

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 210**

51 Int. Cl.:

C07D 241/18 (2006.01)

C07D 241/38 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2009 E 09737783 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2013 EP 2268624**

54 Título: **Derivados de arilpirazinona estimuladores de la secreción de insulina, métodos para obtenerlos y uso de los mismos para el tratamiento de la diabetes**

30 Prioridad:

29.04.2008 EP 08008165

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

09.12.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 433 210 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 arilpirazinona estimuladores de la secreción de insulina, métodos para obtenerlos y uso de los mismos para el tratamiento de la diabetes.

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a derivados de arilpirazinona de fórmula (I) como estimuladores de la secreción de insulina. La invención también se refiere a la preparación y al uso de estos derivados de pirazinona 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 provocar micro y macrocomplicaciones graves, las cuales podrían provocar discapacidad o ser letales dado 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 mantiene 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).

- 25 Se sabe que los antidiabéticos orales disponibles para el tratamiento de pacientes diabéticos 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 de riesgo cardiovascular.
- 30 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.

- 35 Un nuevo tratamiento para 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, pero 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.

- 40 Según la presente invención, los compuestos de fórmula (I) 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.

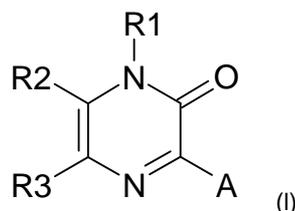
- 45 La solicitud de patente US 2007082913 describe compuestos de piperidinilpiperacina para el tratamiento de enfermedades mediadas por quimioquinas, tales como enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, rechazo de injerto, enfermedades infecciosas (p. ej.: lepra tuberculoides), eritema fijo medicamentoso, respuestas cutáneas de hipersensibilidad de tipo retardado, diabetes de tipo I, meningitis vírica y tumores.

- La solicitud de patente WO 2004099161 describe pirazinonas como antagonistas del receptor del factor de liberación de corticotropina (CRF1) para el tratamiento de SNC y otros trastornos, en particular trastornos relacionados con la ansiedad y trastornos del estado de ánimo.
- 5 La patente JP 63301874 describe quinoxalinas que muestran una actividad inhibitoria de la aldosa reductasa y que son eficaces como remedio para complicaciones de la diabetes, tales como defectos de calentamiento de herida corneal, cataratas, enfermedades nerviosas, enfermedades de la membrana celular o enfermedades renales.
- 10 Nishio T y col. (Helvetica Chimica Acta 1991, 74: 225-231) describe reacciones fotoquímicas de tetrahydroquinoxalin-2(1*H*)-onas y compuestos relacionados. El artículo científico describe los compuestos 1-metil-3-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-1*H*-quinoxalin-2-ona (compuesto 1a) y 1-metil-3-fenil-1,5,6,7,8,9-hexahidro-cicloheptapirazin-2-ona (compuesto 1d).
- Azzam R y col. (Tetrahedron 2005, 61: 3953-3962) describe la extensión del patrón de sustitución de 2(1*H*)-pirazinonas mediante reacciones de Suzuki y Heck.
- 15 Rombouts FJR y col. (Tetrahedron 2003, 59: 4721-4731) describe la síntesis y el análisis conformacional de análogos del antagonista de la sustancia P basados en el esqueleto de 1,7-naftiridina. El artículo científico describe el compuesto 1-pent-4-enil-3-fenil-1*H*-pirazin-2-ona (compuesto 11).
- Bergman J y col. (Acta Chemica Scandinavica 1997, 51: 742-752) describe la síntesis de 5*H*-pirazino[2,3-*b*]indoles a partir de derivados de indol-2,3-diona. El artículo científico presenta el compuesto N-[2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)-fenil]-acetamida (compuesto 27b).
- 20 Habib MS y col. (Journal of the Chemical Society 1960: 3371-3383) describe el mecanismo y el alcance de un reordenamiento de N-óxido. El artículo científico describe el compuesto 1-metil-3-(2-metilamino-fenil)-1*H*-pirazin-2-ona (compuesto VI).
- Cheeseman GWH y col. (Journal of the Chemical Society 1971, 18: 2977-2979) describe 2,6-dihidroxi-3,5-difenilpirazina y compuestos relacionados.
- 25 Nishio T (Journal of Heterocyclic Chemistry 1998, 35: 655-658) describe la cicloadición [4+2] de 2(1*H*)-pirazinonas y 1,2,4-triazolin-3,5-dionas. El artículo científico describe el compuesto 1,5,6-trimetil-3-fenil-1*H*-pirazin-2-ona (compuesto 1h).
- Buysens KJ y col. (Tetrahedron 1996, 52(27): 9161-9178) describe la síntesis de nuevas pirrolo[3,4-*b*]- y [3,4-*c*]piridin(on)as y 1,7-naftiridinonas y 2,7-naftiridinas relacionadas mediante reacciones de Diels-Alder intramoleculares de 2(1*H*)-pirazinonas.
- 30 Buysens KJ y col. (Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, 1996. 3: 231-238) describe la generación de 6-alkiliden/benciliden-3,6-dihidropirazin-2(1*H*)-onas mediante reacción de 6-bromometilpirazin-2(1*H*)-onas con metóxido y posterior conversión en piperacín-2,5-dionas y pirazin-2(1*H*)-onas específicas.
- La entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 85124-07-8 describe el compuesto 1-metil-3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1*H*-pirazin-2-ona.
- 35 La entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 88614-07-0 describe el compuesto 1-metil-3-(2-metilamino-fenil)-1*H*-pirazin-2-ona.
- La solicitud de patente europea EP 0 242 957 describe derivados de alquil-1,2-dihidro-2-pirazinona 1-sustituidos que son farmacéuticamente útiles para mejorar la circulación y el trastorno metabólico teniendo actividades de inhibición de la agregación de plaquetas, de vasodilatación y/o de generación de lipoperóxidos.
- 40 La solicitud de patente internacional WO 02/092090 describe pirazinonas, piridinas y pirimidinas sustituidas como ligandos del factor de liberación de corticotropina (CRF) y su uso en el tratamiento de varios trastornos relacionados con CRF.
- La solicitud de patente internacional WO 2004/009586 describe derivados novedosos de piperazinil-pirazinona para el tratamiento de trastornos relacionados con el receptor 5-HT_{2A}.
- 45 La solicitud de patente internacional WO 2005/097136 describe pirazinonas sustituidas con biarilo como bloqueantes de los canales de sodio.

La solicitud de patente internacional WO 2007/071646 describe derivados novedosos de pirazinona sustituida para el uso en enfermedades mediadas por la hormona concentradora de melanina, en particular MCH-1.

Resumen de la invención

5 La presente invención va dirigida a derivados de arilpirazinona de fórmula (I). Dichos derivados son útiles para el tratamiento de la diabetes y patologías relacionadas con la misma. Los derivados de arilpirazinona según la invención tienen la siguiente fórmula (I):



donde:

10 **R1** se selecciona entre alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo y alcoxilalquilo, cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre Y;

R2 se selecciona entre hidrógeno, alquilo y cicloalquilo;

R3 se selecciona entre hidrógeno, alquilo y cicloalquilo;

A se selecciona entre arilo, heteroarilo y arilalquilo, donde los grupos alquilo, arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre Y;

15 **Y** es:

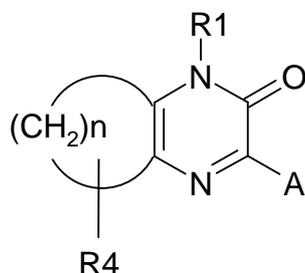
hidroxi, tio, halógeno, ciano, trifluorometoxi, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, arilsulfonilalquilo, ariloxi, arilalcoxi, amino, NR5R6, azido, nitro, guanidino, amidino, fosfona, oxo, carbamoilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alquiltio y SF₅, dos grupos Y pueden formar un metilendioxi;

R5 y **R6** se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo,

20 donde los grupos alquilo, arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre Y,

R5 y **R6** juntos pueden constituir un heterociclo;

R2 y **R3** pueden constituir un ciclo que corresponde a la fórmula general (II)



25

(II)

donde:

R1 y **A** se definen como anteriormente;

n = 3, 4, 5;

R4 representa uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo y arilo,

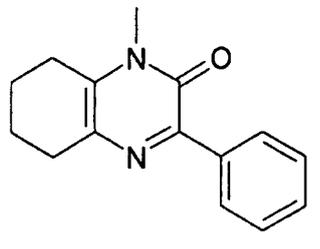
donde los grupos alquilo, cicloalquilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, alquilsulfonilo y NR7R8;

5 **R7** y **R8** se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo y cicloalquilo;

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

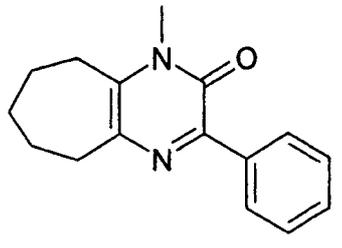
con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:

(i) 1-metil-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-quinoxalin-2-ona

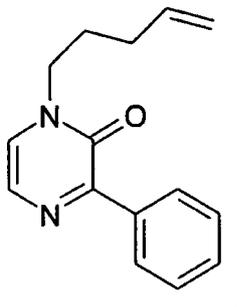


10

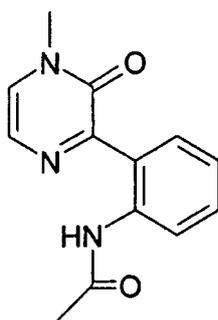
(ii) 1-metil-3-fenil-1,5,6,7,8,9-hexahidro-cicloheptapirazin-2-ona



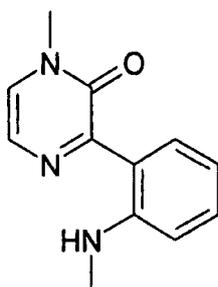
(iii) 1-pent-4-enil-3-fenil-1H-pirazin-2-ona



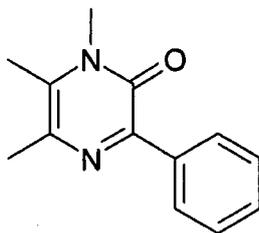
15 (iv) N-[2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il)-fenil]-acetamida



(v) 1-metil-3-(2-metilamino-fenil)-1H-pirazin-2-ona



(vi) 1,5,6-trimetil-3-fenil-1H-pirazin-2-ona



5

(vii) 1-metil-3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1H-pirazin-2-ona



En otra realización preferida, la invención proporciona derivados de arilpirazinona de fórmula (I) donde:

R1 se selecciona entre alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo y alcoxilalquilo,

10 cada uno de estos grupos puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre Y;

R2 se selecciona entre hidrógeno, alquilo y cicloalquilo;

R3 se selecciona entre hidrógeno, alquilo y cicloalquilo;

A se selecciona entre arilo y heteroarilo,

donde los grupos arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre Y;

Y es:

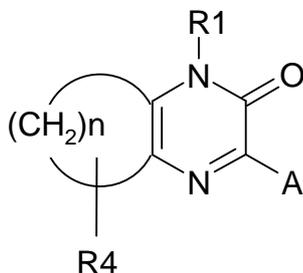
- 5 hidroxilo, tio, halógeno, ciano, trifluorometoxi, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, arilsulfonilalquilo, ariloxi, arilalcoxi, amino, NR₅R₆, azido, nitro, guanidino, amidino, fosfono, oxo, carbamoilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alquiltio y SF₅, dos grupos Y pueden formar un metilendioxi;

R₅ y R₆ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo;

donde los grupos alquilo, arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre Y;

- 10 R₅ y R₆ juntos pueden constituir un heterociclo;

R₂ y R₃ pueden constituir un ciclo que corresponde a la fórmula general (II),



(II)

donde:

- 15 R₁ y A se definen como anteriormente;

n = 3, 4, 5;

R₄ representa uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo y arilo;

donde los grupos alquilo, cicloalquilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, seleccionados entre hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo y alquilsulfonilo;

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

En otra realización preferida, la invención proporciona derivados de pirazinona de fórmula (I), donde:

R₁ se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y alcoxilalquilo;

- 25 cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno e hidroxilo;

preferiblemente, R₁ es: etilo, propilo, isopropilo, butilo; sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo y ciclopropilmetilo;

R₂ se selecciona entre hidrógeno, alquilo y cicloalquilo;

R₃ es hidrógeno, alquilo y cicloalquilo;

- 30 preferiblemente R₂ y R₃ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo; más preferiblemente R₂ y R₃ son hidrógeno;

A se selecciona entre arilo y heteroarilo;

donde los grupos arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre Y;

5 preferiblemente, **A** es: fenilo, indolilo y quinolinilo; cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre Y;

Y es:

hidroxi, tio, halógeno, ciano, trifluorometoxi, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, arilsulfonilalquilo, ariloxi, arilalcoxi, amino, NR₅R₆, azido, nitro, guanidino, amidino, fosfono, oxo, carbamoilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alquiltio y SF₅, dos grupos Y pueden formar un metilendioxi;

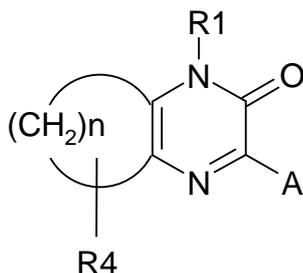
10 preferiblemente, **Y** es: halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, carboxi, alquilo, alcoxi y alquilsulfonilo, dos grupos Y pueden formar un metilendioxi;

R5 y **R6** se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo;

donde los grupos alquilo, arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre Y;

15 **R5** y **R6** juntos pueden constituir un heterociclo;

R2 y **R3** pueden constituir un ciclo que corresponde a la fórmula general (II),



(II)

donde:

20 **R1** y **A** se definen como anteriormente;

n = 3, 4, 5;

R4 representa uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo y arilo;

donde los grupos alquilo, cicloalquilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, seleccionados entre hidroxi, halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo y alquilsulfonilo;

25 preferiblemente, **R2** y **R3** constituyen un ciclo, el cual corresponde a tetrahydroquinoxalin-2(1*H*)-ona;

otros compuestos preferidos son compuestos de fórmula general (I) en los que cuando A es un grupo fenilo, el grupo fenilo no está sustituido en la posición meta con un grupo fenilo opcionalmente sustituido;

otros compuestos preferidos son compuestos de fórmula general (I) en los que cuando R1 es un metilo, A no es un piperidinmetilo 4-sustituido;

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

Los compuestos de fórmula (I) pueden seleccionarse entre los siguientes compuestos:

- 1-ciclopropil-3-fenilpirazin-2(1*H*)-ona;
 1-(ciclopropilmetil)-3-fenilpirazin-2(1*H*)-ona;
 1-etil-3-(4-fluorofenil)pirazin-2(1*H*)-ona;
 5 1-etil-3-(4-metoxifenil)pirazin-2(1*H*)-ona;
 1-etil-3-(4-metilfenil)pirazin-2(1*H*)-ona;
 1-etil-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirazin-2(1*H*)-ona;
 1-etil-3-[4-(metilsulfonil)fenil]pirazin-2(1*H*)-ona;
 1-etil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazin-2(1*H*)-ona;
 10 1-etil-3-[4-(trifluorometil)fenil]pirazin-2(1*H*)-ona;
 1-etil-3-fenilpirazin-2(1*H*)-ona;
 1-etil-3-(1*H*-indol-5-il)pirazin-2(1*H*)-ona;
 1-etil-3-(1*H*-indol-6-il)pirazin-2(1*H*)-ona;
 1-etil-3-quinolin-6-ilpirazin-2(1*H*)-ona;
 15 1-isopropil-3-fenilpirazin-2(1*H*)-ona;
 1-butil-3-fenilpirazin-2(1*H*)-ona;
 1-isobutil-3-fenilpirazin-2(1*H*)-ona;
 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-etilpirazin-2(1*H*)-ona;
 3-(2-etoxifenil)-1-etilpirazin-2(1*H*)-ona;
 20 3-(4-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)pirazin-2(1*H*)-ona;
 3-(4-clorofenil)-1-etil-5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-2(1*H*)-ona;
 3-(4-clorofenil)-1-etilpirazin-2(1*H*)-ona;
 3-(4-clorofenil)-1-isobutilpirazin-2(1*H*)-ona;
 3-(4-terc-butilfenil)-1-etilpirazin-2(1*H*)-ona;
 25 3-fenil-1-propilpirazin-2(1*H*)-ona;
 ácido 4-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)benzoico;
- 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 de fórmula (I) según la invención pueden seleccionarse entre:
- 30 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-etilpirazin-2(1*H*)-ona;
 3-(4-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)pirazin-2(1*H*)-ona;

3-(4-clorofenil)-1-etil-5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-2(1*H*)-ona;

3-(4-clorofenil)-1-isobutilpirazin-2(1*H*)-ona;

3-fenil-1-propilpirazin-2(1*H*)-ona;

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

La invención también se refiere a las formas racémicas, formas tautoméricas, enantiómeros, diastereoisómeros, epímeros y sales orgánicas o minerales de los compuestos de fórmula general (I), así como a sus formas cristalinas, incluyendo sus formas polimórficas y las formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I).

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

Los compuestos de la invención de fórmula (I), como se definen 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.

15 La expresión «sales farmacéuticamente aceptables» se refiere a las sales de adición de ácidos orgánicos o 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.

20 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.

25 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).

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

35 Como ejemplo, pueden emplearse 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.

Como ejemplo, pueden emplearse 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.

40 También se incluye en el alcance de la presente invención profármacos de los compuestos de fórmula (I).

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).

45 De acuerdo con la presente invención y según se usa en este documento, los siguientes términos se definen con los siguientes significados, a menos que explícitamente se establezca otra cosa.

- El término «arilo» se refiere a grupos aromáticos que tienen 5-14 átomos de anillo y al menos un anillo con un sistema conjugado de electrones pi (π) e incluye grupos biarilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos. Los grupos arilo adecuados incluyen fenilo, naftilo, bifenilo, antrilo, fenantrilo, indenilo y similares.
- 5 El término «heteroarilo» se refiere a heterociclos aromáticos con 5-14 átomos de anillo que contienen de 1 a 4 heteroátomos como átomos del anillo en el anillo aromático y siendo los átomos restantes del anillo átomos de carbono. Los heteroátomos adecuados incluyen O, S y N. Los grupos heteroarilo adecuados incluyen furanilo, benzofuranilo, tienilo, piridilo, piridil-N-óxido, pirimidinilo, pirazinilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, triazolilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, indazolilo, isotiazolilo, indolilo, oxadiazolilo y similares.
- 10 El término «cicloalquilo» significa anillos carbocíclicos saturados, opcionalmente sustituidos, e incluye compuestos mono-, bi- y tricíclicos de 3 a 10 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo adecuados son: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, adamantilo y similares.
- 15 El término «heterocicloalquilo» se refiere a radicales monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos opcionalmente sustituidos que contienen uno o más heteroátomos, preferiblemente seleccionados entre O, S y N, opcionalmente en el estado oxidado (para S y N), y opcionalmente uno o más enlaces dobles. Al menos uno de los anillos comprende preferiblemente de 1 a 4 heteroátomos endocíclicos, más preferiblemente de 1 a 3 heteroátomos. Más preferiblemente, el radical heterocicloalquilo (o simplemente «heterocíclico» o «heterociclo») comprende uno o más anillos, teniendo cada uno de 5 a 8 eslabones. Ejemplos de radicales heterocíclicos son: morfolinilo, piperidinilo, piperacinilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, tetrahidrotienilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, pirrolidinilo, piranilo, dihidropiranilo, isoxazolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo y similares.
- 20 El término «alquilo» se refiere a grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos de cadena lineal y cadena ramificada. Los grupos alquilo adecuados, que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, incluyen grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, octilo, decanoilo, dodecanoilo, hexadecilo, octadecilo y similares.
- 25 El término «alqueno» se refiere a grupos insaturados que comprenden al menos un enlace doble carbono-carbono, e incluye grupos de cadena lineal, cadena ramificada y cíclicos. Los grupos alqueno adecuados que tienen de 2 a 20 átomos de carbono incluyen etenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo y similares.
- 30 El término «alquino» se refiere a grupos insaturados que comprenden al menos un enlace triple carbono-carbono, e incluye grupos de cadena lineal, cadena ramificada y cíclicos; y opcionalmente incluye al menos un enlace doble carbono-carbono. Los grupos alquino adecuados que tienen de 2 a 20 átomos de carbono incluyen etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo y similares.
- El término «arilalquilo» se refiere a un grupo alquilo, preferiblemente un grupo alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido con un grupo arilo. Los grupos arilalquilo adecuados incluyen bencilo, picolilo y similares.
- 35 El término «arilalqueno» se refiere a un grupo alqueno, preferiblemente un grupo alqueno de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido con un grupo arilo.
- El término «arilalquino» se refiere a un grupo alquino, preferiblemente un grupo alquino de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido con un grupo arilo.
- El término «alcoxi» se refiere al grupo alc-O- donde «alc» es un grupo alquilo.
- El término «ariloxi» se refiere al grupo aril-O-.
- 40 El término «ariloxialquilo» se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo ariloxi.
- El término «arilalcoxialquilo» se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilalcoxi.
- El término «arilalcoxi» se refiere al grupo aril-alc-O- donde «alc» es un grupo alquilo.
- El término «ariltioalquilo» se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo ariltio.
- El término «alquilsulfino» se refiere a un grupo alquil-SO-.
- 45 El término «alquilsulfonilo» se refiere a un grupo alquil-SO₂-.

El término «arilsulfonilalquilo» se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilsulfonilo (aril-SO₂-).

El término «arilalquiltioalquilo» se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilalquiltio.

El término «heteroarilalquilo» se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo.

El término «heteroariloxialquilo» se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroariloxi.

5 El término «heteroarilalcoxialquilo» se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilalcoxi.

El término «heteroariltioalquilo» se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroariltio.

El término «heteroarilalquiltioalquilo» se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilalquiltio.

El término «heterocicloalquialquilo» se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterocicloalquilo.

El término «heterocicloalquioxialquilo» se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterocicloalquiloxi.

10 El término «heterocicloalquilalcoxialquilo» se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterocicloalquilalcoxi.

El término «heterocicloalquiltioalquilo» se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterocicloalquiltio.

El término «heterocicloalquilalquiltioalquilo» se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterocicloalquilalquiltio.

15 El término «cicloalquilalquilo» se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo cicloalquilo.

El término «cicloalquioxialquilo» se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo cicloalquiloxi.

El término «cicloalquilalcoxialquilo» se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo cicloalquilalcoxi.

El término «alquiltio» se refiere al grupo alquil-S-.

El término «cicloalquiltio» se refiere al grupo cicloalquil-S-.

20 El término «cicloalquiltioalquilo» se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo cicloalquiltio.

El término «cicloalquilalquiltioalquilo» se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo cicloalquilalquiltio.

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

El término «amidino» se refiere a -C(NR₅)-NR₅R₆ donde R₅R₆ son como se han definido anteriormente, todos, excepto hidrógeno, están opcionalmente sustituidos.

25 El término «carbamoilo» se refiere a un grupo aminocarbonilo no sustituido.

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

30 La resistencia a la insulina se caracteriza por una reducción de 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; *Journal of Diabetes and its complications*, 12, (1998), 110-119; *Horm. Res.*, 38, (1992), 28-32.

35 La invención también se refiere a una composición farmacéutica que contiene como principio activo al menos un compuesto de fórmula (I), como se ha definido 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 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.

5 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.

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

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.

15 Por ejemplo, en el caso de una administración oral, por ejemplo en forma de gránulos, comprimidos o comprimidos recubiertos, patillas, 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.

20 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 fórmula (I) estarán entre aproximadamente 1-10 mg por día y 1.000-10.000 mg por día, preferiblemente entre aproximadamente 5-50 mg por día y 500-5.000 mg por día, más preferiblemente entre aproximadamente 10-100 mg y 100-1.000 mg por día y más preferiblemente entre 20-200 mg y 50-500 mg por día.

25 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 del trastorno en particular al que se refiere el tratamiento, como es bien conocido por los expertos en la materia.

30 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 una emulsión líquida de aceite en agua o una 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.

40 La presente invención también se refiere al compuesto de fórmula general (I), 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.

50

La presente invención también se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula general (I), 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 preparación de un medicamento 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, 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.

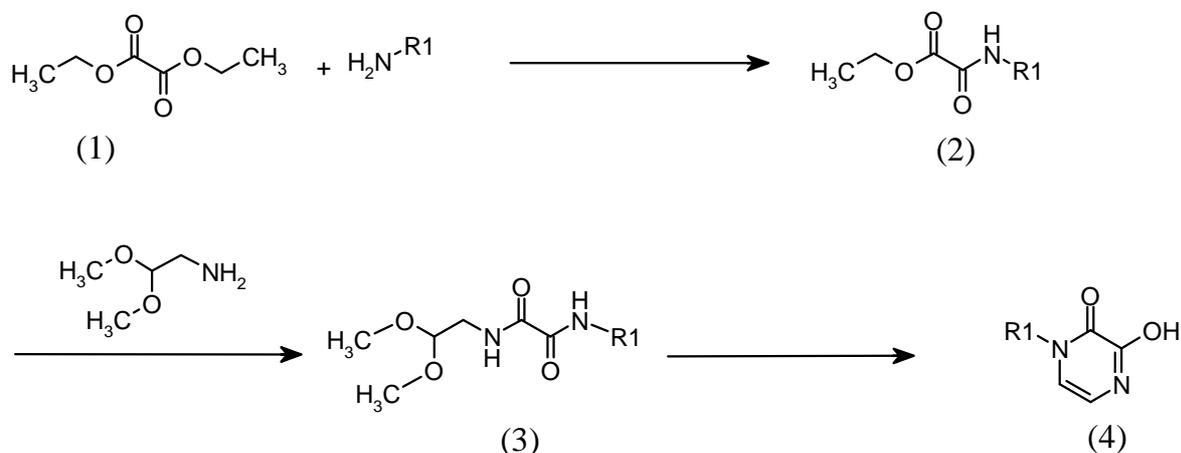
La presente invención también se refiere al proceso de fabricación de compuestos de fórmula (I), como se han definido anteriormente, según los siguientes métodos representativos mostrados en el esquema 1 (Preparación de los productos intermedios), esquema 2 (Preparación de derivados de arilpirazinona, método A) o esquema 3 (Preparación de derivados de arilpirazinona, método B).

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 fórmula (I) 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, R2 y R3, 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 productos intermedios

Esquema 1:

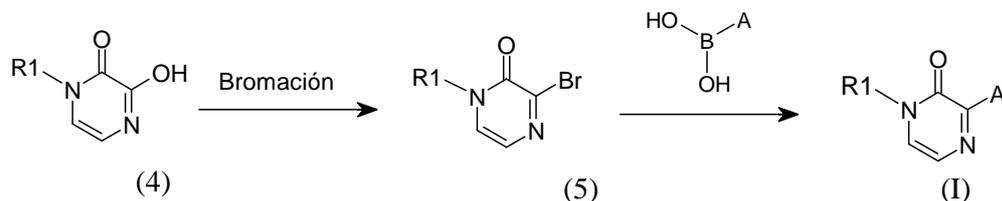


donde R1 es como se ha definido anteriormente en la fórmula (I).

Los compuestos (2) se preparan haciendo reaccionar dietiloxalato (1) con una amina en presencia de una sal de amonio cuaternaria, como alquat 336, en un solvente inerte, como cloroformo, tolueno o diclorometano, a una temperatura de entre 20°C y reflujo durante 24 a 100 h.

Los productos intermedios (3), con una cadena lateral que contiene un aldehído protegido en forma de acetal, se preparan haciendo reaccionar compuestos de fórmula (2) con un dialquilacetato de aminoacetaldehído protegido, como (2,2-dimetoxietil)amina. La reacción se lleva a cabo en un solvente, como un alcohol, por ejemplo 2-propanol, a una temperatura de entre 20°C y reflujo, durante 1 a 24 h.

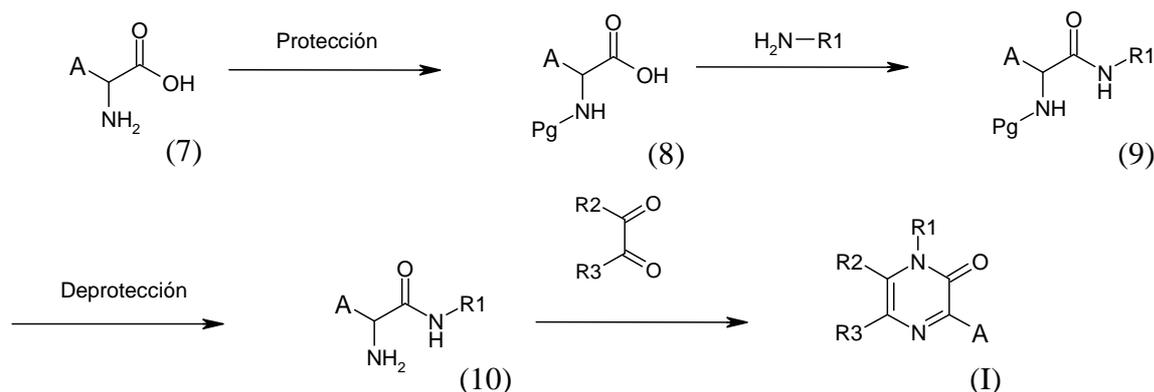
Las pirazinonas (4) pueden prepararse por ciclación del compuesto (3) en condiciones ácidas, por ejemplo en un solvente, como ácido acético, y una cantidad catalítica de ácido clorhídrico concentrado, a una temperatura de entre 20°C y reflujo durante 1 a 24 h.

Preparación de derivados de arilpirazinona.**Esquema 2: método A**

donde R1 y A son como se han definido anteriormente en la fórmula (I).

- 5 Se preparan 3-bromopirazinonas (5) mediante bromación de las correspondientes 3-hidroxipirazinonas (4), empleando 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.

- 10 Se preparan arilpirazinonas (I) haciendo reaccionar 3-bromopirazinonas (5) con ácidos borónicos adecuados o ésteres (cíclicos o no) de ácidos borónicos adecuados 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.

Esquema 3: método B:

- 15 donde R1, R2, R3 y A son como se han definido anteriormente en la fórmula (I).

El derivado de aminoácido se protege empleando los métodos conocidos.

Pg son grupos protectores conocidos usados para la protección de aminas.

- 20 La función amino de los derivados de aminoácido (7) se protege empleando métodos conocidos en la materia. En estas fórmulas Pg es un grupo protector de la función amina, tal como los descritos por T. W. Greene, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991), preferiblemente un radical terc-butoxicarbonilo o un radical benziloxicarbonilo (Cbz).

Por ejemplo, el aminoácido (7) puede protegerse utilizando di-terc-butildicarbonato para obtener compuestos (8) en los que Pg es un radical terc-butoxicarbonilo.

- 25 Se preparan amidas (9) haciendo reaccionar los compuestos (8) con aminas seleccionadas. Para activar los ácidos carboxílicos, pueden usarse agentes de acoplamiento, como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (PyBOP). También pueden usarse como agentes de acoplamiento carbonildiimidazol (CDI) o dicitohexilcarbodiimida (DCC).

También pueden prepararse las amidas (9) directamente a partir de los ácidos carboxílicos (8) correspondientes mediante generación *in situ* del anhídrido mixto. La reacción de conjugación se lleva a cabo normalmente en

5 presencia de una amina terciaria, como N-metilmorfolina (NMM), trietilamina (TEA) o diisopropiletilamina (DIPEA), en un solvente orgánico seleccionado de entre los empleados generalmente para la preparación de amidas. Los solventes preferidos para la reacción de conjugación son acetato de etilo (AcOEt), dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP) o tetrahidrofurano (THF). El anhídrido mixto preparado, por ejemplo, tratando los compuestos (8) con isobutilcloroformiato en presencia de 4-metilmorfolina en reacción con aminas da el compuesto (9). La reacción puede llevarse a cabo en un solvente, como tetrahidrofurano, a una temperatura de entre -50°C a 0°C, durante de 1 a 6 h.

10 El compuesto (10) se prepara a partir del compuesto (9) usando los métodos de desprotección conocidos por los expertos en la materia y, en particular, aquellos descritos por T. W. Greene, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991). La desprotección de las aminas protegidas con BOC puede conseguirse empleando un ácido orgánico, como ácido trifluoroacético (CF₃COOH), o un ácido mineral, como ácido clorhídrico (HCl).

Por ejemplo, la función amino de (9) puede desprotegerse empleando ácido clorhídrico en dioxano a una temperatura de 0°C a reflujo, preferiblemente a temperatura ambiente.

15 Las reacciones de desprotección también pueden llevarse a cabo mediante hidrogenación catalítica.

20 Los compuestos (I) se preparan haciendo reaccionar compuestos (10) con derivados de 1,2-dicarbonilo, tales como oxalaldehído, o derivados de 1,2-diona cíclica, tales como ciclohexano-1,2-diona o ciclopentano-1,2-diona, opcionalmente sustituidos. La ciclación puede llevarse a cabo en un solvente, como metanol, en presencia de una base mineral, como hidróxido sódico, a una temperatura de -50°C a 0°C, durante de 1 a 10 h, preferiblemente de -40°C a -20°C.

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.

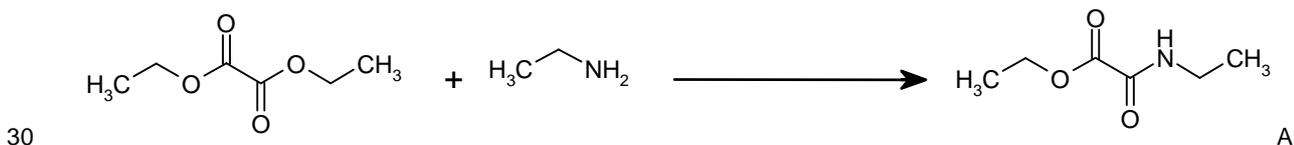
Los compuestos se han caracterizado especialmente mediante las siguientes técnicas analíticas.

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

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

Ejemplos:

Ejemplo 1: etil(etilamino)(oxo)acetato

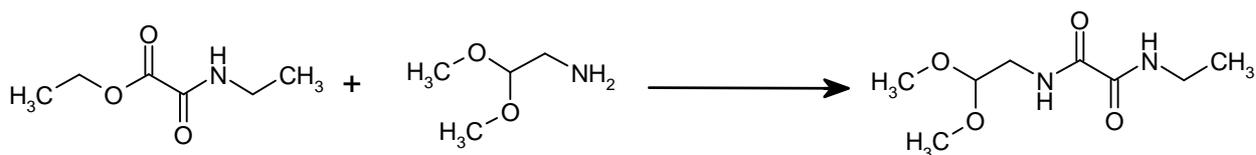


35 135,8 ml (1.000 mM) de dietiloxalato y 1 g de aliquat 336 en 1.000 ml de diclorometano, se añadieron 64 ml (1.000 mM) de etilamina al 70% en agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se secó sobre sulfato sódico anhidro y el solvente se eliminó al vacío para obtener un aceite, el cual se purificó posteriormente mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando diclorometano/dimetilcetona (95/5) como eluyente, para obtener 59,9 g de etil(etilamino)(oxo)acetato en forma de aceite.

Rendimiento: 41,3%.

RMN ¹H (300 MHz / DMSO-d₆) δ (ppm): 1,06(t, 3H), 1,28(t, 3H), 3,17(m, 2H), 4,22(c, 2H), 8,92(s, 1H)

Ejemplo 2: N-(2,2-dimetoxietil)-N'-etiletanodiamida



Se agitaron a temperatura ambiente 59,9 g (412,6 mM) de etil(etilamino)(oxo)acetato y 45 ml (412,6 mM) de (2,2-dimetoxietil)amina en 480 ml de 2-propanol durante 16 h. Se filtró un precipitado blanco, se lavó con 2-propanol y se secó al vacío para obtener 67,8 g de N-(2,2-dimetoxietil)-N'-etiletanodiamida.

5 Rendimiento: 80,5%.

RMN ¹H (300 MHz / DMSO-d6) δ (ppm): 1,07(t, 3H), 3,15(m, 2H), 3,27(m, 8H), 4,51(m, 1H), 8,62(m, 1H), 8,81(m, 1H)

Ejemplo 3: 1-etil-3-hidroxi pirazin-2(1H)-ona



10 67,5 g (330 mM) de N-(2,2-dimetoxietil)-N'-etiletanodiamida y 2 ml de ácido clorhídrico concentrado en 390 ml de ácido acético se sometieron a reflujo con agitación durante 1 h. Se eliminó el solvente al vacío para dar un aceite, el cual se purificó posteriormente mediante cromatografía en columna de gel de sílice empleando diclorometano/metanol (95/5) como eluyente para dar 37 g de 1-etil-3-hidroxi pirazin-2(1H)-ona en forma de aceite.

Rendimiento: 79,5%.

15 RMN ¹H (300 MHz / DMSO-d6) δ (ppm): 1,20(t, 3H), 3,73(c, 2H), 6,34(d, 1H), 6,56(d, 1H), 11,22(s, 1H)

Método A:

Ejemplo 4: 3-bromo-1-etilpirazin-2(1H)-ona



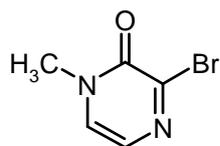
20 Se sometieron a reflujo con agitación 10,5 g (75 mM) de 1-etil-3-hidroxi pirazin-2(1H)-ona y 23,1 g (80,5 mM) de oxibromuro de fósforo en 75 ml de dicloroetano durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se neutralizó a pH 7-8 con una solución acuosa saturada de carbonato sódico mientras se mantenía la temperatura a 10°C. Entonces, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua y se extrajo la fase orgánica con diclorometano. La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se eliminó el solvente al vacío. El compuesto se purificó posteriormente mediante cromatografía en columna de gel de sílice empleando diclorometano como eluyente para dar 6,1 g de 3-bromo-1-etilpirazin-2(1H)-ona en forma de sólido.

Rendimiento: 40,2 %.

RMN ¹H (300 MHz / DMSO-d6) δ (ppm): 1,18(t, 3H), 3,87(c, 2H), 7,13(d, 1H), 7,75(d, 1H)

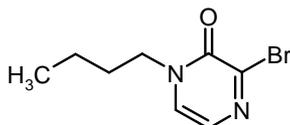
Los siguientes compuestos se obtuvieron empleando el mismo procedimiento que en el ejemplo 4:

30 **Ejemplo 4-2: 3-bromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona**



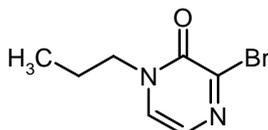
RMN ^1H (300 MHz / DMSO-d₆) δ (ppm): 3,51(s, 3H), 7,18(d, 1H), 7,80(d, 1H)

Ejemplo 4-3: 3-bromo-1-butilpirazin-2(1H)-ona



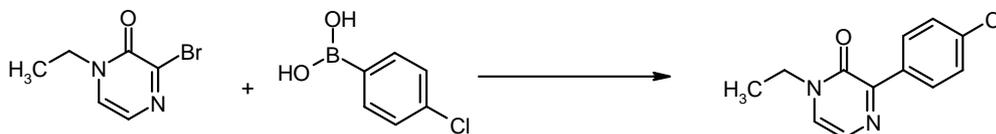
5 RMN ^1H (300 MHz / DMSO-d₆) δ (ppm): 0,90(t, 3H), 1,30(m, 2H), 1,65(m, 2H), 3,93(t, 2H), 7,20(d, 1H), 7,79(d, 1H)

Ejemplo 4-4: 3-bromo-1-propilpirazin-2(1H)-ona



$\text{C}_7\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}$ = 217,06 Masa 218,0 (M+1)

Ejemplo 5: 3-(4-clorofenil)-1-etilpirazin-2(1H)-ona



10

A 200 mg (0,98 mM) de 3-bromo-1-etilpirazin-2(1H)-ona y 57 mg (0,05 mM) de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio en 4 ml de tolueno se añadieron, en atmósfera de nitrógeno, 231,0 mg (1,48 mM) de ácido 4-clorofenilborónico y 2,9 ml de solución acuosa de carbonato sódico 2 M. La mezcla se agitó durante 3 h a reflujo en atmósfera de nitrógeno y después a temperatura ambiente durante toda la noche. 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 cual dio 110 mg de 3-(4-clorofenil)-1-etilpirazin-2(1H)-ona en forma de sólido.

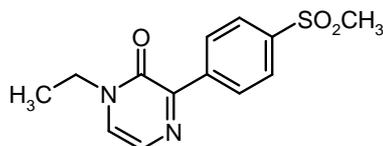
15

Rendimiento: 56%.

RMN ^1H (300 MHz / DMSO-d₆) δ (ppm): 1,31(t, 3H), 4,03(c, 2H), 7,50(m, 3H), 7,81(d, 1H), 8,30(m, 2H)

20 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$ = 234,68 Masa 235,0 (M+1)

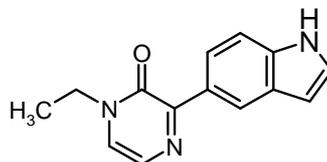
Ejemplo 5-2: 1-etil-3-[4-(metilsulfonil)fenil]pirazin-2(1H)-ona



RMN ^1H (300 MHz / DMSO-d₆) δ (ppm): 1,31(t, 3H), 3,01(s, 3H), 4,03(c, 2H), 6,52(d, 1H), 7,94(d, 2H), 8,06(d, 2H), 8,38(d, 1H)

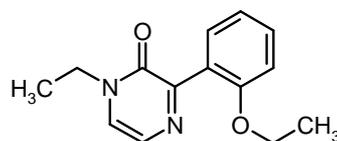
p.f.: 108-110°C

Ejemplo 5-3: 1-etil-3-(1H-indol-5-il)pirazin-2(1H)-ona



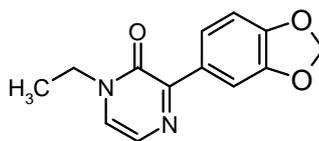
$C_{14}H_{13}N_3O = 239,27$ Masa 240,1 (M+1)

5 **Ejemplo 5-4: 3-(2-etoxifenil)-1-etilpirazin-2(1H)-ona**



$C_{14}H_{16}N_2O_2 = 244,29$ Masa 245,1 (M+1)

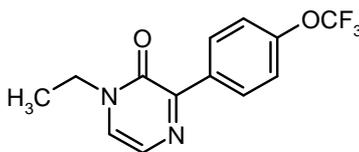
Ejemplo 5-5: 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-etilpirazin-2(1H)-ona



10

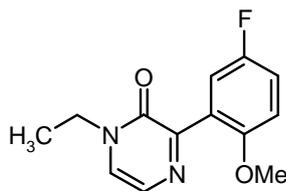
$C_{13}H_{12}N_2O_3 = 244,25$ Masa 245,1 (M+1)

Ejemplo 5-6: 1-etil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazin-2(1H)-ona



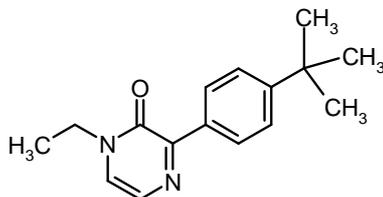
$C_{13}H_{11}F_3N_2O_2 = 284,23$ Masa 285,1 (M+1)

15 **Ejemplo 5-7: 1-etil-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirazin-2(1H)-ona**



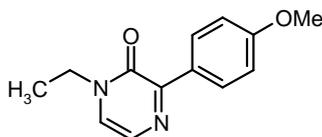
$C_{13}H_{13}FN_2O_2 = 248,25$ Masa 249,1 (M+1)

Ejemplo 5-8: 3-(4-terc-butilfenil)-1-etilpirazin-2(1H)-ona



$C_{16}H_{20}N_2O = 256,34$ Masa 257,1 (M+1)

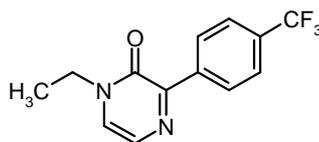
Ejemplo 5-9: 1-etil-3-(4-metoxifenil)pirazin-2(1H)-ona



5

$C_{13}H_{14}N_2O_2 = 230,26$ Masa 231,1 (M+1)

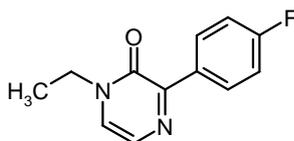
Ejemplo 5-10: 1-etil-3-[4-(trifluorometil)fenil]pirazin-2(1H)-ona



$C_{13}H_{11}F_3N_2O = 268,23$ Masa 269,0 (M+1)

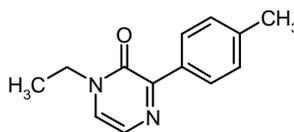
10

Ejemplo 5-11: 1-etil-3-(4-fluorofenil)pirazin-2(1H)-ona



$C_{12}H_{11}FN_2O = 218,23$ Masa 219,0 (M+1)

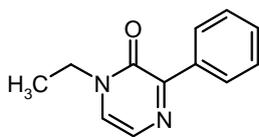
Ejemplo 5-12: 1-etil-3-(4-metilfenil)pirazin-2(1H)-ona



15

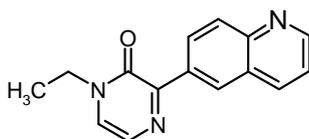
$C_{13}H_{14}N_2O = 214,26$ Masa 215,1 (M+1)

Ejemplo 5-13: 1-etil-3-fenilpirazin-2(1H)-ona



$C_{12}H_{12}N_2O = 200,24$ Masa 201,1 (M+1)

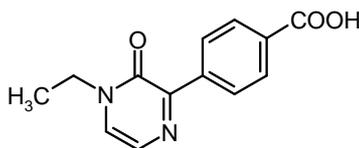
Ejemplo 5-14: 1-etil-3-quinolin-6-ilpirazin-2(1H)-ona



5

$C_{15}H_{13}N_3O = 251,28$ Masa 252,1 (M+1)

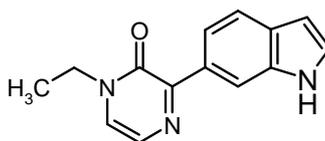
Ejemplo 5-15: ácido 4-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)benzoico



RMN 1H (300 MHz / $CDCl_3$) δ (ppm): 1,38(t, 3H), 3,99(c, 2H), 7,18(d, 1H), 7,47(d, 1H), 8,10(m, 2H), 8,39(m, 2H)

10 p.f.: 170°C

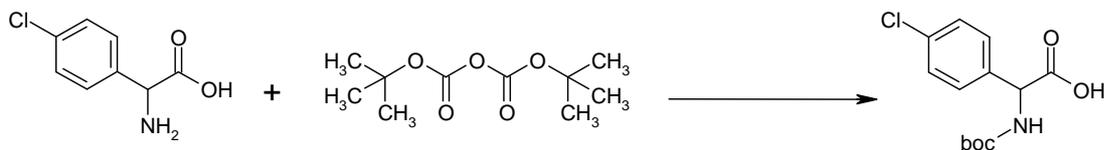
Ejemplo 5-16: 1-etil-3-(1H-indol-6-il)pirazin-2(1H)-ona



$C_{14}H_{13}N_3O = 239,27$ Masa 240,1 (M+1)

p.f.: 170°C

15 **Ejemplo 6: ácido [(terc-butoxicarbonil)amino](4-clorofenil)acético**



20 A 25 g (134,6 mM) de ácido amino(4-clorofenil)acético en 270 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N se añadieron 34 g (156 mM) de di-terc-butildicarbonato. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El solvente se eliminó al vacío para dar 34,3 g de ácido [(terc-butoxicarbonil)amino](4-clorofenil)acético en forma de un compuesto oleoso amarillo.

Rendimiento: 89,2%.

RMN ^1H (300 MHz / DMSO-d₆) δ (ppm): 1,40(s, 9H), 5,14(d, 1H), 7,42(m, 4H), 7,62(d, 1H)

Ejemplo 7: 1-(4-clorofenil)-2-(etilamino)-2-oxoetilcarbamato de terc-butilo



5 A 1,1 g (3,85 mM) de ácido [(terc-butoxicarbonil)amino](4-clorofenil)acético en 10 ml de tetrahidrofurano se añadieron, con agitación a -25°C, 0,5 ml (4,6 mM) de 4-metilmorfolina y 0,52 ml (4,0 mM) de cloroformiato de isobutilo. Transcurridos 10 min se añadieron a -25°C con agitación, 1,9 ml (3,85 mM) de etilamina 2 M en tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó a -25°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un aceite, el cual se purificó posteriormente mediante cromatografía en columna de gel de sílice empleando diclorometano/ciclohexano (75/25) como eluyente, para dar 520 mg de 1-(4-clorofenil)-2-(etilamino)-2-oxoetilcarbamato de terc-butilo en forma de un sólido blanco.

Rendimiento: 43%.

RMN ^1H (300 MHz / DMSO-d₆) δ (ppm): 0,99(t, 3H), 1,39(s, 9H), 3,08(m, 2H), 5,14(d, 1H), 7,35(d, 1H), 7,42(s, 4H), 8,19(t, 1H)

Ejemplo 8: 2-amino-2-(4-clorofenil)-N-etilacetamida



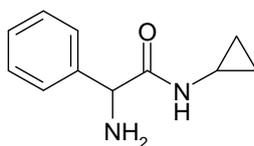
15 Una solución de 516 mg (1,65 mM) de 1-(4-clorofenil)-2-(etilamino)-2-oxoetilcarbamato de terc-butilo en 2 ml de una solución de ácido clorhídrico-dioxano 4 N se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El solvente se eliminó al vacío para dar 350 mg de 2-amino-2-(4-clorofenil)-N-etilacetamida en forma de aceite.

Rendimiento: 99,8%.

RMN ^1H (300 MHz / DMSO-d₆) δ (ppm): 1,01(t, 3H), 2,27(s, 2H), 3,08(m, 2H), 4,32(s, 1H), 4,32(s, 1H), 7,39(m, 4H), 8,09(m, 1H)

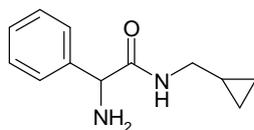
Los siguientes compuestos se obtuvieron empleando el mismo procedimiento que en el ejemplo 8:

25 **Ejemplo 8-2: clorhidrato de 2-amino-N-ciclopropil-2-fenilacetamida**



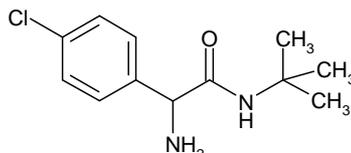
RMN ^1H (300 MHz / DMSO-d₆) δ (ppm): 0,24(m, 4H), 2,46(m, 1H), 4,72(s, 1H), 7,22(m, 3H), 7,39(m, 2H), 8,62(s, 3H), 8,85(d, 1H)

Ejemplo 8-3: clorhidrato de 2-amino-N-(ciclopropilmetil)-2-fenilacetamida



RMN ^1H (300 MHz / DMSO-d6) δ (ppm): 0,10(m, 2H), 0,35(m, 2H), 0,83(m, 1H), 2,95(m, 2H), 4,99(s, 1H), 7,39(m, 3H), 7,49(m, 2H), 8,72(m, 4H)

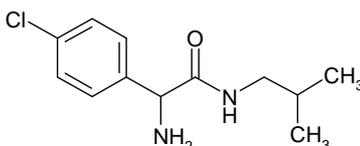
Ejemplo 8-4: clorhidrato de 2-amino-N-(terc-butil)-2-(4-clorofenil)acetamida



5

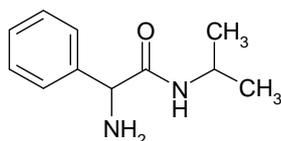
RMN ^1H (300 MHz / DMSO-d6) δ (ppm): 1,24(s, 9H), 4,97(s, 1H), 7,56(s, 4H), 8,40(s, 1H), 8,72(s, 3H)

Ejemplo 8-5: clorhidrato de 2-amino-2-(4-clorofenil)-N-isobutilacetamida



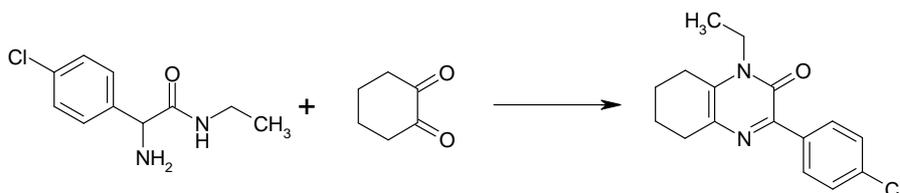
10 RMN ^1H (300 MHz / DMSO-d6) δ (ppm): 0,75(dd, 6H), 1,68(m, 1H), 2,94(m, 2H), 3,59(s, 1H), 7,57(s, 4H), 8,60(m, 1H), 8,70(s, 3H)

Ejemplo 8-6: clorhidrato de 2-amino-N-isopropil-2-fenilacetamida



15 RMN ^1H (300 MHz / DMSO-d6) δ (ppm): 0,96(d, 3H), 1,13(d, 3H), 3,85(m, 1H), 4,95(m, 1H), 7,42(m, 3H), 7,57(m, 2H), 8,82(m, 4H)

Ejemplo 9: 3-(4-clorofenil)-1-etil-5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-2(1H)-ona



20 A 330 mg (1,55 mM) de 2-amino-2-(4-clorofenil)-N-etilacetamida en 3,5 ml de metanol a -35°C se añadieron 174,1 mg (1,55 mM) de ciclohexano-1,2-diona y 310 μl de una solución acuosa 10 N de hidróxido sódico. Tras agitar a -35°C durante una hora, la mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 3 h y a temperatura ambiente durante 16 h. Tras añadir agua, la mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico y se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica combinada se separó, se lavó con agua, se secó con sulfato sódico anhidro y entonces el solvente

se eliminó al vacío para dar un sólido marrón, el cual se purificó posteriormente mediante cromatografía en columna de gel de sílice, empleando diclorometano/ciclohexano (75/25) como eluyente, para dar 192 mg de 3-(4-clorofenil)-1-etil-5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-2(1*H*)-ona en forma de sólido amarillo. Rendimiento: 42,8%.

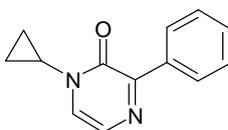
5 RMN ¹H (300 MHz / DMSO-d6) δ (ppm): 1,24(t, 3H), 1,78(m, 4H), 2,70(t, 2H), 2,83(t, 2H), 4,08(c, 2H), 7,48(d, 2H), 8,37(d, 2H)

$C_{16}H_{17}ClN_2O = 288,77$ Masa 289,1 (M+1)

p.f.: 110-113°C

Los siguientes compuestos se obtuvieron empleando el mismo procedimiento que en el ejemplo 9:

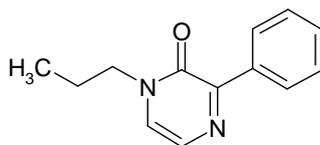
Ejemplo 9-2: 1-ciclopropil-3-fenilpirazin-2(1*H*)-ona



10

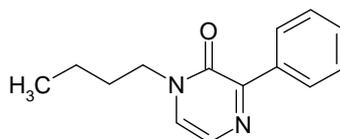
$C_{13}H_{12}N_2O = 212,25$ Masa 213,1 (M+1)

Ejemplo 9-3: 3-fenil-1-propilpirazin-2(1*H*)-ona



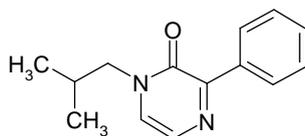
$C_{13}H_{14}N_2O = 214,26$ Masa 215,1 (M+1)

15 **Ejemplo 9-4: 1-butil-3-fenilpirazin-2(1*H*)-ona**



RMN ¹H (300 MHz / DMSO-d6) δ (ppm): 0,86(t, 3H), 1,42(m, 2H), 1,82(m, 2H), 4,97(m, 2H), 7,49(m, 3H), 7,60(d, 1H), 7,79(d, 1H), 8,31(m, 2H)

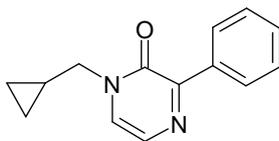
Ejemplo 9-5: 1-isobutil-3-fenilpirazin-2(1*H*)-ona



20

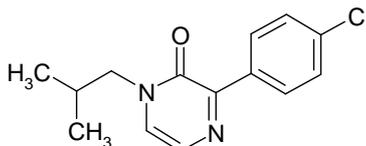
$C_{14}H_{16}N_2O = 228,29$ Masa 229,1 (M+1)

Ejemplo 9-6: 1-(ciclopropilmetil)-3-fenilpirazin-2(1*H*)-ona



RMN ¹H (300 MHz / DMSO-d6) δ (ppm): 0,21(m, 2H), 0,30(m, 2H), 1,04(m, 1H), 3,62(d, 2H), 7,21(m, 3H), 7,28(d, 1H), 7,58(d, 1H), 8,05(m, 2H)

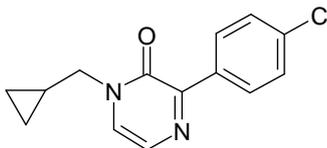
Ejemplo 9-7: 3-(4-clorofenil)-1-isobutilpirazin-2(1H)-ona



5

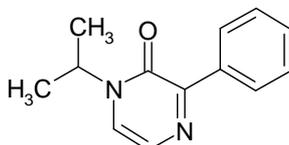
C₁₄H₁₅Cl N₂O = 262,73 Masa 263,1 (M+1)

Ejemplo 9-8: 3-(4-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)pirazin-2(1H)-ona



C₁₄H₁₃Cl N₂O = 260,72 Masa 261,1 (M+1)

10 **Ejemplo 9-9: 1-isopropil-3-fenilpirazin-2(1H)-ona**



RMN ¹H (300 MHz / DMSO-d6) δ (ppm): 1,43(d, 6H), 5,15(m, 1H), 7,49(m, 3H), 7,59(d, 1H), 7,84(d, 1H), 8,30(m, 2H)

ENSAYOS BIOLÓGICOS

15 Las células INS-1 se seleccionaron para evaluar nuestros compuestos respecto a su respuesta superior a glucosa y a otros secretagogos de insulina fisiológicos y farmacológicos.

Cultivo de células INS-1 pancreáticas

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

Ensayo de secreción de insulina

25 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, FCS 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 ELISA empleando un anticuerpo frente a insulina de rata (Insulin Rat Elit PLUS, ref. cat. 10-1145-01).

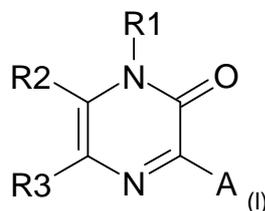
- 5 Los resultados de la secreción de insulina se expresan en % de control (glucosa 4,2 mM).

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

<i>Ejemplo</i>	<i>% de ctrl a 10 μM de compuesto</i>	<i>% de ctrl a 50 μM de compuesto</i>
9	343	371
9-3	145	182
9-7	140	338
9-8	172	333
5-5	158	204

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



donde:

5 **R1** se selecciona entre alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo y alcoxilalquilo, cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre Y;

R2 se selecciona entre hidrógeno, alquilo y cicloalquilo;

R3 se selecciona entre hidrógeno, alquilo y cicloalquilo;

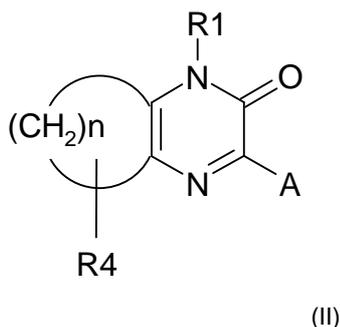
10 **A** se selecciona entre arilo, heteroarilo y arilalquilo, donde los grupos alquilo, arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre Y;

Y es: hidroxilo, tio, halógeno, ciano, trifluorometoxi, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, arilsulfonilalquilo, ariloxi, arilalcoxi, amino, NR5R6, azido, nitro, guanidino, amidino, fosfono, oxo, carbamoilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alquiltio y SF₅, dos grupos Y pueden formar un metilendioxi;

15 **R5** y **R6** se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, donde los grupos alquilo, arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre Y;

R5 y **R6** juntos pueden constituir un heterociclo;

R2 y **R3** pueden constituir un ciclo que corresponde a la fórmula general (II)



20 donde:

R1 y **A** se definen como anteriormente;

n = 3, 4, 5;

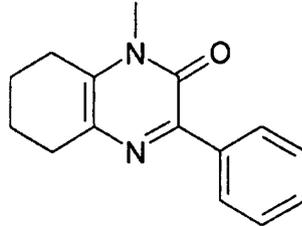
25 **R4** representa uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo y arilo, donde los grupos alquilo, cicloalquilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, seleccionados entre hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, alquilsulfonilo y NR7R8;

R7 y **R8** se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo;

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

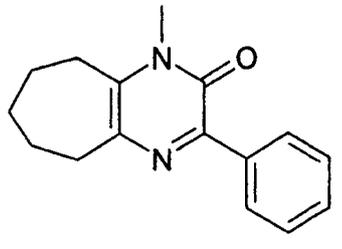
con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:

(i) 1-metil-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-quinoxalin-2-ona

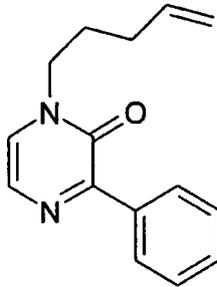


5

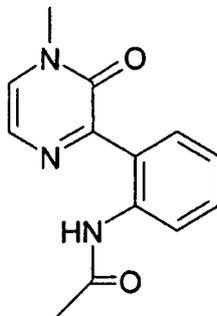
(ii) 1-metil-3-fenil-1,5,6,7,8,9-hexahidro-cicloheptapirazin-2-ona



(iii) 1-pent-4-enil-3-fenil-1H-pirazin-2-ona



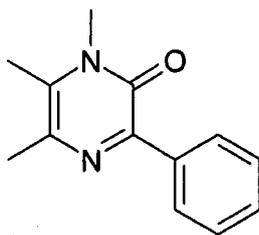
10 (iv) N-[2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il)-fenil]-acetamida



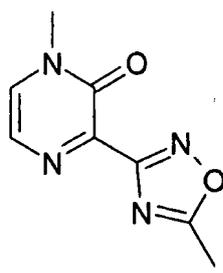
(v) 1-metil-3-(2-metilamino-fenil)-1H-pirazin-2-ona



(vi) 1,5,6-trimetil-3-fenil-1H-pirazin-2-ona



(vii) 1-metil-3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1H-pirazin-2-ona



5

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R1 se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y alcoxilalquilo; cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno e hidroxilo;

R2 se selecciona entre hidrógeno, alquilo y cicloalquilo;

10 **R3** se selecciona entre hidrógeno, alquilo y cicloalquilo;

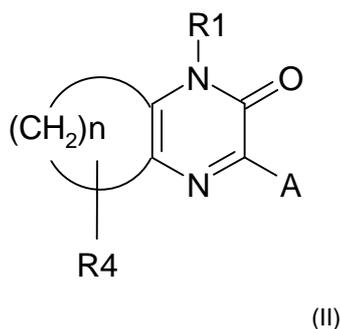
A se selecciona entre arilo y heteroarilo; donde los grupos arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre Y;

15 **Y** es: hidroxilo, tio, halógeno, ciano, trifluorometoxi, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, arilsulfonilalquilo, ariloxi, arilalcoxi, amino, NR₅R₆, azido, nitro, guanidino, amidino, fosfono, oxo, carbamoilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alquiltio y SF₅, dos grupos Y pueden formar un metilendioxi;

R5 y **R6** se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo; donde los grupos alquilo, arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre Y;

R5 y **R6** juntos pueden constituir un heterociclo;

20 **R2** y **R3** pueden constituir un ciclo que corresponde a la fórmula general (II),



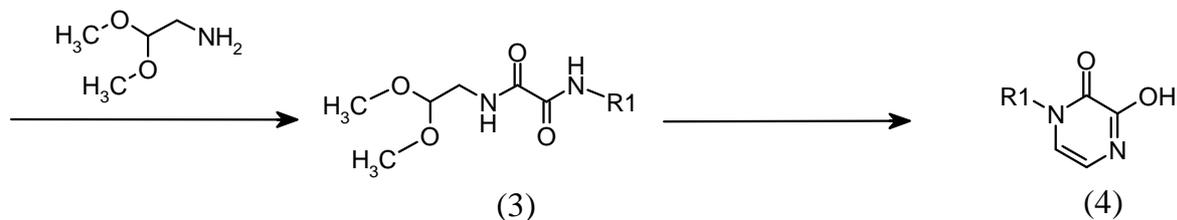
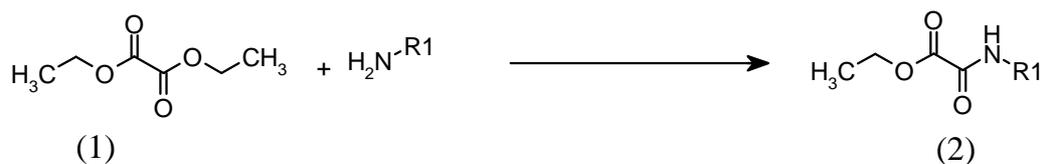
donde:

R1 y **A** se definen como anteriormente;

n = 3, 4, 5;

- 5 **R4** representa uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo y arilo; donde los grupos alquilo, cicloalquilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, seleccionados entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo y alquilsulfonilo;
- así como sus formas racémicas, tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, epímeros y polimorfos, y sus mezclas, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 10 **3.** Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que **R1** es: etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo o ciclopropilmetilo.
- 4.** Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que **R2** y **R3** se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo o constituyen un ciclo, el cual corresponde a tetrahydroquinoxalin-2(1*H*)-ona.
- 15 **5.** Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que **R2** y **R3** son hidrógeno, o constituyen un ciclo, el cual corresponde a tetrahydroquinoxalin-2(1*H*)-ona.
- 6.** Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que **A** es: fenilo, indolilo o quinolinilo; cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre Y, como se ha definido en la reivindicación 1.
- 20 **7.** Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que **Y** es: halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, carboxi, alquilo, alcoxi o alquilsulfonilo, dos grupos Y pueden formar un metilendioxi.
- 8.** Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes seleccionado entre los siguientes compuestos:
- 1-ciclopropil-3-fenilpirazin-2(1*H*)-ona;
- 25 1-(ciclopropilmetil)-3-fenilpirazin-2(1*H*)-ona;
- 1-etil-3-(4-fluorofenil)pirazin-2(1*H*)-ona;
- 1-etil-3-(4-metoxifenil)pirazin-2(1*H*)-ona;
- 1-etil-3-(4-metilfenil)pirazin-2(1*H*)-ona;
- 1-etil-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirazin-2(1*H*)-ona;
- 30 1-etil-3-[4-(metilsulfonil)fenil]pirazin-2(1*H*)-ona;
- 1-etil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazin-2(1*H*)-ona;

- 1-etil-3-[4-(trifluorometil)fenil]pirazin-2(1*H*)-ona;
 1-etil-3-fenilpirazin-2(1*H*)-ona;
 1-etil-3-(1*H*-indol-5-il)pirazin-2(1*H*)-ona;
 1-etil-3-(1*H*-indol-6-il)pirazin-2(1*H*)-ona;
- 5 1-etil-3-quinolin-6-ilpirazin-2(1*H*)-ona;
 1-isopropil-3-fenilpirazin-2(1*H*)-ona;
 1-butil-3-fenilpirazin-2(1*H*)-ona;
 1-isobutil-3-fenilpirazin-2(1*H*)-ona;
 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-etilpirazin-2(1*H*)-ona;
- 10 3-(2-etoxifenil)-1-etilpirazin-2(1*H*)-ona;
 3-(4-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)pirazin-2(1*H*)-ona;
 3-(4-clorofenil)-1-etil-5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-2(1*H*)-ona;
 3-(4-clorofenil)-1-etilpirazin-2(1*H*)-ona;
 3-(4-clorofenil)-1-isobutilpirazin-2(1*H*)-ona;
- 15 3-(4-terc-butilfenil)-1-etilpirazin-2(1*H*)-ona;
 3-fenil-1-propilpirazin-2(1*H*)-ona;
 ácido 4-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)benzoico;
- así como sus formas racémicas, tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, epímeros y polimorfos, y sus mezclas, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 20 **9.** Un compuesto según la reivindicación 8 seleccionado entre los siguientes compuestos:
 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-etilpirazin-2(1*H*)-ona;
 3-(4-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)pirazin-2(1*H*)-ona;
 3-(4-clorofenil)-1-etil-5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-2(1*H*)-ona;
 3-(4-clorofenil)-1-isobutilpirazin-2(1*H*)-ona;
- 25 3-fenil-1-propilpirazin-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.
- 10.** Proceso para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) según cualquiera de las anteriores reivindicaciones, constanding el proceso de:
- 30 a) reacción de un compuesto de fórmula (1)

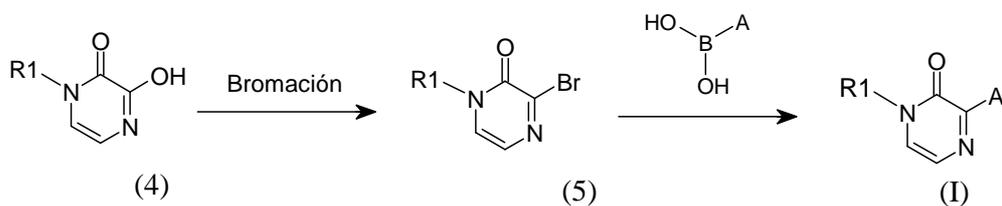


con una amina R_1-NH_2 , donde R_1 es como se define en la reivindicación 1, en presencia de una sal de amonio cuaternaria, como aliquat 336, en un solvente inerte, para dar un compuesto de fórmula (2);

5 reacción de un compuesto de fórmula (2) con un dialquilacetato de aminoacetaldehído, como (2,2-dimetoxietil)amina, en un alcohol como 2-propanol, para dar un compuesto de fórmula (3);

ciclación de un compuesto de fórmula (3) en condiciones ácidas, en un solvente, como ácido acético, y una cantidad catalítica de ácido clorhídrico concentrado, para dar un compuesto de fórmula (4);

b) bromación del compuesto de fórmula (4), donde R_1 es como se define en la reivindicación 1, empleando un agente de bromación, como POBr_3 , en un solvente inerte para dar un compuesto de fórmula (5);

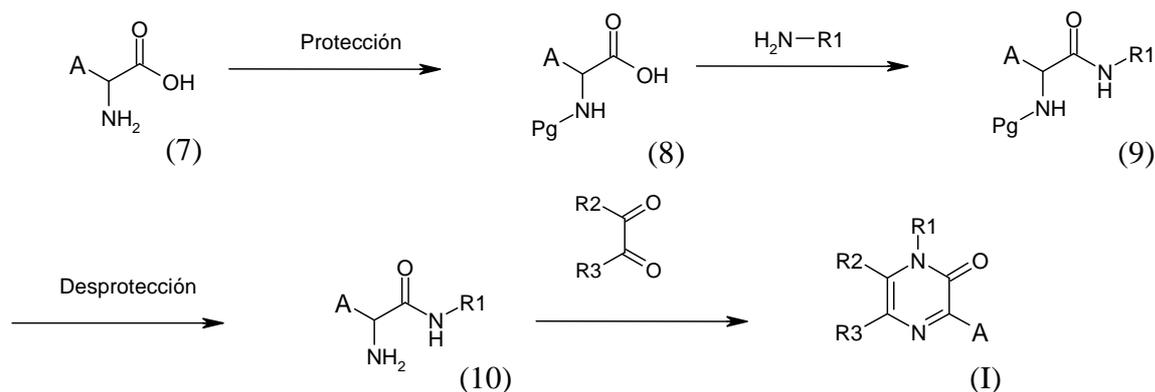


10 c) reacción de un compuesto de fórmula (5) con ácidos borónicos o ésteres de ácidos borónicos, donde A es como se define en la reivindicación 1, en presencia de una base, como carbonato sódico o carbonato potásico, y un catalizador, como cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II), en un solvente inerte, para dar compuestos de fórmula (I), así como sus formas racémicas, tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, epímeros y polimorfos, y sus mezclas, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15

11. Proceso para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) según cualquiera de las anteriores reivindicaciones, constanding el proceso de:

protección de la función amino de los derivados de aminoácido de fórmula (7), donde A es como se define en la reivindicación 1,



con un grupo protector de la función amina, Pg, preferiblemente un grupo terc-butoxicarbonilo o un grupo benciloxicarbonilo, para dar un compuesto de fórmula (8);

5 reacción de un compuesto de fórmula (8) con una amina R1-NH₂, donde R1 es como se define en la reivindicación 1, en presencia de agentes de acoplamiento, como 1-hidroxibenzotriazol, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinfosfonio, carbonildiimidazol o dicitohexilcarbodiimida, o mediante generación *in situ* de un anhídrido mixto, mediante reacción, por ejemplo, con cloroformiato de isobutilo, en presencia de una amina terciaria, como N-metilmorfolina, trietilamina o diisopropiletilamina, en un solvente orgánico, para dar una amida de fórmula (9);

10 desprotección de la función amino de los compuestos de fórmula (9) mediante el uso de un ácido orgánico, como ácido trifluoroacético, o un ácido mineral, como ácido clorhídrico, o mediante hidrogenación catalítica, en un solvente, para dar un compuesto de fórmula (10);

15 ciclación de un compuesto de fórmula (10) con derivados de 1,2-dicarbonilo, como oxaldehído, o derivados cíclicos de 1,2-diona, como ciclohexano-1,2-diona o ciclopentano-1,2-diona, opcionalmente sustituidos, donde R2 y R3 son como se define en la reivindicación 1, en un solvente, en presencia de una base mineral, como hidróxido sódico, para dar compuestos de fórmula (I), así como sus formas racémicas, tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, epímeros y polimorfos, y sus mezclas, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

12. Una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de fórmula general (I), y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según las reivindicaciones 1 a 9 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 13. Un compuesto de fórmula general (I), en el que R1, R2, R3 y A son 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 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.

35 14. Medicamento que contiene al menos un compuesto de fórmula general (I), en el que R1, R2, R3 y A son 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 uso en 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.

- 5 15. Uso de un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que **R1**, **R2**, **R3** y **A** son 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 la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de patologías relacionadas con la hiperglucemia.