención, donde:

20 Rx es Hal, ORe (donde Re es hidrógeno, alquilo inferior);

Hal es un átomo de halógeno, preferiblemente Cl o Br;

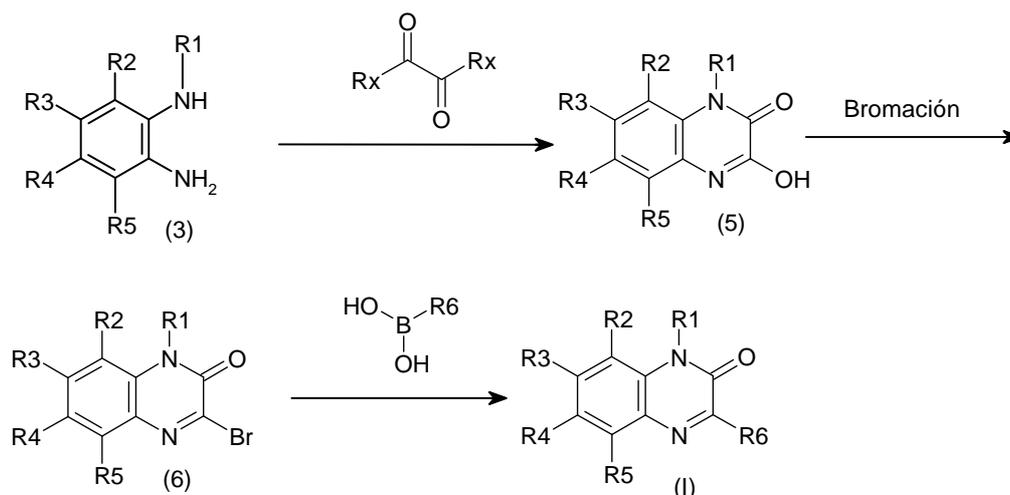
R1 es como se ha definido anteriormente;

R6 es como se ha definido anteriormente;

R2, R3, R4 y R5 son como se han definido anteriormente.

25 Las quinoxalinonas (I) se preparan mediante ciclación de (3) con un derivado de ácido α -ceto en un solvente, como por ejemplo, metanol, acetonitrilo, dimetilformamida (DMF) o tolueno, a una temperatura de entre 20 °C y el reflujo, más preferiblemente a reflujo, de 1 a 36 h.

Esquema 3: método B



Este método es especialmente adecuado para compuestos de fórmula (I), donde:

Rx es Hal, ORe (donde Re es hidrógeno, alquilo inferior);

Hal es un átomo de halógeno, preferiblemente Cl o Br;

5 R1 es como se ha definido anteriormente;

R6 es como se ha definido anteriormente;

R2, R3, R4 y R5 son como se han definido anteriormente.

10 Las hidroxiquinoxalinoquinonas (5) se obtienen mediante ciclación de (3) con, por ejemplo, derivados cloro(oxo)acetato en presencia de al menos un equivalente de una base, una base inorgánica, como carbonato sódico o potásico, carbonato de cesio, o una base orgánica, como trietilamina o diisopropilamina, en un solvente inerte, como, por ejemplo, diclorometano, acetonitrilo, DMF, a una temperatura de entre 20 °C y el reflujo, durante 1 a 24 h.

Se preparan bromoderivados (6) mediante bromación (5), usando un agente de bromación, como POBr₃, en un solvente inerte, como 1,2-dicloroetano, a una temperatura de entre 20 °C y reflujo, más preferiblemente a reflujo, durante 1 a 24 h.

15 Se preparan quinoxalinoquinonas (I) haciendo reaccionar los compuestos de bromo (6) con derivados de ácido borónico o sus ésteres, en presencia de una base, como carbonato sódico o carbonato potásico, y un catalizador, como cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), en un solvente inerte, como dimetilformamida o tolueno, a una temperatura de entre 20 °C y reflujo, más preferiblemente a reflujo, durante 1 a 24 h.

20 Los ejemplos que siguen ilustran la invención sin, no obstante, limitarla. Los materiales de partida usados son productos conocidos o productos preparados según procedimientos conocidos. Los porcentajes se expresan en peso, a menos que se mencione otra cosa.

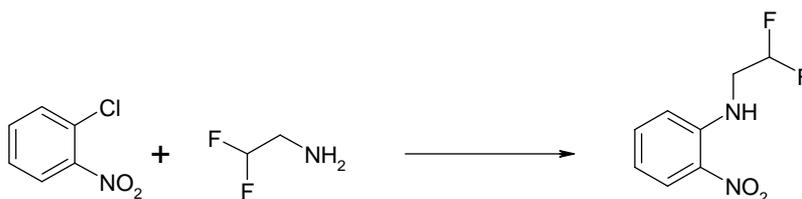
Los compuestos se han caracterizado especialmente mediante las siguientes técnicas analíticas.

Se obtuvieron espectros de RMN empleando un espectrómetro de RMN de 300 MHz Bruker Avance DPX.

25 Se determinaron las masas mediante HPLC acoplada a un detector de masas Agilent serie 1100. Los puntos de fusión (p.f.) se midieron en un bloque Stuart Scientific.

Ejemplos:

Ejemplo comparativo 1: *N*-(2,2-difluoroetil)-2-nitroanilina

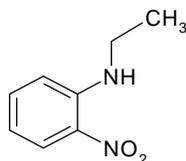


5 Se calentaron a reflujo 2 ml (19 mM) de 2-cloronitrobenzeno y 2,7 ml (36 mM) de 2,2-difluoroetil amina en 2 ml de acetonitrilo bajo agitación durante 24 h. Se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se eliminó el solvente al vacío para obtener 3,65 g de *N*-(2,2-difluoroetil)-2-nitroanilina como un sólido naranja. Rendimiento: 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)

Los siguientes compuestos se obtuvieron usando el mismo procedimiento que en el ejemplo comparativo 1.

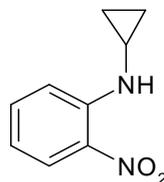
Ejemplo comparativo 1-2: *N*-etil-2-nitroanilina



10

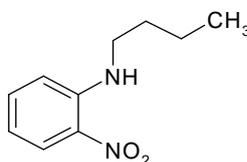
C₈H₁₀N₂O₂ = 166,18 Espectrometría de masas M+1 = 167,1

Ejemplo comparativo 1-3: *N*-ciclopropil-2-nitroanilina



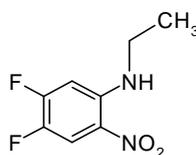
C₉H₁₀N₂O₂ = 178,19 Espectrometría de masas M+1 = 179,0

15 Ejemplo comparativo 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)

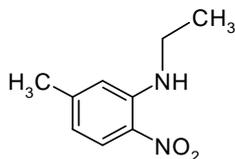
Ejemplo comparativo 1-5: *N*-etil-4,5-difluoro-2-nitroanilina



20

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

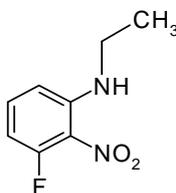
Ejemplo comparativo 1-6: N-etil-5-metil-2-nitroanilina



C₉H₁₂N₂O₂ = 180,20 Espectrometría de masas M+1 = 181,1

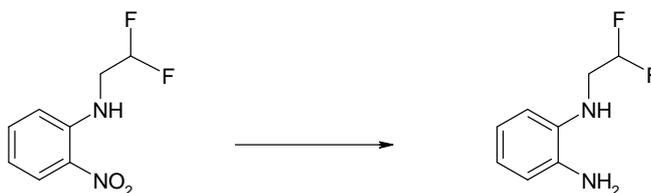
5 p.f.: 45 °C

Ejemplo comparativo 1-7: N-etil-3-fluoro-2-nitroanilina



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

Ejemplo comparativo 2: N-(2,2-difluoroetil)benzeno-1,2-diamina



10

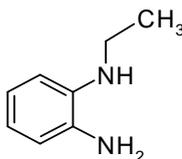
A una solución de 3,6 g (18 mM) de N-(2,2-difluoroetil)-2-nitroanilina en 25 ml de metanol, se añadieron 470 mg de paladio sobre carbón al 5 %. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno, a presión ambiente y temperatura ambiente. El catalizador se filtró sobre Celite y el filtrado se evaporó al vacío para obtener 3 g de N-(2,2-difluoro etil)benzeno-1,2-diamino como un aceite. Rendimiento: 97,5 %.

15

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)

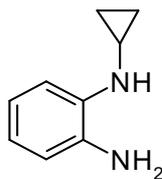
Los siguientes compuestos se obtuvieron empleando el mismo procedimiento que en el ejemplo 2.

Ejemplo comparativo 2-2: N-etilbenzeno-1,2-diamina



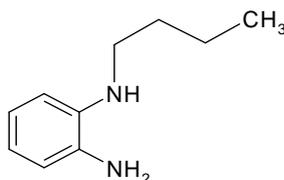
20 C₈H₁₂N₂ = 136,19 Espectrometría de masas M+1 = 137,2

Ejemplo comparativo 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)

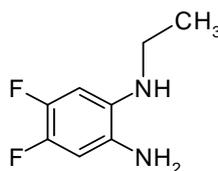
Ejemplo comparativo 2-4: N-butilbenceno-1,2-diamina



5

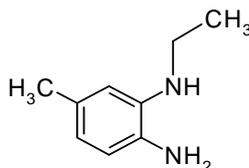
RMN ¹H (300 MHz / DMSO-d6) δ (ppm): 0,94 (t,3H), 1,44 (m,2H), 1,60 (m,2H), 3,02 (m,2H), 4,31 (m,1H), 4,49 (s,2H), 6,43 (m,2H), 6,53 (m,2H)

Ejemplo comparativo 2-5: N-etil-4,5-difluorobenceno-1,2-diamina



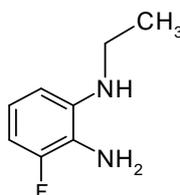
10 RMN ¹H (300 MHz / CDCl₃) δ (ppm): 1,22 (t,3H), 2,98 (c,2H), 3,13 (m,2H) 6,37 (m,1H), 6,49 (m,1H), 7,19 (s,1H)

Ejemplo comparativo 2-6: N²-etil-4-metilbenceno-1,2-diamina



$C_9H_{14}N_2 = 150,22$ Espectrometría de masas $M+1 = 151,1$

Ejemplo comparativo 2-7: N¹-etil-3-fluorobenceno-1,2-diamina

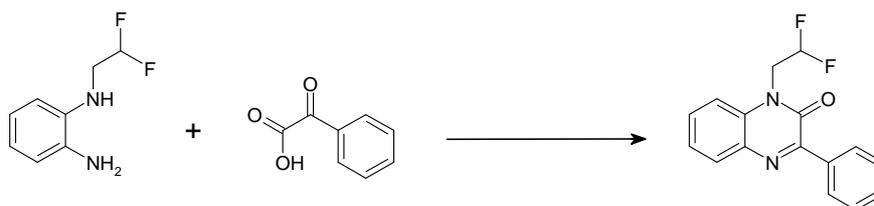


15

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

Ejemplo comparativo 3: 1-(2,2-difluoroetil)-3-fenil-quinoxalin-2(1H)-ona



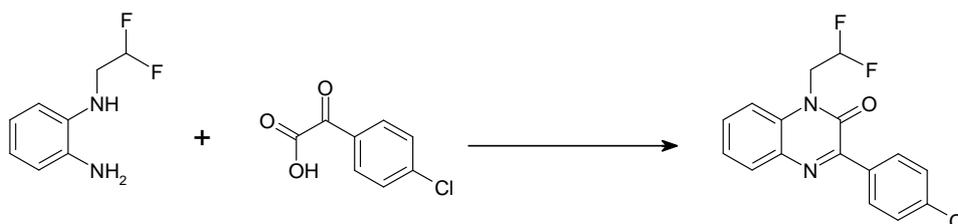
- 5 A una solución de 400 mg (2,32 mM) de *N*-(2,2-difluoroetil)benzeno-1,2-diamina en 7 ml de metanol, se añadieron 349 mg (2,32 mM) de ácido 2-oxo-2-fenilacético. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h y, a continuación, se eliminó el solvente al vacío. El residuo se purificó posteriormente mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando diclorometano/ciclohexano como eluyente, para obtener 231,8 mg de 1-(2,2-difluoroetil)-3-fenilquinoxalin-2(1*H*)-ona como un sólido de color beis claro. Rendimiento: 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

- 10 C₁₆H₁₂F₂N₂O = 286,28 Espectrometría de masas M+1 = 287,1

Ejemplo 3-2: 3-(4-clorofenil)-1-(2,2-difluoroetil)quinoxalin-2(1*H*)-ona



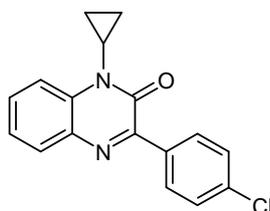
- 15 A una solución de 400 mg (2,32 mM) de *N*-(2,2-difluoroetil)benzeno-1,2-diamina en 7 ml de metanol se le añadieron 428 mg (2,32 mM) de ácido 4-cloro-α-oxo-bencenoacético. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Un sólido se filtró, lavó y secó al vacío para obtener 236 mg de 3-(4-clorofenil)-1-(2,2-difluoroetil)quinoxalin-2(1*H*)-ona. Rendimiento: 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

- 20 Los siguientes compuestos se obtuvieron usando el mismo procedimiento o un procedimiento similar al del ejemplo 3 o 3-2.

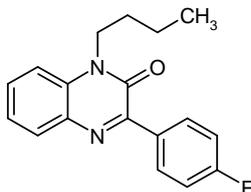
Ejemplo 3-3: 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-quinoxalin-2(1*H*)-ona



- 25 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)

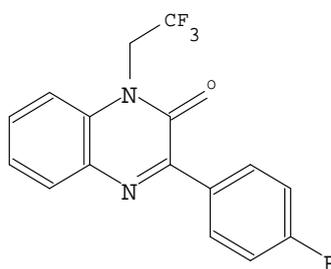
p.f.: 102-105 °C

Ejemplo 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)

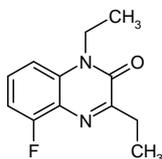
5 **Ejemplo 3-5: 3-(4-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)quinoxalin-2(1H)-ona**



RMN ¹H (300 MHz / DMSO-d6) δ (ppm): 4,94 (c,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)

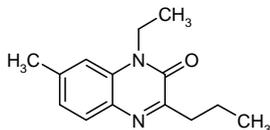
C₁₆H₁₀F₄N₂O = 322,26 Espectrometría de masas M+1 = 324,0

10 **Ejemplo comparativo 3-6: 1,3-dietil-5-fluoro-quinoxalin-2(1H)-ona**



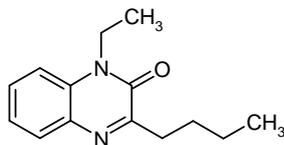
C₁₂H₁₃FN₂O = 220,24 Espectrometría de masas M+1 = 221,1

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



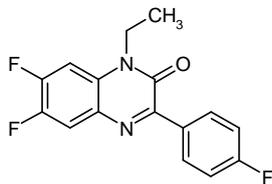
15 C₁₄H₁₈N₂O = 230,31 Espectrometría de masas M+1 = 231,0

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



C₁₄H₁₈N₂O = 230,31 Espectrometría de masas M+1 = 231,1

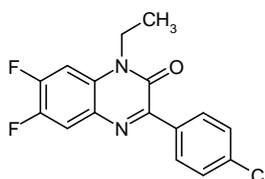
Ejemplo 3-9: 1-etil-6,7-difluoro-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2(1H)-ona



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

p.f.: 116-118 °C

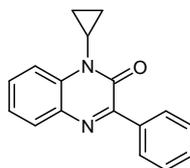
5 **Ejemplo 3-10: 1-etil-6,7-difluoro-3-(4-clorofenil)quinoxalin-2(1H)-ona**



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

p.f.: 135-137 °C

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

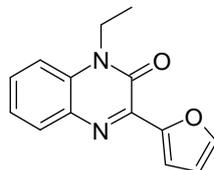


10

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

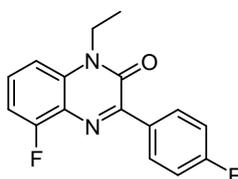
Ejemplo 3-12: 1-etil-3-furan-2-il-quinoxalin-2(1H)-ona



15

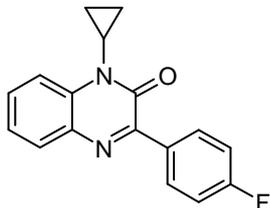
C₁₄H₁₂N₂O₂ = 240,26 Espectrometría de masas M+1 = 241,1

Ejemplo 3-13: 1-etil-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2(1H)-ona



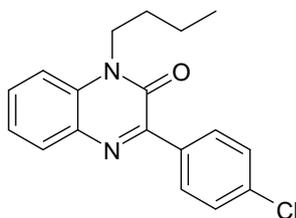
RMN ^1H (300 MHz / DMSO-d6) δ (ppm): 1,28 (t,3H), 4,31 (c,2H), 7,25 (t,1H), 7,33 (t,2H), 7,48 (d,1H), 7,65 (m,1H), 8,38 (m,2H)

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



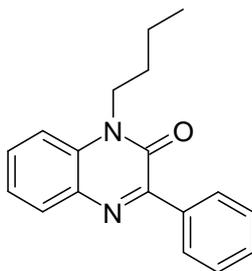
5 $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O} = 280,30$ Espectrometría de masas $M+1 = 281,1$
p.f.: 179-182 °C

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



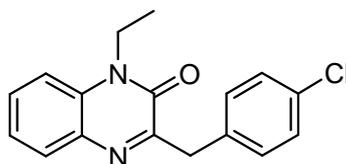
$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O} = 312,80$ Espectrometría de masas $M+1 = 313,0$
10 p.f.: 99-102 °C

Ejemplo comparativo 3-16: 1-butil-3-fenil-quinoxalin-2(1H)-ona



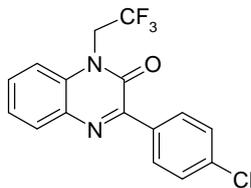
$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} = 278,35$ Espectrometría de masas $M+1 = 279,0$
p.f.: 40-43 °C

15 **Ejemplo 3-17: 3-(4-clorobencil)-1-etil-quinoxalin-2(1H)-ona**



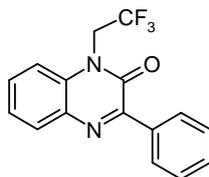
$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O} = 298,77$ Espectrometría de masas $M+1 = 299,1$

Ejemplo 3-18: 3-(4-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)quinoxalin-2(1H)-ona



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

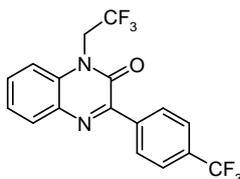
Ejemplo comparativo 3-19: 3-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)quinoxalin-2(1H)-ona



5

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

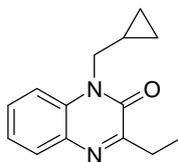
Ejemplo 3-20: 1-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(4-trifluorometilfenil)quinoxalin-2(1H)-ona



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

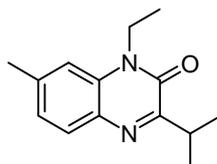
10

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



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

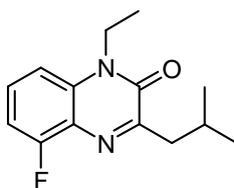
Ejemplo comparativo 3-22: 1-etil-3-isopropil-7-metil-quinoxalin-2(1H)-ona



15

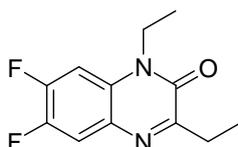
$C_{14}H_{18}N_2O = 230,31$ Espectrometría de masas $M+1 = 231,0$

Ejemplo comparativo 3-23: 1-etil-5-fluoro-3-isobutil-quinoxalin-2(1H)-ona



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

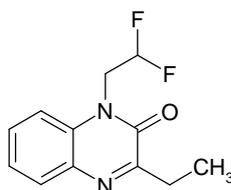
Ejemplo comparativo 3-24: 1,3-dietil-6,7-difluoroquinoxalin-2(1H)-ona



5 $C_{12}H_{12}F_2N_2O = 238,23$ Espectrometría de masas $M+1 = 239,1$

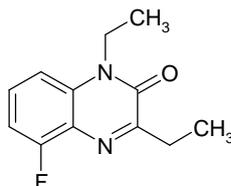
p.f.: 117-119 °C

Ejemplo comparativo 3-25: 1-(2,2-difluoroetil)-3-etilquinoxalin-2(1H)-ona



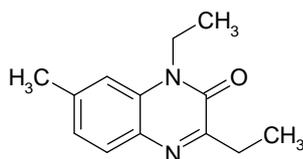
$C_{12}H_{12}F_2N_2O = 238,23$ Espectrometría de masas $M+1 = 239,1$

10 **Ejemplo comparativo 3-26: 1,3-dietil-5-fluoroquinoxalin-2(1H)-ona**



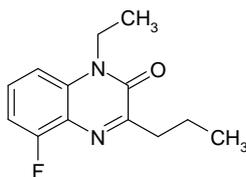
$C_{12}H_{13}FN_2O = 220,24$ Espectrometría de masas $M+1 = 221,1$

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



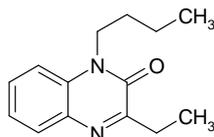
15 $C_{13}H_{16}N_2O = 216,28$ Espectrometría de masas $M+1 = 217,1$

Ejemplo comparativo 3-28: 1-etil-5-fluoro-3-propilquinoxalin-2(1H)-ona



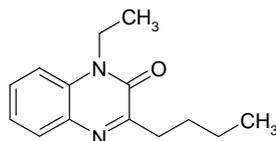
$C_{13}H_{15}FN_2O = 234,27$ Espectrometría de masas $M+1 = 235,1$

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



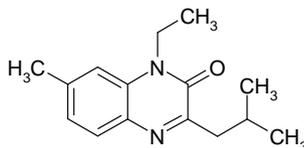
5 $C_{14}H_{18}N_2O = 230,31$ Espectrometría de masas $M+1 = 231,1$
p.f.: 48-51 °C

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



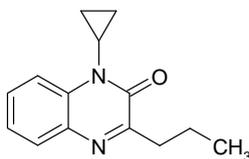
$C_{14}H_{18}N_2O = 230,31$ Espectrometría de masas $M+1 = 231,1$

10 **Ejemplo comparativo 3-31: 1-etil-3-isobutil-7-metilquinoxalin-2(1H)-ona**



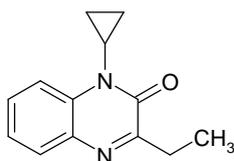
$C_{15}H_{20}N_2O = 244,33$ Espectrometría de masas $M+1 = 245,1$

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



15 $C_{14}H_{16}N_2O = 228,29$ Espectrometría de masas $M+1 = 229,1$
p.f.: 72-75 °C

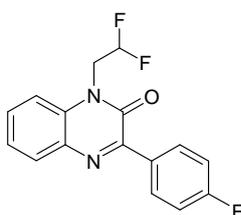
Ejemplo comparativo 3-33: 1-ciclopropil-3-etilquinoxalin-2(1H)-ona



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

p.f.: 77-80 °C

Ejemplo comparativo 3-34: 1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2(1H)-ona

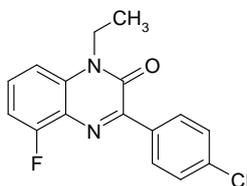


5

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

p.f.: 151-154 °C

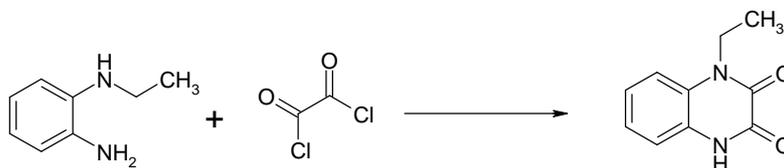
Ejemplo 3-35: 3-(4-clorofenil)-1-etil-5-fluoroquinoxalin-2(1H)-ona



10 RMN 1H (300 MHz / DMSO- d_6) 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

Ejemplo comparativo 4: 1-etil-1,4-dihidroquinoxalin-2,3-diona



15 A 12 g (88,1 mmol) de N-etilbenceno-1,2-diamina en 150 ml de metanol se añadieron gota a gota 8,1 g (92,5 mM) de cloruro de oxalilo. La mezcla exotérmica alcanzó los 55 °C y se solidificó. La mezcla se calentó a 130 °C durante 2 h. El sólido púrpura formado se filtró y lavó con isopropanol para obtener 1-etil-1,4-dihidroquinoxalin-2,3-diona como un sólido (7,2 g). Rendimiento: 43 %.

$C_{10}H_{10}N_2O_2 = 190,20$ Espectrometría de masas $M-1 = 189,1$

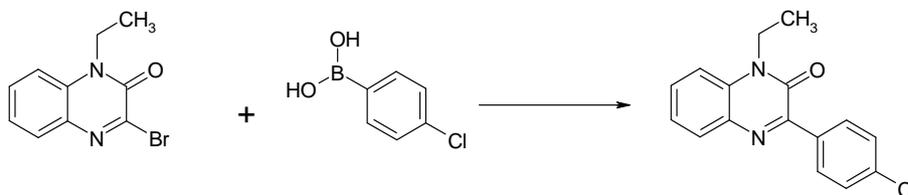
20 **Ejemplo comparativo 5: 3-bromo-1-etil-quinoxalin-2(1H)-ona**



- 5 A 2 g (10,5 mM) de 1-etil-1,4-dihidroquinoxalin-2,3-diona en 20 ml de dicloroetano se añadieron gota a gota 3,16 g (11,0 mM) de POBr₃. La mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación durante 2 h y, a continuación, se trató con hielo y una solución acuosa de carbonato sódico. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener 1,4 g de 3-bromo-1-etil-quinoxalin-2(1*H*)-ona como un sólido amarillo. Rendimiento: 53 %

C₁₀H₉BrN₂O = 253,1 Espectrometría de masas M-1 = 252,9

10 **Ejemplo 6: 3-(4-clorofenil)-1-etil-quinoxalin-2(1*H*)-ona**



- 15 A 200 mg (0,79 mM) de 3-bromo-1-etil-quinoxalin-2(1*H*)-ona y 27,7 mg (0,04 mM) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) en 1 ml de dimetilformamida se añadieron bajo atmósfera de nitrógeno 185,3 mg (1185 mM) de ácido 4-clorofenilborónico y 0,8 ml (1,6 mM) de una solución acuosa de carbonato sódico. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 30 min bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El compuesto se purificó a través de un lecho de sílice, eluyendo con diclorometano, lo que permitió obtener tras la evaporación 132 mg de 3-(4-clorofenil)-1-etil-quinoxalin-2(1*H*)-ona como un sólido. Rendimiento: 59 %.

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

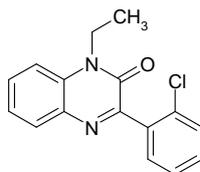
C₁₆H₁₃ClN₂O = 284,74 Espectrometría de masas M+1 = 285,0

p.f.: 138-140 °C

Este compuesto también se preparó usando el método A.

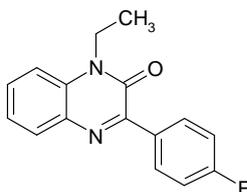
Los siguientes compuestos se obtuvieron empleando el mismo procedimiento que en el ejemplo 6.

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



C₁₆H₁₃ClN₂O = 284,74 Espectrometría de masas M+1 = 285,1

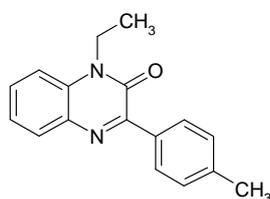
Ejemplo 6-3: 1-etil-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2(1*H*)-ona



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

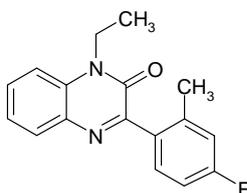
p.f.: 110-115 °C

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



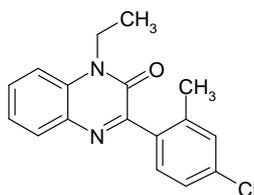
$C_{17}H_{16}N_2O = 264,32$ Espectrometría de masas $M+1 = 265,1$

Ejemplo 6-5: 1-etil-3-(4-fluoro-2-metilfenil)quinoxalin-2(1H)-ona



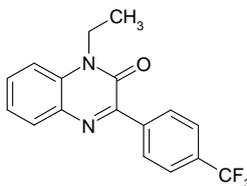
10 $C_{17}H_{15}FN_2O = 282,31$ Espectrometría de masas $M+1 = 283,1$

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



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

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



15

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

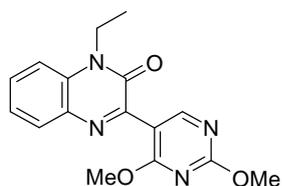
Ejemplo 6-8: 1-etil-3-(4-metanosulfonil-fenil)quinoxalin-2(1H)-ona



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

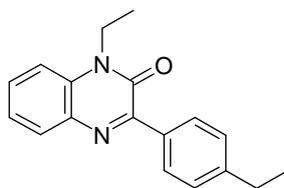
Ejemplo 6-9: 3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-1-etil-quinoxalin-2(1H)-ona

5



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

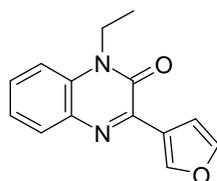
Ejemplo 6-10: 1-etil-3-(4-etilfenil)quinoxalin-2(1H)-ona



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

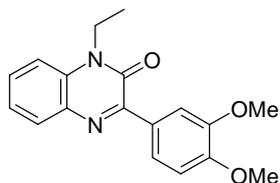
10

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



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

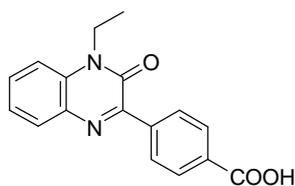
Ejemplo 6-12: 3-(3,4-dimetoxifenil)-1-etil-quinoxalin-2(1H)-ona



15

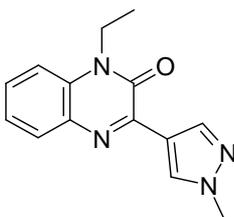
$C_{18}H_{18}N_2O_3 = 310,35$ Espectrometría de masas $M+1 = 311,1$

Ejemplo 6-13: ácido 4-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-il)-benzoico



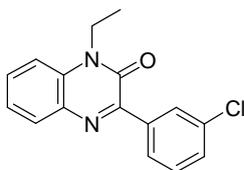
$C_{17}H_{14}N_2O_3 = 294,3$ Espectrometría de masas $M+1 = 295,1$

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



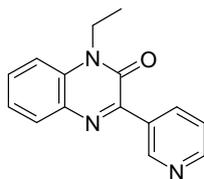
5 $C_{14}H_{14}N_4O = 254,29$ Espectrometría de masas $M+1 = 255,1$

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



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

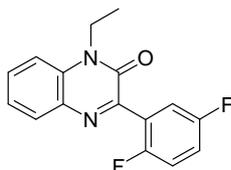
Ejemplo 6-16: 1-etil-3-piridin-3-il-quinoxalin-2(1H)-ona



10

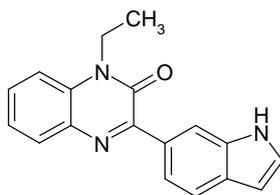
$C_{15}H_{13}N_3O = 251,29$ Espectrometría de masas $M+1 = 252,1$

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



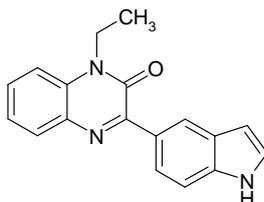
$C_{16}H_{12}F_2N_2O = 286,28$ Espectrometría de masas $M+1 = 287,1$

15 **Ejemplo 6-18: 1-etil-3-(1H-indol-6-il)quinoxalin-2(1H)-ona**



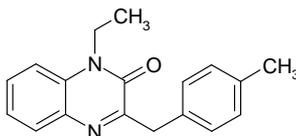
$C_{18}H_{15}N_3O = 289,33$ Espectrometría de masas $M+1 = 290,1$

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



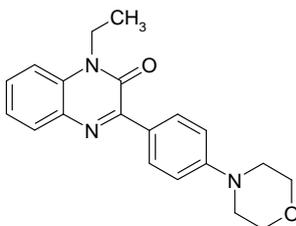
5 $C_{18}H_{15}N_3O = 289,33$ Espectrometría de masas $M+1 = 290,1$

Ejemplo 6-20: 1-etil-3-(4-metilbencil)quinoxalin-2(1H)-ona



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

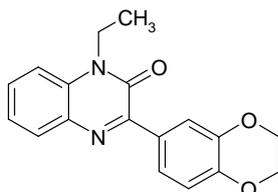
Ejemplo 6-21: 1-etil-3-(4-morfolin-4-ilfenil)quinoxalin-2(1H)-ona



10

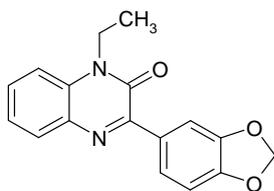
RMN 1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 1,30 (t,3H), 2,40 (s,2H), 3,55 (s,4H), 3,67 (t,2H), 4,37 (c,2H), 7,46 (m,3H), 7,68 (d,2H), 7,90 (d,1H), 8,24(d,2H)

Ejemplo 6-22: 3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-etilquinoxalin-2(1H)-ona



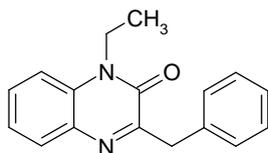
15 $C_{18}H_{16}N_2O_3 = 308,33$ Espectrometría de masas $M+1 = 309,1$

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



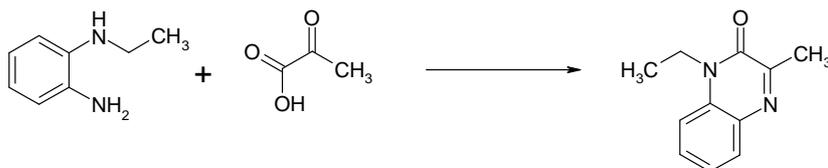
$C_{17}H_{14}N_2O_3 = 294,30$ Espectrometría de masas $M+1 = 295,1$

Ejemplo 6-24: 1-etil-3-bencilquinoxalin-2(1H)-ona



5 RMN 1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 1,23 (t,3H), 4,18 (s,2H), 4,27 (c,2H), 7,15-7,40 (m,6H), 7,60 (d,2H), 7,80 (d,1H)

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



10 Se calentaron a reflujo 5,4 g (39,6 mM) de N-etilbenceno-1,2-diamina y 2,76 ml (39,6 mM) de ácido 2-oxopropanoico en 200 ml de metanol durante 8 h. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó posteriormente mediante cromatografía en columna de gel de sílice empleando diclorometano, seguido de diclorometano/dimetilcetona (95/5) como eluyente para obtener 4,2 g de 1-etil-3-metil-quinoxalin-2(1H)-ona como un sólido amarillo. Rendimiento: 56,7 %.

RMN 1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 1,24 (t,3H), 2,45 (s,3H), 4,25 (c,2H), 7,34 (m,1H), 7,59 (d,2H), 7,75 (d,1H)

15 **Ejemplo comparativo 8: 3-(bromometil)-1-etil-quinoxalin-2(1H)-ona**



20 Se calentaron a reflujo 4,2 g (22,3 mM) de 1-etil-3-metil-quinoxalin-2(1H)-ona, 3,97 g (22,3 mM) de N-bromosuccinimida y 53,3 mg de benzoilperóxido en 220 ml de tetracloruro de carbono durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y se eliminó el solvente al vacío. El residuo se purificó posteriormente mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando diclorometano/ciclohexano (70/30) como eluyente para obtener un sólido, que se recogió en metilterbutilóxido. Tras la filtración se obtuvieron 2,4 g de 3-(bromometil)-1-etil-quinoxalin-2(1H)-ona como un sólido marrón claro. Rendimiento: 40,3 %.

RMN 1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 1,26 (t,3H), 4,29 (c,2H), 4,67 (s,2H), 7,42 (m,1H), 7,67 (m,2H), 7,85 (d,1H)

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

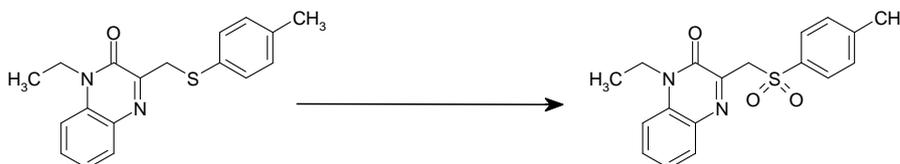


- 5 Se añadieron 162,7 mg (1,3 mM) de 4-metilfenol a 480,6 μ l (1,3 mM) de etilato sódico al 21 % en etanol. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente; a continuación, se eliminó el solvente al vacío. Después se añadieron 350 mg (1,3 mM) de 3-(bromometil)-1-etil-quinoxalin-2(1H)-ona en 3 ml de acetonitrilo y la mezcla de reacción se mantuvo con agitación durante 20 h a temperatura ambiente. Se añadió agua y el precipitado se filtró y lavó con agua para obtener 370 mg de 1-etil-3-((4-metilfenil)tio)metil}quinoxalin-2(1H)-ona. Rendimiento: 91 %.

RMN 1 H (300 MHz / DMSO-d $_6$) 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)

- 10 $C_{18}H_{18}N_2OS = 310,41$ Espectrometría de masas $M+1 = 311,1$

Ejemplo comparativo 10: 1-etil-3-((4-metilfenil)sulfonyl)metil}quinoxalin-2(1H)-ona



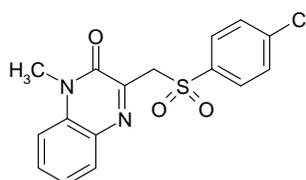
- 15 A 280 mg (0,90 mM) de 1-etil-3-((4-metilfenil)tio)metil}quinoxalin-2(1H)-ona y 75,8 mg (0,90 mM) en una mezcla de 6 ml de THF/agua (50/50) se añadieron en porciones 1,1 g (1,8 mM) de oxona. La mezcla de reacción se mantuvo con agitación durante 30 min y se añadió agua. El precipitado se filtró y lavó abundantemente con agua, para obtener, tras el secado, 154 mg de 1-etil-3-((4-metilfenil)sulfonyl)metil}quinoxalin-2(1H)-ona como un sólido. Rendimiento: 50 %.

$C_{18}H_{18}N_2O_3S = 342,41$

Espectrometría de masas $M+1 = 343,1$

- 20 Los siguientes compuestos se obtuvieron usando el mismo procedimiento que en el ejemplo 10.

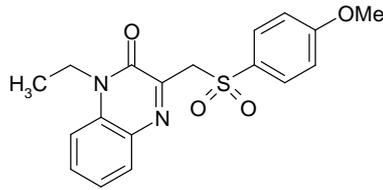
Ejemplo comparativo 10-2: 3-((4-clorofenil)sulfonyl)metil}-1-metil-quinoxalin-2(1H)-ona



RMN 1 H (300 MHz / DMSO-d $_6$) 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)

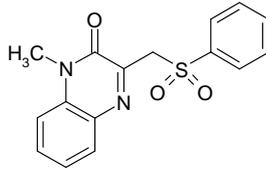
- 25 $C_{16}H_{13}ClN_2O_3S = 348,80$ Espectrometría de masas $M+1 = 349,1$

Ejemplo comparativo 10-3: 1-etil-3-((4-metoxifenil)sulfonyl)metil}quinoxalin-2(1H)-ona



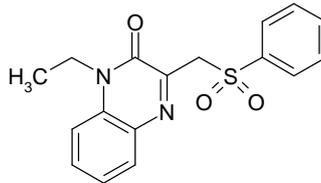
$C_{18}H_{18}N_2O_4S = 358,41$ Espectrometría de masas $M+1 = 359,0$

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



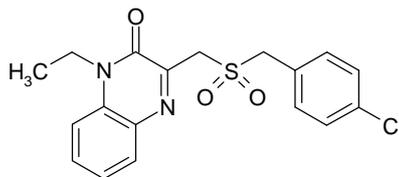
5 $C_{16}H_{14}N_2O_3S = 314,36$ Espectrometría de masas $M+1 = 315,1$

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



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

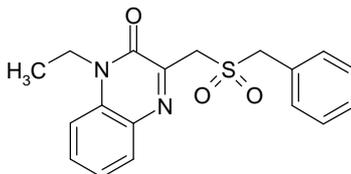
Ejemplo comparativo 10-6: 3-[[4-clorobencil)sulfonyl]metil]-1-etilquinoxalin-2(1H)-ona



10

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

Ejemplo comparativo 10-7: 3-[(bencilsulfonyl)metil]-1-etilquinoxalin-2(1H)-ona



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

15 **ENSAYOS BIOLÓGICOS**

Las células INS-1 se seleccionaron para evaluar los compuestos de la presente invención en cuanto a su respuesta superior a glucosa y a otros secretagogos de insulina fisiológicos y farmacológicos.

Cultivo de células INS-1 pancreáticas

Las células INS-1 se cultivaron en un medio completo RPMI1640 que contenía piruvato sódico 1 mM, 2-mercaptoetanol 50 μ M, glutamina 2 mM, HEPES 10 mM, penicilina 100 UI/ml y 100 μ g/ml de estreptomycin (CM), suplementado con glucosa 10 mM y suero de ternera fetal (STF) al 10 % (v/v) inactivado por calor, como se describe en Asfari y col. (Endocrinology 130: 167-178, 1992).

Ensayo de secreción de insulina

Las células INS-1 se dispusieron y cultivaron en placas de 48 pocillos. Tras 2 días de cultivo, se eliminó el medio y las células se cultivaron durante 24 h con un cambio de medio a glucosa 5 mM y STF al 1 %. A continuación, las células se lavaron con tampón HEPES bicarbonato de Krebs-Ringer (KRBH; NaCl 135 mM; KCl 3,6 mM; NaHCO₃ 5 mM; NaH₂PO₄ 0,5 mM; MgCl₂ 0,5 mM; CaCl₂ 1,5 mM y HEPES 10 mM; pH 7,4), BSA al 0,1 % con glucosa 2,8 mM y se preincubaron durante 30 min a 37 °C en el mismo tampón. A continuación, las células se lavaron dos veces y se incubaron durante 1 h en KRBH BSA al 0,1 % con glucosa 4,2 mM y diferentes concentraciones de la molécula analizada. La concentración de insulina en los sobrenadantes recogidos se midió con un ELISA empleando un anticuerpo de rata frente a insulina (Insulin Rat Elit PLUS, ref. cat. 10-1145-01).

Los resultados de la secreción de insulina se expresan en % de control (glucosa 4,2 mM).

Secreción de insulina en células INS-1 (glucosa a 4,2 mM)

<i>Ejemplo</i>	<i>% de ctrl a 10 μM de compuesto</i>	<i>% de ctrl a 50 μM de compuesto</i>
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

Secreción de insulina en islotes de ratas N0STZ diabéticas

Material y métodos.

Aislamiento de los islotes y tratamientos.

Las ratas macho N0STZ (PORTHA y col., 1974) no en ayunas de 14 \pm 3 semanas (Charles Rivers-Domaine des Oncins, l'Arbresle, Francia) se anestesiaron con pentobarbital sódico (Nembutal®: 45 mg/kg en 5 ml/kg administrados por vía intraperitoneal) y se mantuvo la temperatura corporal con una lámpara térmica.

Los islotes de Langerhans del páncreas de rata se aislaron del páncreas de 8 ratas mediante digestión con colagenasa P (Boehringer, Meylan, Francia). Los islotes se purificaron mediante sedimentación en solución salina balanceada de Hank (NaCl [137 mM]; 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 separación en gradiente de Ficoll. A continuación, los islotes se cogieron a mano con ayuda de un microscopio estereoscópico y se incubaron lotes de 3 islotes durante 90 minutos a 37 °C con agitación continua en condiciones de humidificación (O₂ al 95 %, CO₂ al 5 %) en 1 ml de solución Krebs/Hepes pH 7 (NaCl [115 mM], NaHCO₃ [24 mM], KCl [5 mM], MgCl₂ [1 mM], CaCl₂, 2 H₂O [1 mM], 0,2 % de albúmina sérica bovina [Fracción V, sin ácidos grasos, Boehringer, Mannheim], Hepes 10 mM) que contenía la concentración requerida de glucosa o del compuesto. Los compuestos se disolvieron en DMSO en soluciones madre de 2x10⁻² M. A continuación se diluyeron a la concentración requerida en tampón Krebs/Hepes que contenía la concentración de glucosa necesaria.

Al final de la incubación se recogieron los medios y se midieron los niveles de insulina usando un ELISA (EUROBIO, Courtaboeuf, Francia).

EJEMPLO (M)	GLUCOSA 2,8 MM		GLUCOSA 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

5 Tabla: Efecto dosis respuesta de los compuestos sobre la secreción de insulina en islotes de ratas N0STZ diabéticas.

Los islotes se recogieron manualmente y se incubaron en presencia de concentraciones crecientes de compuestos en presencia de glucosa a 2,8 u 8 mM. Al final de la incubación se recogieron los medios y se midieron los niveles de insulina usando un método de ELISA. Los resultados se expresaron como porcentaje de la glucosa control (2,8 u 8 mM) y representan las medias ± ETM.

10 En los islotes aislados de ratas diabéticas N0STZ, los compuestos no mostraron efecto en presencia de una concentración de glucosa baja no estimuladora (2,8 mM), incluso a la concentración alta (10⁻⁴ M), mientras que potenciaban la secreción de insulina en respuesta a glucosa 8 mM, una concentración de glucosa estimuladora. Estos resultados muestran que el efecto de los compuestos sobre la secreción de insulina es dependiente del nivel de glucosa y sugieren que un tratamiento con estos compuestos debería eliminar el riesgo de hipoglucemia.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre los siguientes compuestos:

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

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

5 1-butil-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2(1*H*)-ona

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

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

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

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

10 1-etil-3-furan-2-il-quinoxalin-2(1*H*)-ona

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

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

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

3-(4-clorobencil)-1-etil-quinoxalin-2(1*H*)-ona

15 3-(4-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)quinoxalin-2(1*H*)-ona

1-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(4-trifluorometilfenil)quinoxalin-2(1*H*)-ona

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

3-(4-clorofenil)-1-etil-5-fluoroquinoxalin-2(1*H*)-ona

3-(4-clorofenil)-1-etil-quinoxalin-2(1*H*)-ona

20 3-(2-clorofenil)-1-etil-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-fluoro-2-metilfenil)quinoxalin-2(1*H*)-ona

1-etil-3-(4-cloro-2-metilfenil)quinoxalin-2(1*H*)-ona

25 1-etil-3-(4-trifluorometilfenil)quinoxalin-2(1*H*)-ona

1-etil-3-(4-metanosulfonil-fenil)quinoxalin-2(1*H*)-ona

3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-1-etil-quinoxalin-2(1*H*)-ona

1-etil-3-(4-etilfenil)quinoxalin-2(1*H*)-ona

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

30 3-(3,4-dimetoxifenil)-1-etil-quinoxalin-2(1*H*)-ona

ácido 4-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-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

5 3-(2,5-difluorofenil)-1-etil-quinoxalin-2(1H)-ona

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

1-etil-3-(1H-indol-5-il)quinoxalin-2(1H)-ona

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

1-etil-3-(4-morfolin-4-ilfenil)quinoxalin-2(1H)-ona

10 3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-etilquinoxalin-2(1H)-ona

3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-etilquinoxalin-2(1H)-ona

1-etil-3-bencilquinoxalin-2(1H)-ona

así como sus formas racémicas, tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, epímeros y polimorfos, y sus mezclas, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 **2.** Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado entre los siguientes compuestos:

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

1-etil-3-(4-fluoro-2-metilfenil)quinoxalin-2(1H)-ona

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

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

20 1-etil-3-(4-trifluorometilfenil)quinoxalin-2(1H)-ona

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

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

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

25 así como sus formas racémicas, tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, epímeros y polimorfos, y sus mezclas, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, así como sus formas racémicas, tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, epímeros y polimorfos, y sus mezclas, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso para la prevención y/o tratamiento de patologías relacionadas con la hiperglucemia.

30 **4.** El compuesto según la reivindicación 3, para su uso en la inducción de la secreción de insulina en respuesta a la concentración de glucosa.

5. El compuesto según las reivindicaciones 3 o 4, para su uso en la prevención y/o tratamiento de la diabetes, diabetes de tipo II, patologías relacionadas con enfermedades metabólicas, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, que aumentan debido a la hiperinsulinemia y la hiperglucemia, dislipidemia, obesidad, enfermedades cardiovasculares, que comprenden aterosclerosis, isquemia miocárdica y enfermedades seleccionadas entre complicaciones microvasculares y macrovasculares asociadas con la diabetes, incluyendo dichas complicaciones hipertensión

arterial, aterosclerosis, procesos inflamatorios, microangiopatía, macroangiopatía, retinopatía y neuropatía, así como para su uso en la reducción de la hiperglucemia.

6. Una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto según las reivindicaciones 1 a 2 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.