

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 598**

51 Int. Cl.:

C07D 241/18 (2006.01)

A61K 31/4965 (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 09718204 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015 EP 2250156**

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

30 Prioridad:

05.03.2008 EP 08004193

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

20.08.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 543 598 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 pirazoninona como estimuladores de la secreción de insulina, métodos para su obtención y uso de los mismos para el tratamiento de la diabetes.

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados de pirazinona 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.

10

Antecedentes de la invención

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

25

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

35

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 de 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

45

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

50

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

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.

55

En la solicitud de patente WO 2007071646 se describen derivados pirazinona sustituidos con grupos arilo y heteroarilo que tienen actividad antagonista a la hormona concentradora de melanina, útil para la prevención y/o el tratamiento de trastornos psiquiátricos.

60

En el documento EP 927171 se describen pirazonas antagonistas del factor de liberación de corticotropina para su uso en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas y neurológicas como depresión mayor, trastornos relacionados con ansiedad, trastornos de estrés postraumático y trastornos alimentarios.

En la solicitud de patente internacional WO 2009/009501 se describen antagonistas del receptor 1 de la hormona concentradora de melanina (MCHR1) no básico y métodos de tratamiento de la diabetes, obesidad y enfermedades relacionadas empleando estos antagonistas de MCHR1.

En la patente de EE. UU. US 4.296.114 se describen composiciones 3,4-dihidro-3-oxo-pirido[2,3-b]-pirazinas y su uso.

En el documento GB 1.471.804 se describen ácidos desacetoxi-7-acilamino-cefalosporánicos sustituidos.

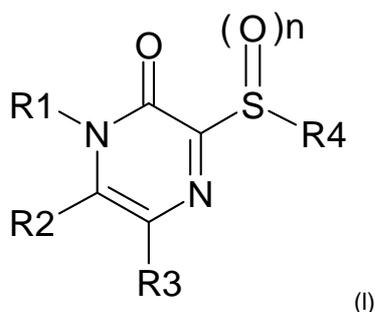
En la patente de EE. UU. US 6.159.980 se describen pirazinonas y triazinonas y sus derivados como antagonistas del factor de liberación de corticotropina y su uso para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y enfermedades neurológicas. Bhattacharya BK (J. Heterocyclic Chem. 1986, 23: 113-118) describe la síntesis de algunos derivados nuevos de 5-cloro-7-mercapto-1-metil/fenil-1,2,4-triazolo[4,5-b]pirazin-2(1H)-onas y 5-cloro-3-tiopirazin-2(1H)-ona como posibles agentes antibacterianos y antifúngicos.

Sharma A y col. (Tetrahedron 2008, 64: 2605-2610) describen una adecuada dimetilaminación desulfatativa asociada a microondas del esqueleto 2(1H)-pirazinona usando *N,N*-dimetilformamida.

Singh BK y col. (Organic Letters 2006, 8[9]: 1863-1866) describen la conjugación cruzado mediada por cobre(II) de ácidos arilborónicos y 2(1H)-pirazinonas facilitado por radiación con microondas con enfriamiento simultáneo.

Resumen de la invención

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



donde:

$n = 2$;

R1 se selecciona entre alquilo, alqueno y alquino, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre Y;

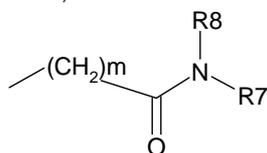
R2 es hidrógeno;

R3 se selecciona entre hidrógeno, halógeno y arilo;

donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre Y;

R4 se selecciona entre:

- arilalquilo, ariloxialquilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre Y;



donde:

$m = 1-6$;

R7 y **R8** conjuntamente constituyen un heterociclo; el heterociclo puede incluir uno o más heteroátomos a partir de N, O y S;

Y se selecciona entre:

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, alquilsulfonilo, alquiltio, dos grupos Y pueden formar un metilendioxi;

donde **R5** y **R6** se seleccionan independientemente a partir de:

hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo;

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

R5 y **R6** conjuntamente pueden constituir un heterociclo; el heterociclo puede incluir uno o más heteroátomos a partir de N, O y S;

5 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:

10 $n = 2$;

R1 es alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre Y;

R2 es hidrógeno;

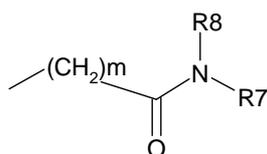
15 **R3** se selecciona entre:

hidrógeno, halógeno y arilo, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre Y;

R4 se selecciona entre:

20 -Z, donde Z es:

arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre Y;



donde:

25 $m = 1-6$;

R7 y **R8** conjuntamente pueden constituir un heterociclo; el heterociclo puede incluir uno o más heteroátomos a partir de N, O y S;

Y se selecciona entre:

30 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, dos grupos Y pueden formar un metilendioxi;

donde **R5** y **R6** se seleccionan independientemente a partir de:

hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo;

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

donde **R5** y **R6** conjuntamente pueden constituir un heterociclo; el heterociclo puede incluir uno o más heteroátomos a partir de N, O y S;

40 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:

$n = 2$;

45 **R1** es metilo, etilo, propilo, butilo; cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre Y;

R2 es hidrógeno;

R3 es Cl, Br, fenilo, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre Y;

50 **R4** es bencilo, feniletilo, 2-oxo-2-piperidin-1-iletilo; cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre Y;

Y se selecciona entre:

55 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, dos grupos Y pueden formar un metilendioxi;

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

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

- 5 donde **R5** y **R6** conjuntamente pueden constituir un heterociclo; el heterociclo puede incluir uno o más heteroátomos a partir de N, O y S; preferiblemente, Y es: halógeno, trifluorometilo, alquilo, alcoxi;

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

- 10 3-bencilsulfonil-1-etilpirazin-2(1H)-ona
 3-[(4-clorobencil)sulfonil]-1-etilpirazin-2(1H)-ona
 3-[(4-metilbencil)sulfonil]-1-propilpirazin-2(1H)-ona
 3-[(4-fluorobencil)sulfonil]-1-propilpirazin-2(1H)-ona
 3-(bencilsulfonil)-1-propilpirazin-2(1H)-ona
- 15 1-etil-3-[(4-bromobencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona
 3-[(4-clorobencil)sulfonil]-1-propilpirazin-2(1H)-ona
 3-[(3-clorobencil)sulfonil]-1-propilpirazin-2(1H)-ona
 1-metil-3-[(4-clorobencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona
 1-butil-3-[(2-fluorobencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona
- 20 1-butil-3-[(3-trifluorometilbencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona
 1-butil-3-[(4-clorobencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona
 3-[[2-(4-clorofenil)etil]sulfonil]-1-propilpirazin-2(1H)-ona
 1-etil-3-[[2-(4-metoxifenoxi)etil]sulfonil]pirazin-2(1H)-ona
- 25 3-[[2-(4-clorofenil)-2-oxoetil]sulfonil]-1-etilpirazin-2(1H)-ona
 3-[[1,1'-bifenil-4-ilmetil]sulfonil]-1-etilpirazin-2(1H)-ona
 3-[[2-(4-clorofenoxi)etil]sulfonil]-1-etilpirazin-2(1H)-ona
 3-[[2-(4-metilfenil)etil]sulfonil]-1-propilpirazin-2(1H)-ona
 3-[[2-(4-clorofenil)etil]sulfonil]-1-etilpirazin-2(1H)-ona
- 30 3-[[1,1'-bifenil-4-ilmetil]sulfonil]-1-butilpirazin-2(1H)-ona
 3-[(4-metoxibencil)sulfonil]-1-propilpirazin-2(1H)-ona
 3-[(3-fluorobencil)sulfonil]-1-metilpirazin-2(1H)-ona
 3-[(2-fluorobencil)sulfonil]-1-metilpirazin-2(1H)-ona
 1-butil-3-[(4-metoxibencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona
- 35 1-etil-3-[(4-fluorobencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona
 1-etil-3-[(3-trifluorometilbencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona
 1-etil-3-[(3-fluorobencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona
 1-etil-3-[(2-fluorobencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona
 1-butil-3-[(3-fluorobencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona
- 40 1-butil-3-[(2-metilbencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona
 1-etil-3-[(2-metilbencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona
 5-bromo-3-[(4-clorobencil)sulfonil]-1-etilpirazin-2(1H)-ona
 3-[(4-clorobencil)sulfonil]-1-etil-5-fenilpirazin-2(1H)-ona
 3-[(4-clorobencil)sulfonil]-5-(4-clorofenil)-1-etilpirazin-2(1H)-ona
- 45 3-[(4-clorobencil)sulfonil]-1-etil-5-(4-fluorofenil)pirazin-2(1H)-ona
 5-cloro-1-etil-3-[(2-oxo-2-piperidin-1-iletil)sulfonil]pirazin-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.

- 50 Más preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) según la invención pueden seleccionarse entre:

- 1-Etil-3-[(4-bromobencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona
 1-Etil-3-bencilsulfonilpirazin-2(1H)-ona
 1-Butil-3-[(2-fluorobencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona
- 55 1-Butil-3-[(3-trifluorometilbencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona
 1-Butil-3-[(4-clorobencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona
 3-[(4-Clorobencil)sulfonil]-1-etilpirazin-2(1H)-ona
 3-[(4-Clorobencil)sulfonil]-1-propilpirazin-2(1H)-ona
 3-[(4-Clorobencil)sulfonil]-5-(4-clorofenil)-1-etilpirazin-2(1H)-ona

3-[(4-Fluorobencil)sulfonil]-1-propilpirazin-2(1*H*)-ona
 3-[(4-Metilbencil)sulfonil]-1-propilpirazin-2(1*H*)-ona
 3-[[2-(4-Clorofenil)etil]sulfonil]-1-propilpirazin-2(1*H*)-ona
 5-Cloro-1-etil-3-[(2-oxo-2-piperidin-1-iletíl)sulfonil]pirazin-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 y/o diastereoisómeros individuales de los mismos, así como a mezclas de ellos en todas las proporciones.

Los compuestos de la invención de fórmula (I), 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.

15 La expresión «sales farmacéuticamente aceptables» se refiere a las sales de adición de ácido orgánicas 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).

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.

40 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.

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

45 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).

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.

50 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.

55 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.

60 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, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, adamantilo y similares.

5 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») comprende uno o más anillos, teniendo cada uno de 5 a 8 eslabones. Son ejemplos de radicales heterocíclicos: morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, tetrahidrotienilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, pirrolidinilo, piranilo, dihidropiranilo, isoxazolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo y similares.

10 El término «heterociclo» 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. Son ejemplos de heterociclos: piperidina, morfolina, piperazina, pirrolidina, tiazolidina, oxazolidina, pirazolidina, isoxazolidina, imidazolidina.

15 El término «alquilo» se refiere a grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos de cadena lineal y cadena ramificada. Entre los grupos alquilo adecuados, que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, se incluyen grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, octilo, decanoilo, dodecanoilo, hexadecilo, octadecilo y similares.

20 El término «alquenilo» se refiere a grupos insaturados que comprenden al menos un enlace doble carbono-carbono, e incluye grupos de cadena lineal, cadena ramificada y cíclicos. Entre los grupos alquenilo adecuados que tienen de 2 a 20 átomos de carbono se incluyen etenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo y similares.

25 El término «alquinilo» se refiere a grupos insaturados que comprenden al menos un enlace triple carbono-carbono, e incluye grupos de cadena lineal, de cadena ramificada y cíclicos; y opcionalmente incluye al menos un enlace doble carbono-carbono. Entre los grupos alquinilo adecuados que tienen de 2 a 20 átomos de carbono se incluyen etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo y similares.

30 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 «arilalquenilo» se refiere a un grupo alquenilo, preferiblemente un grupo alquenilo de 1 a 20 átomos de carbono, sustituido con un grupo arilo.

40 El término «arilalquinilo» se refiere a un grupo alquinilo, preferiblemente un grupo alquinilo 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.

45 El término «ariloxi» se refiere al grupo aril-O-.

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.

50 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.

55 El término «alquilsulfinilo» se refiere a un grupo alquil-SO-.

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-).

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

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.

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

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

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

15 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.

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

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

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

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

30 El término «inferior» al que se hace referencia en este documento está en conexión con radicales orgánicos o compuestos definidos respectivamente con hasta e incluso 10, preferiblemente hasta e incluso 6 y, ventajosamente, de 1 a 4 átomos de carbono. Estos grupos pueden ser una cadena recta, ramificada o cíclica.

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

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

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.

40 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 define anteriormente, todos, excepto hidrógeno, están opcionalmente sustituidos.

45 El término «carbamoílo» 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.

50 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.

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

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 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.

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 de la enfermedad en particular que se está tratando, 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.

35 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.

45 La presente invención también se refiere al proceso de fabricación de compuestos de fórmula (I), como se define anteriormente, según los siguientes métodos representativos mostrados en el esquema 1 (Preparación de los productos intermedios de los derivados de pirazinona), esquema 2 (Preparación de derivados de pirazinona, método A) o esquema 3 (Preparación de derivados de pirazinona, método B), en los que n, R1, R2, R3 y R4 son como se define anteriormente en la fórmula (I).

50 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 y R4, especialmente en función de la naturaleza y la longitud de la cadena deseada.

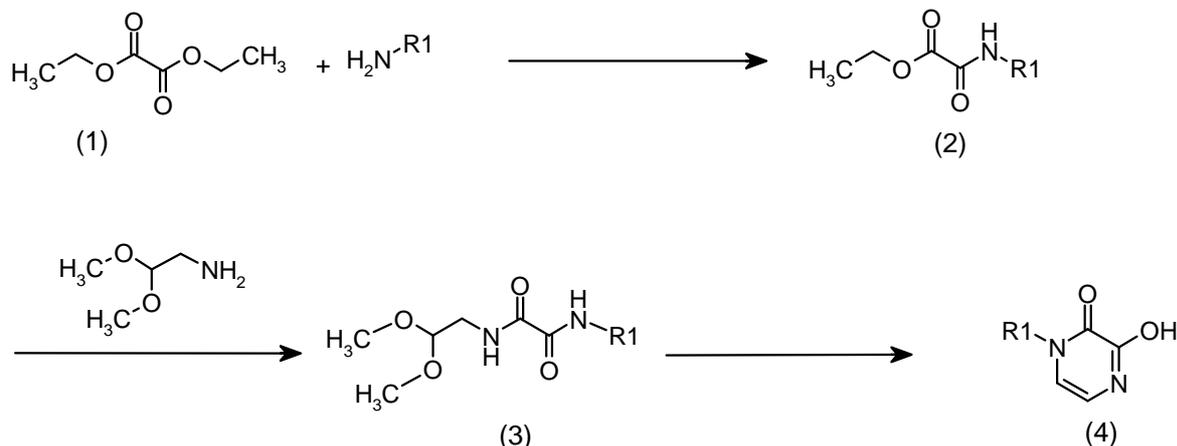
60 Los compuestos útiles según la invención pueden prepararse, a menos que se especifique específicamente, mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por los cuales se entiende métodos empleados hasta ahora o descritos en la literatura, patentes o solicitudes de patente, en Chemical Abstracts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

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.

5

Preparación de los productos intermedios de los derivados de pirazinona

Esquema 1



10 en el que R1 es como se define anteriormente en la fórmula (I).

Los compuestos (2) se preparan haciendo reaccionar dietiloxalato (1) con una amina en presencia de una sal de amonio cuaternario, 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.

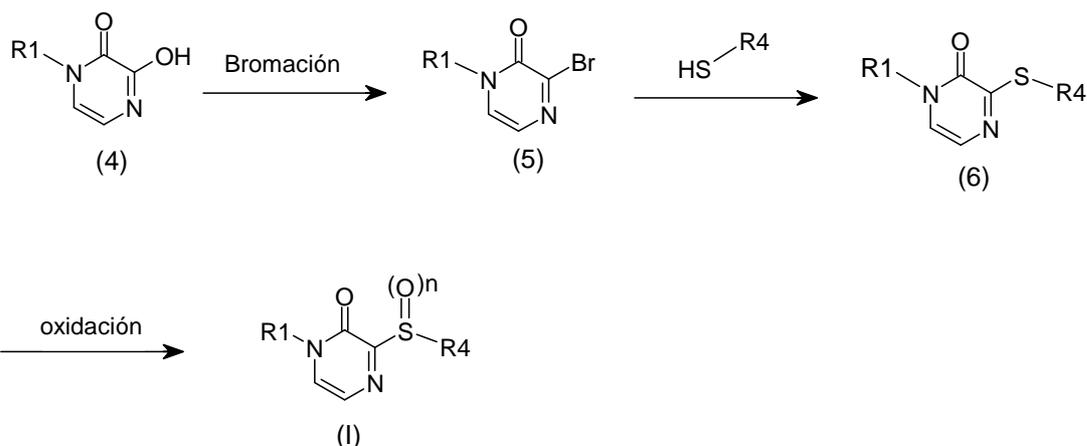
15 Los productos intermedios (3), con una cadena lateral que contiene un aldehído protegido en forma de acetal, se preparan haciendo reaccionar compuestos de fórmula (2) con un dialquilacetato de aminoacetaldehído protegido, como (2,2-dimetoxietil)amina. La reacción se lleva a cabo en un solvente, como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

20 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 pirazinona. Método A

Esquema 2

25



en donde n, R1 y R4 son como se define anteriormente en la fórmula (I).

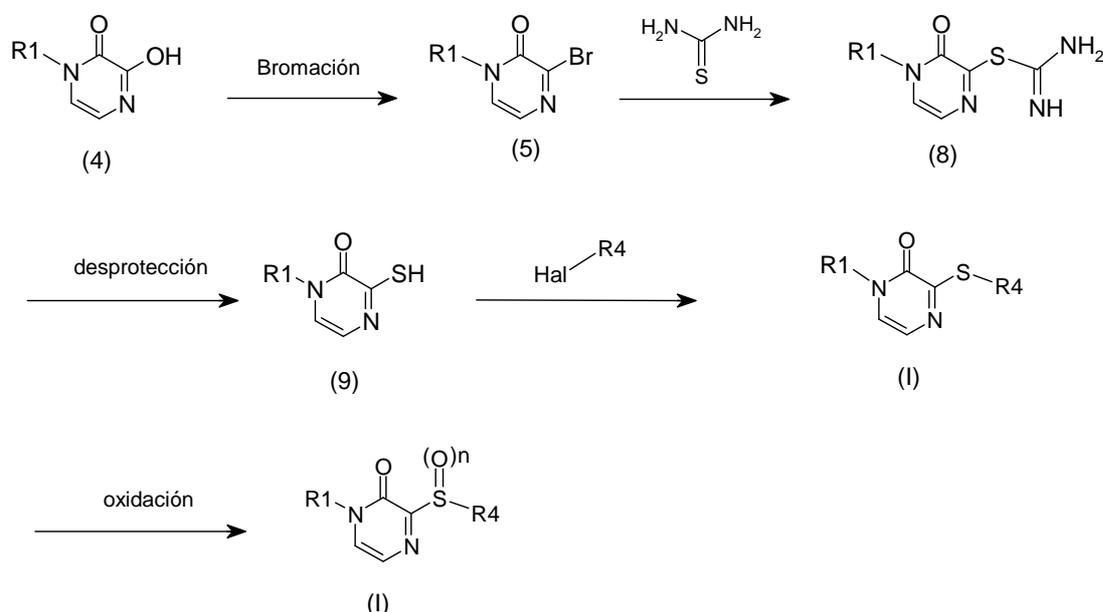
30 Se preparan 3-bromopirazinonas (5) mediante bromación de las correspondientes 3-hidroxipirazinonas (4), usando un agente de bromación, como POBr₃, en un solvente inerte, como 1,2-dicloroetano, a una temperatura de entre 20 °C y reflujo, más preferiblemente a reflujo, durante de 1 a 24 h.

Los derivados tio (**I**), donde $n = 0$, se preparan haciendo reaccionar las 3-bromopirazinonas (**5**) con tioles adecuados, como, de forma no limitante, benciltioles, derivados alquiltioles, opcionalmente sustituidos en presencia de al menos un equivalente de una base inorgánica, como un carbonato de sodio o potasio, carbonato de cesio, o una base orgánica, como trietilamina o diisopropiltilamino en un solvente como acetonitrilo, tetrahidrofurano o tolueno a una temperatura de entre 20 °C y reflujo durante 1 a 24 h.

Los derivados sulfona (**I**), donde $n = 2$ se preparan a partir de compuestos (**I**), donde $n = 0$ usando agentes oxidantes, como ácido metacloroperbenzoico (MCPBA). Otros métodos preferidos usan al menos un equivalente de peroximonosulfato de potasio (oxone), en presencia de una base, como hidrogenocarbonato de sodio, en un solvente, como tetrahidrofurano y agua, a una temperatura de entre -20 °C y reflujo, preferiblemente a temperatura ambiente, durante 1 a 24 h.

Los derivados sufínilo (**I**), donde $n = 1$ se preparan a partir de compuestos (**I**), donde $n = 0$ usando un equivalente de oxone, en presencia de una base, como hidrogenocarbonato de sódico, en un solvente como tetrahidrofurano y agua, a una temperatura de entre -20°C y reflujo, preferiblemente a temperatura ambiente, durante 1 a 4 h.

Preparación de derivados de pirazinona. Método B Esquema 3



en donde n , R_1 y R_4 son como se define anteriormente en la fórmula (I).

Se preparan 3-bromopirazinonas (**5**) mediante bromación de las correspondientes 3-hidroxipirazinonas (**4**), usando un agente de bromación, como POBr_3 , 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. Los imidiotiocarbamatos (**8**) se preparan haciendo reaccionar 3-bromopirazinonas (**5**) con tiourea en solvente, como acetonitrilo, metanol o etanol, a una temperatura entre 20 °C y reflujo, preferiblemente a temperatura ambiente, durante 1 a 24 h. A continuación, los imidiotiocarbamatos (**8**) se hidrolizan en presencia de una base, como hidróxido sódico o de potasio, para obtener los correspondientes 3-mercaptopyrazinonas (**9**).

Los compuestos (**I**), donde $n = 0$, se preparan haciendo reaccionar las 3-mercaptopyrazinonas (**9**) con halógeno- R_4 como, de forma no limitante, bromuros de bencilo opcionalmente sustituidos en presencia de al menos un equivalente de una base inorgánica, como un carbonato de sodio o potasio, carbonato de cesio, o una base orgánica, como trietilamina o diisopropiltilamina en un solvente como diclorometano, acetonitrilo, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano o tolueno a una temperatura de entre 20 °C y reflujo, durante 1 a 24 h.

Los derivados sulfona (**I**), donde $n = 2$, se preparan a partir de compuestos (**I**), donde $n = 0$, usando agentes oxidantes, como el MCPBA.

Otros métodos preferidos usan al menos un equivalente de oxone, en presencia de una base, como hidrogenocarbonato de sodio, en un solvente, como tetrahidrofurano y agua, a una temperatura de entre -20 °C y reflujo, preferiblemente a temperatura ambiente, durante 1 a 24 h.

Los derivados sufínilo (**I**), donde $n = 1$ se preparan a partir de compuestos (**I**), donde $n = 0$ usando un equivalente de oxone, en presencia de una base, como hidrogenocarbonato de sodio, en un solvente como tetrahidrofurano y agua, a una temperatura de entre -20 °C y reflujo, preferiblemente a temperatura ambiente, durante 1 a 4 h.

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.

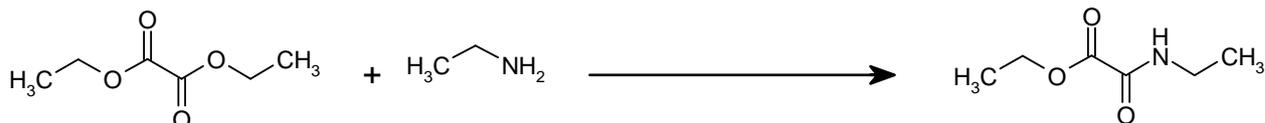
Los compuestos se han caracterizado especialmente mediante las siguientes técnicas analíticas.

5 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 serie 1100. Los puntos de fusión (p.f.) se midieron en un bloque Stuart Scientific.

Ejemplos:

10 **Ejemplo de referencia 1: etil(etilamino)(oxo)acetato**

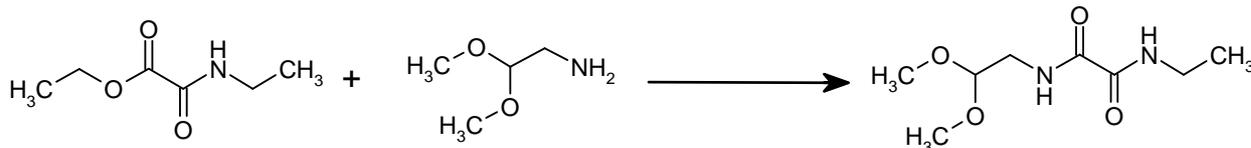


15 A 135,8 ml (1000 mM) de dietiloxalato y 1 g de aliquat 336 en 1000 ml de diclorometano, se añadieron 64,4 ml (1000 mM) de etilamina (al 70% en agua). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se secó sobre sulfato sódico anhidro y el solvente se eliminó 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 %.

20

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 de referencia 2: N-(2,2-dimetoxietil)-N'-etiletanodiamida

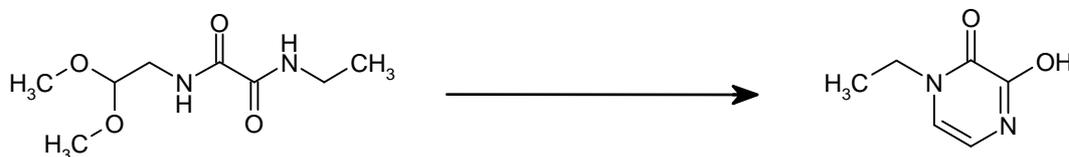


25

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. Rendimiento: 80,5 %.

30 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 de referencia 3: 1-etil-3-hidroxipirazin-2(1H)-ona



35

Se sometieron a reflujo con agitación 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 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 obtener 37 g de 1-etil-3-hidroxipirazin-2(1H)-ona como un aceite. Rendimiento: 79,5 %.

40

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)

45 **Método A:**

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

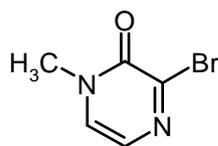


5 Se sometieron a refluxo con agitación 10,5 g (75 mM) de 1-etil-3-hidroxipirazin-2(1*H*)-ona y 23,1 g (80,5 mM) de oxibromuro de fósforo en 75 ml de dicloroetano durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se neutralizó a pH 7-8 con una solución acuosa saturada de carbonato sódico mientras se 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(1*H*)-ona como un sólido. Rendimiento: 40,2 %.

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

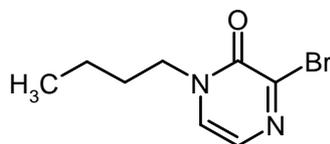
15 Los siguientes compuestos se obtuvieron empleando el mismo procedimiento que en el ejemplo 4.

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



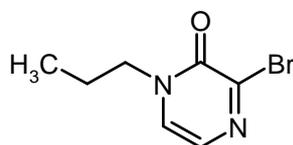
20 RMN ¹H (300 MHz / DMSO-d₆) δ (ppm): 3,51 (s,3H), 7,18 (d,1H), 7,80 (d,1H)

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



25 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 de referencia 4-4: 3-bromo-1-propilpirazin-2(1*H*)-ona



$C_7H_9BrN_2O = 217,06$ Masa 218,0 (M+1)

Ejemplo de referencia 5: 3-(benciltio)-1-etilpirazin-2(1*H*)-ona

35



Se añadieron 159 μ l (1,35 mM) de benciltio a 250 mg (1,23 mM) de 3-bromo-1-etilpirazin-2(1*H*)-ona y 340,3 mg (2,46 mM) de carbonato de potasio en 4 ml de THF. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el solvente se retiró al vacío, para obtener un sólido que se trituró en óxido de diisopropilo, se filtró y secó al vacío para obtener 250 mg de 3-(benciltio)-1-etilpirazin-2(1*H*)-ona. Rendimiento: 82 %.

RMN ^1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 1,24 (t,3H), 3,92 (c,2H), 4,26 (s,2H), 7,31(m,4H), 7,39 (d,2H), 7,49 (d,1H)

10 Ejemplo 6: 3-bencilsulfonil-1-etilpirazin-2(1*H*)-ona



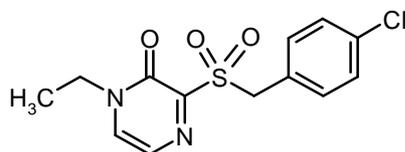
15 A 177 mg (0,72 mM) de 3-(benciltio)-1-etilpirazin-2(1*H*)-ona y 66,4 mg (0,79 mM) de hidrogenocarbonato de sodio en 4 ml de tetrahidrofurano se le añadieron 1,67 g (2,87 mM) de peroximonosulfato de potasio (oxone) en 4 ml de agua. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua y la fase orgánica se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua, se seco sobre sulfato sódico anhidro y el solvente se retiró al vacío, para obtener un sólido que se trituró en óxido de diisopropilo, se filtró y secó al vacío para obtener 103 mg de 3-bencilsulfonil-1-etilpirazin-2(1*H*)-ona. Rendimiento: 52 %.

RMN ^1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 1,34 (t,3H), 4,10 (c,2H), 4,91 (s,2H), 7,34 (m,5H), 7,57 (d,1H), 8,22 (d,1H)

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

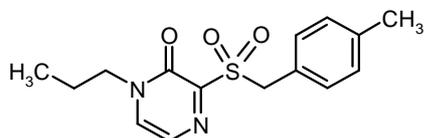
25

Ejemplo 6-2: 3-[(4-clorobencil)sulfonil]-1-etilpirazin-2(1*H*)-ona



30 $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S} = 312,77$ Masa 313,0 (M+1)
p.f.: 115-118 °C

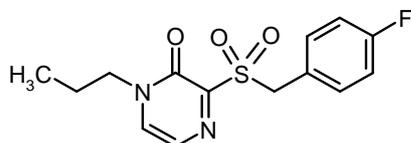
Ejemplo 6-3: 3-[(4-metilbencil)sulfonil]-1-propilpirazin-2(1*H*)-ona



35

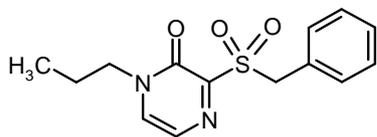
$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} = 306,38$ Masa 307,1 (M+1)
p.f.: 128-130 °C

40 Ejemplo 6-4: 3-[(4-fluorobencil)sulfonil]-1-propilpirazin-2(1*H*)-ona



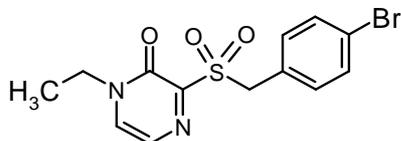
$C_{14}H_{15}FN_2O_3S = 310,34$ Masa 311,1 (M+1)
p.f.: 123-125 °C

5 **Ejemplo 6-5: 3-(bencilsulfonil)-1-propilpirazin-2(1H)-ona**



10 $C_{14}H_{16}N_2O_3S = 292,35$ Masa 293,1 (M+1)
p.f.: 133-135 °C

Ejemplo 6-6: 1-etil-3-[(4-bromobencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona



15 $C_{13}H_{13}BrN_2O_3S = 357,22$ Masa 357,0 (M+1)
p.f.: 135-138 °C

Método B

Ejemplo de referencia 7: bromhidrato de 3-oxo-4-propil-3,4-dihidropirazin-2-il-imidotiocarbamato

20

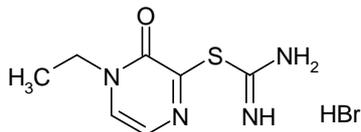


25 Se agitaron a temperatura ambiente 25,4 g (117 mM) de 3-bromo-1-propilpirazin-2(1H)-ona y 8,9 g (117 mM) de tiourea en 120 ml de etanol durante 2 h. El precipitado se filtró, lavó con etanol y secó al vacío para obtener 26,8 de 3-oxo-4-propil-3,4-dihidropirazin-2-il-imidotiocarbamato como su bromhidrato. Rendimiento: 78,1 %.

RMN 1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 0,88 (t,3H), 1,71 (m,2H), 3,92 (t,2H), 7,46 (s,1H), 7,88 (s,1H), 9,44 (m,2H), 9,81 (s,2H)

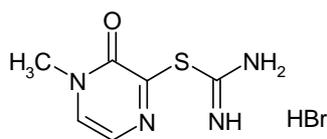
30 Los siguientes compuestos se obtuvieron empleando el mismo procedimiento que en el ejemplo 7.

Ejemplo de referencia 7-2: 4-oxo-3-propil-3,4-dihidropirazin-2-il-imidotiocarbamato



35 Base libre $C_7H_{10}N_4OS = 198,25$ Masa 199,0 (M+1)
p.f.: 175-177 °C

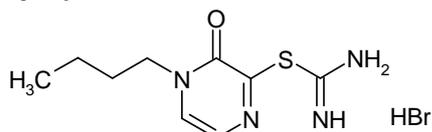
Ejemplo de referencia 7-3: 4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il-imidotiocarbamato



RMN ¹H (300 MHz / DMSO-d₆) δ (ppm): 3,5 (s,3H), 7,40 (d,1H), 7,87 (d,1H), 9,40 (s,2H), 9,78 (s,2H)

5

Ejemplo de referencia 7-4: 4-butil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il-imidotiocarbamato



RMN ¹H (300 MHz / DMSO-d₆) δ (ppm): 0,89 (t,3H), 1,30 (m,2H), 1,65 (m,2H), 3,95 (t,2H), 7,46 (d,1H), 7,91 (d,1H), 9,46 (s,2H), 9,83 (s,2H)

10

Ejemplo de referencia 8: 3-mercapto-1-propilpirazin-2(1H)-ona



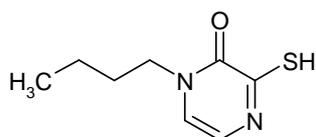
15 Se agitaron 26,7 g (91,3 mM) de bromhidrato de 3-oxo-4-propil-3,4-dihidropirazin-2-il-imidotiocarbamato en 25 ml de una solución 3 N de hidróxido sódico acuoso a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 3 N y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 9,7 g de 3-mercapto-1-propilpirazin-2(1H)-ona como un sólido amarillo. Rendimiento: 62,3 %.

20 RMN ¹H (300 MHz / DMSO-d₆) δ (ppm): 0,86 (t,3H), 1,62 (m,2H), 3,72 (t,2H), 6,5 (d,1H), 7,07 (d,1H), 13,46 (s,1H)

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

Ejemplo de referencia 8-2: 3-mercapto-1-butilpirazin-2(1H)-ona

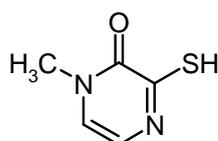
25



RMN ¹H (300 MHz / DMSO-d₆) δ (ppm): 0,89 (t,3H), 1,26 (m,2H), 1,59 (m,2H), 3,75 (t,2H), 6,53 (d,1H), 7,08 (d,1H), 13,45 (s,1H)

30 p.f.: 141-143 °C

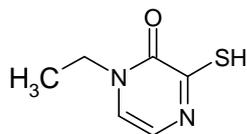
Ejemplo de referencia 8-3: 3-mercapto-1-metilpirazin-2(1H)-ona



35

RMN ¹H (300 MHz / DMSO-d₆) δ (ppm): 3,30 (s,3H), 6,52 (d,1H), 7,02 (d,1H), 13,41 (s,1H)

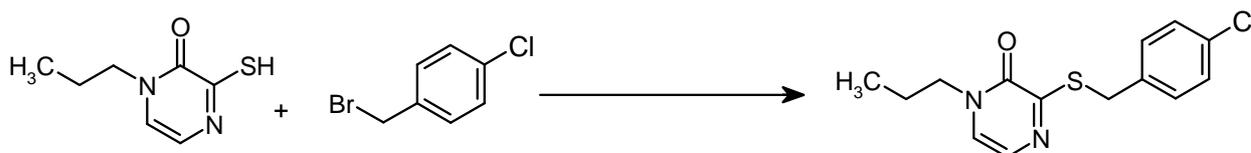
Ejemplo de referencia 8-4: 3-mercapto-1-etilpirazin-2(1H)-ona



$C_8H_8N_2OS = 156,21$ Masa 157,0 (M+1)

5 p.f.: 165-170 °C

Ejemplo de referencia 9: 3-[(4-clorobencil)tio]-1-propilpirazin-2(1H)-ona



10

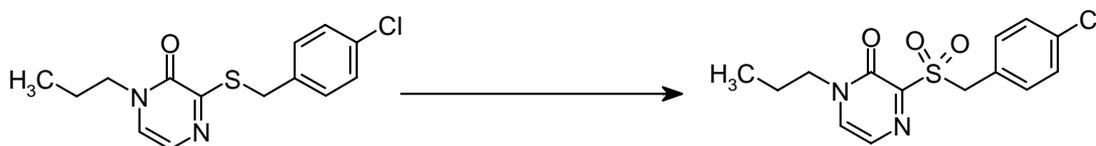
Se agitaron a temperatura ambiente 500 mg (2,30 mM) de 3-mercapto-1-propilpirazin-2(1H)-ona, 319,2 μ l (1,21 mM) of 4-clorobencilbromuro y 637 mg (4,6 mM) de carbonato de potasio en 4 ml de tetrahidrofurano durante toda la noche. Se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó al vacío para obtener un aceite que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, usando diclorometano/dimetilcetona (98/2) como eluyente, para obtener 600 mg de 3-[(4-clorobencil)tio]-1-propilpirazin-2(1H)-ona. Rendimiento: 88 %.

15

RMN 1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 0,83 (t,3H), 1,63(m,2H), 3,80 (t,2H), 4,23 (s,2H), 7,27 (d,1H), 7,36 (m,4H), 7,43 (d,1H)

20

Ejemplo 10: 3-[(4-clorobencil)sulfonil]-1-propilpirazin-2(1H)-ona



25

A 360 mg (1,17 mM) de 3-[(4-clorobencil)tio]-1-propilpirazin-2(1H)-ona y 107,7 mg (1,28 mM) de hidrogenocarbonato de sodio en 2 ml de tetrahidrofurano se añadieron 2,9 g (4,7 mM) de oxone en 2 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó al vacío. El residuo se recogió en óxido de diisopropilo, se filtró y lavó con óxido de diisopropilo para obtener 90 mg de 3-[(4-clorobencil)sulfonil]-1-propilpirazin-2(1H)-ona. Rendimiento: 23 %.

30

RMN 1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 0,90 (t,3H), 1,75 (m,2H), 4,02 (t,2H), 4,93 (s,2H), 7,34 (d,2H), 7,41 (d,2H), 7,58 (d,1H), 8,24 (d,1H)

35

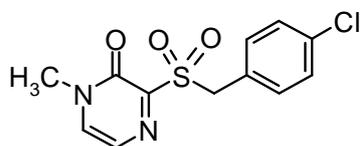
$C_{14}H_{15}ClN_2O_3S = 326,8$ Masa 327,0 (M+1)

p.f.: 125-128 °C

Los siguientes compuestos se obtuvieron empleando el mismo procedimiento que en el ejemplo 10.

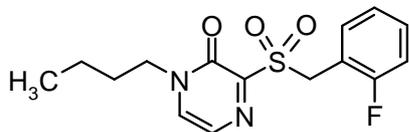
40

Ejemplo 10-2: 1-metil-3-[(4-clorobencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona



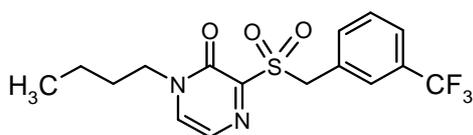
$C_{12}H_{11}ClN_2O_3S = 298,75$ Masa 299,0 (M+1)

Ejemplo 10-3: 1-butil-3-[(2-fluorobencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona



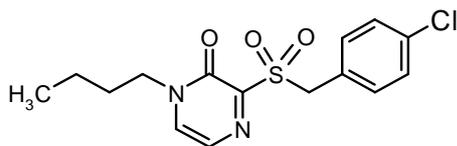
$C_{15}H_{17}FN_2O_3S = 324,37$ Masa 325,1 (M+1)

Ejemplo 10-4: 1-butil-3-[(3-trifluorometilbencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona



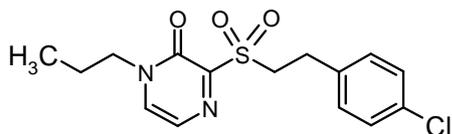
$C_{16}H_{17}F_3N_2O_3S = 374,38$ Masa 375,1 (M+1)

Ejemplo 10-5: 1-butil-3-[(4-clorobencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona



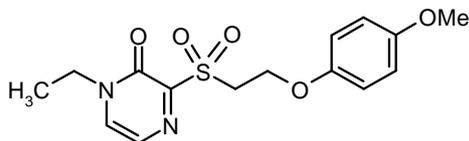
$C_{15}H_{17}ClN_2O_3S = 340,83$ Masa 341,0 (M+1)

Ejemplo 10-6: 3-[[2-(4-clorofenil)etil]sulfonil]-1-propilpirazin-2(1H)-ona



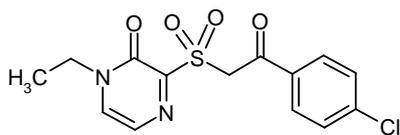
$C_{15}H_{17}ClN_2O_3S = 340,83$ Masa 341,1 (M+1)

Ejemplo 10-7: 1-etil-3-[[2-(4-metoxifenoxi)etil]sulfonil]pirazin-2(1H)-ona



$C_{15}H_{18}N_2O_5S = 338,38$ Masa 339,1 (M+1)
p.f.: 100-103 °C

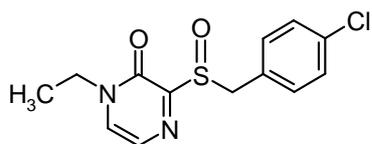
Ejemplo 10-8: 3-[[2-(4-clorofenil)-2-oxoetil]sulfonil]-1-etilpirazin-2(1H)-ona



$C_{14}H_{13}ClN_2O_4S = 340,78$ Masa 341,0 (M+1)

- 5 Usando el mismo procedimiento del ejemplo 10, con un equivalente de peroximonosulfato de potasio (oxone), se sintetizó el siguiente compuesto:

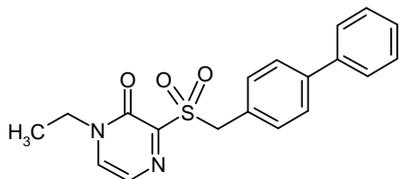
Ejemplo 10-9: 3-[(4-clorobencil)sulfinil]-1-etilpirazin-2(1H)-ona



10

$C_{13}H_{13}ClN_2O_2S = 296,77$ Masa 297,0 (M+1)

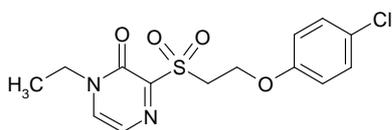
Ejemplo 10-10: 3-[(1,1'-bifenil-4-ilmetil)sulfonyl]-1-etilpirazin-2(1H)-ona



15

$C_{19}H_{18}N_2O_3S = 354,42$ Masa 355,1 (M+1)

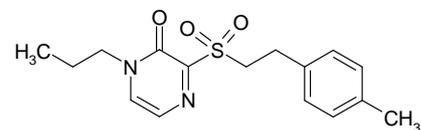
Ejemplo 10-11: 3-[[2-(4-clorofenoxi)etil]sulfonyl]-1-etilpirazin-2(1H)-ona



20

$C_{14}H_{15}ClN_2O_3S = 342,80$ Masa 343,0 (M+1)

Ejemplo 10-12: 3-[[2-(4-metilfenil)etil]sulfonyl]-1-propilpirazin-2(1H)-ona

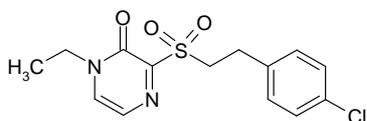


25

$C_{16}H_{20}N_2O_3S = 320,41$ Masa 321,1 (M+1)

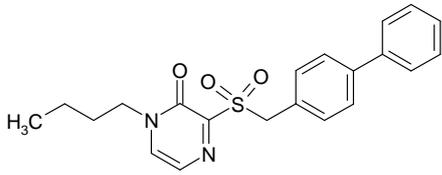
Ejemplo 10-13: 3-[[2-(4-clorofenil)etil]sulfonyl]-1-etilpirazin-2(1H)-ona

30



$C_{14}H_{15}ClN_2O_3S = 326,80$ Masa 327,1 (M+1)

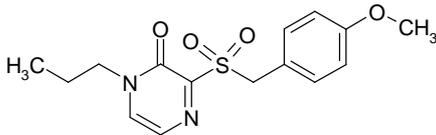
Ejemplo 10-14: 3-[(1,1'-bifenil-4-ilmetil)sulfonil]-1-butilpirazin-2(1H)-ona



$C_{21}H_{22}N_2O_3S = 382,48$ Masa 383,1 (M+1)

5

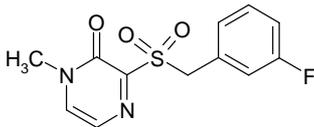
Ejemplo 10-15: 3-[(4-metoxibencil)sulfonil]-1-propilpirazin-2(1H)-ona



$C_{15}H_{18}N_2O_4S = 322,38$ Masa 323,1 (M+1)

10

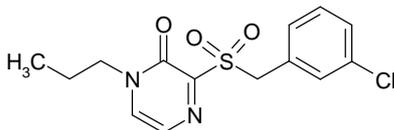
Ejemplo 10-16: 3-[(3-fluorobencil)sulfonil]-1-metilpirazin-2(1H)-ona



$C_{12}H_{11}FN_2O_3S = 282,29$ Masa 283,0 (M+1)

15

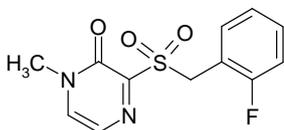
Ejemplo 10-17: 3-[(3-clorobencil)sulfonil]-1-propilpirazin-2(1H)-ona



$C_{14}H_{15}ClN_2O_3S = 326,80$ Masa 327,0 (M+1)

20

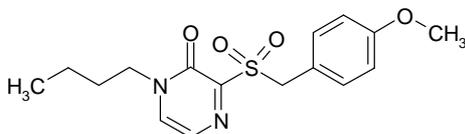
Ejemplo 10-18: 3-[(2-fluorobencil)sulfonil]-1-metilpirazin-2(1H)-ona



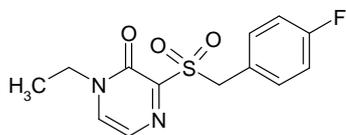
$C_{12}H_{11}FN_2O_3S = 282,29$ Masa 283,0 (M+1)

25

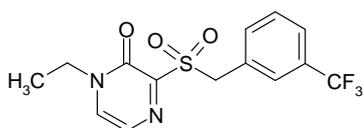
Ejemplo 10-19: 1-butil-3-[(4-metoxibencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona



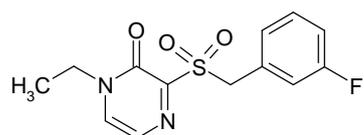
$C_{16}H_{20}N_2O_4S = 336,41$ Masa 337,1 (M+1)

Ejemplo 10-20: 1-etil-3-[(4-fluorobencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona

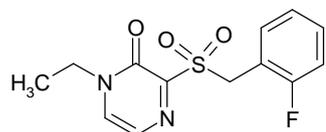
5 $C_{13}H_{13}FN_2O_3S = 296,32$ Masa 297,1 (M+1)

Ejemplo 10-21: 1-etil-3-[(3-trifluorometilbencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona

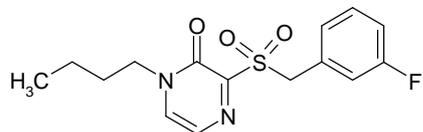
10 $C_{14}H_{13}F_3N_2O_3S = 346,33$ Masa 347,1 (M+1)

Ejemplo 10-22: 1-etil-3-[(3-fluorobencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona

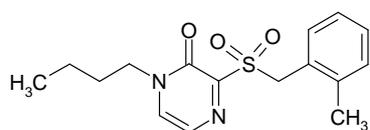
15 $C_{13}H_{13}FN_2O_3S = 296,32$ Masa 297,1 (M+1)

Ejemplo 10-23: 1-etil-3-[(2-fluorobencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona

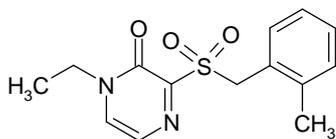
20 $C_{13}H_{13}FN_2O_3S = 296,32$ Masa 297,0 (M+1)

Ejemplo 10-24: 1-butil-3-[(3-fluorobencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona

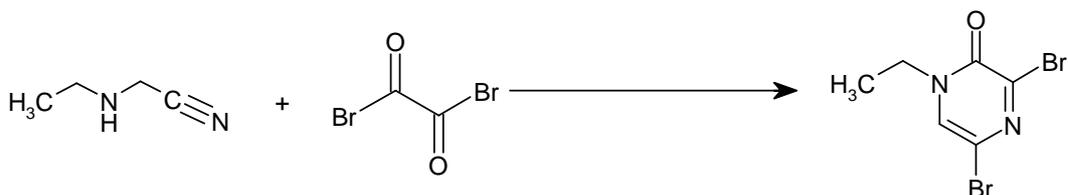
25 $C_{15}H_{17}FN_2O_3S = 324,37$ Masa 325,1 (M+1)

Ejemplo 10-25: 1-butil-3-[(2-metilbencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona

30 $C_{16}H_{20}N_2O_3S = 320,41$ Masa 321,1 (M+1)

Ejemplo 10-26: 1-etil-3-[(2-metilbencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona

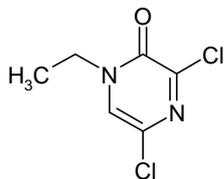
5 $C_{14}H_{16}N_2O_3S = 292,35$ Masa 293,0 (M+1)

Ejemplo de referencia 11: 3,5-dibromo-1-etilpirazin-2(1H)-ona

10 A 35 g (290 mM) de clorhidrato de etilaminoacetonitrilo en 500 ml de diclorometano se le añadieron 40,9 ml (435 mM) de bromuro de oxalilo. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 20 h con agitación. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó posteriormente mediante cromatografía en columna de gel de sílice, usando diclorometano como eluyente, para obtener 10 g de 3,5-dibromo-1-etilpirazin-2(1H)-ona como un sólido blanco. Rendimiento: 12,2 %.

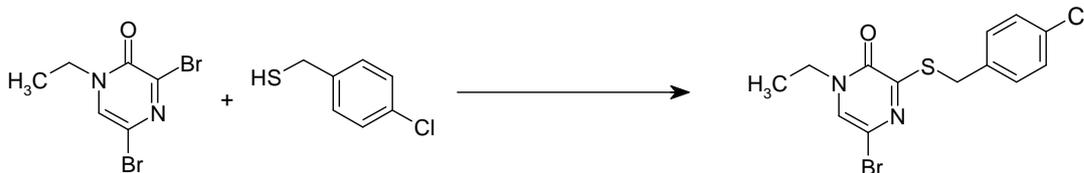
15 RMN 1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 1,26 (t,3H), 3,92 (c,2H), 8,20 (s,1H)

Los siguientes compuestos se obtuvieron empleando el mismo procedimiento que en el ejemplo 11.

20 Ejemplo de referencia 11-2: 3,5-dicloro-1-etilpirazin-2(1H)-ona

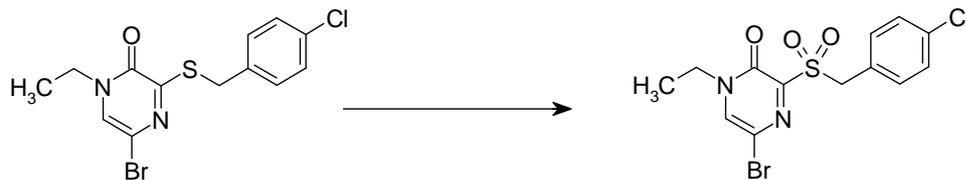
RMN 1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 1,03 (t,3H), 3,72 (c,2H), 7,92 (s,1H), 7,80 (d,1H)

25 $C_6H_6Cl_2N_2O = 193,03$ Masa 193,0 (M+1)

Ejemplo de referencia 12: 5-bromo-3-[(4-clorobencil)tio]-1-etilpirazin-2(1H)-ona

30 Se agitaron 5 g (17,7 mM) de 3,5-dibromo-1-etilpirazin-2(1H)-ona, 2,34 ml (17,7 mM) de 4-clorobenciltio y 4,9 g (35,5 mM) de carbonato potásico en 40 ml de tetrahidrofurano durante 4 h a temperatura ambiente. Se añadieron 100 ml de agua y el precipitado obtenido de este modo se filtró, se lavó con agua y se secó, para obtener 4,8 g de 5-bromo-3-[(4-clorobencil)tio]-1-etilpirazin-2(1H)-ona como un sólido. Rendimiento: 75,4 %.

35 $C_{13}H_{12}BrClN_2OS = 359,67$ Masa 359,7 (M+1)

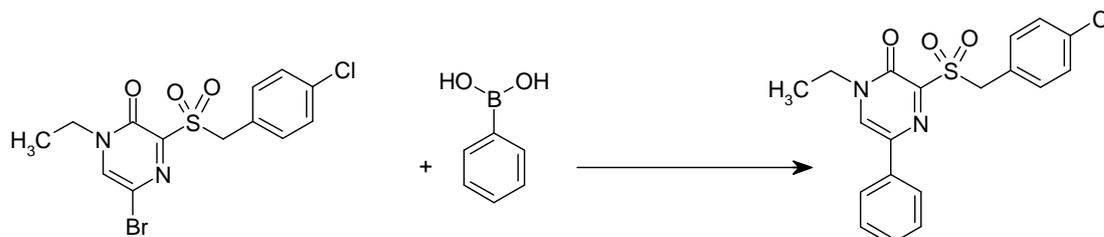
Ejemplo 13: 5-bromo-3-[(4-clorobencil)sulfonil]-1-etilpirazin-2(1H)-ona

- 5 Se agitaron 4,6 g (12,7 mM) de 5-bromo-3-[(4-clorobencil)tio]-1-etilpirazin-2(1H)-ona y 9,9 g (40 mM) de ácido meta-cloroperbenzoico (70 %) en 75 ml de diclorometano durante 10 min a temperatura ambiente. Se añadió una solución 2 M acuosa de metabisulfito sódico, la capa orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato, después con agua y se evaporó al vacío. El residuo se recogió con óxido de diisopropilo. El sólido se filtró y se lavó con óxido de diisopropilo para obtener 4,3 g de 5-bromo-3-[(4-clorobencil)sulfonil]-1-etilpirazin-2(1H)-ona. Rendimiento: 87 %.

10 RMN ¹H (300 MHz / DMSO-d₆) δ (ppm): 1,31 (t,3H), 4,01 (c,2H), 4,89 (s,2H), 7,35 (d,2H), 7,42 (d,2H), 8,61 (s,1H)

p.f.: 145-147 °C

- 15 C₁₃H₁₂BrClN₂O₃S = 391,67 Masa 392,9 (M+1)

Ejemplo 14: 3-[(4-clorobencil)sulfonil]-1-etil-5-fenilpirazin-2(1H)-ona

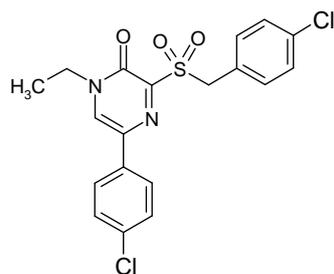
- 20 Se agitaron 200 mg (0,51 mM) de 5-bromo-3-[(4-clorobencil)sulfonil]-1-etilpirazin-2(1H)-ona y 20 mg de tetrakis Pd(PPh₃) en 4ml de tolueno durante 10 min a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 93,4 mg (0,77 mM) de ácido fenil borónico y 1,5 ml de una solución acuosa de carbonato de cesio 2 M y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1 h y 30 min. Se añadieron 10 ml de agua y 10 ml de tolueno y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con tolueno y la capa orgánica combinada se separó y lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó posteriormente mediante cromatografía en columna de gel de sílice empleando diclorometano/dimetilcetona (95/5) como eluyente para obtener 52 mg de 3-[(4-clorobencil)sulfonil]-1-etil-5-fenilpirazin-2(1H)-ona como un sólido. Rendimiento: 26 %.

- 30 RMN ¹H (300 MHz / DMSO-d₆) δ (ppm): 1,38 (t,3H), 4,13 (c,2H), 5,00 (s,2H), 7,41 (m,7H), 7,83 (d,2H), 8,84 (s,1H)

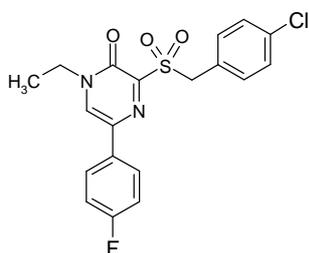
p.f.: 146-148 °C

C₁₉H₁₇ClN₂O₃S = 388,87 Masa 389,0 (M+1)

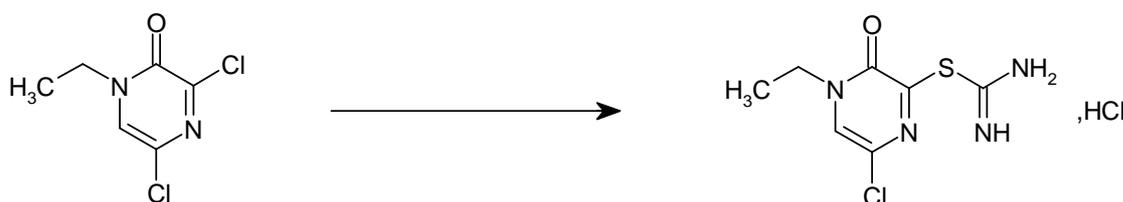
- 35 **Ejemplo 14-2: 3-[(4-clorobencil)sulfonil]-5-(4-clorofenil)-1-etilpirazin-2(1H)-ona**



C₁₉H₁₆Cl₂N₂O₃S = 423,31 Masa 423,0 (M+1)

Ejemplo 14-3: 3-[(4-clorobencil)sulfonil]-1-etil-5-(4-fluorofenil)pirazin-2(1H)-ona

5 $C_{19}H_{16}ClFN_2O_3S = 406,86$ Masa 407,0 (M+1)

Ejemplo de referencia 15: clorhidrato de 6-cloro-4-etil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il-imidotiocarbamato

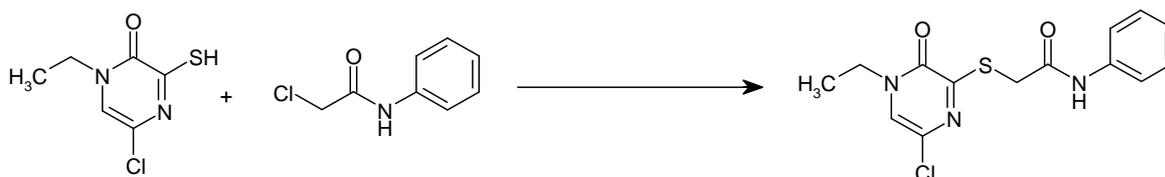
10 Se agitaron 5 g (25,9 mM) de 3,5-dicloro-1-etilpirazin-2(1H)-ona y 2 g (26 mM) de tiourea en 50 ml de etanol a temperatura ambiente durante 4 h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se recogió en acetonitrilo, para obtener 4,7 g de clorhidrato de 6-cloro-4-etil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il-imidotiocarbamato como un sólido. Rendimiento: 67,4 %.

15 Base libre $C_7H_9ClN_4OS = 234,7$ Masa 233,0 (M-1)

Ejemplo de referencia 16: 5-cloro-1-etil-3-mercaptopirazin-2(1H)-ona

20 Se agitaron 4,6 g (17,5 mM) de clorhidrato de 6-cloro-4-etil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il-imidotiocarbamato en 25 ml de una solución 3 N de hidróxido sódico acuoso a 65 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 3 N acuoso y el precipitado obtenido de este modo se filtró para obtener 2,7 g de 5-cloro-1-etil-3-mercaptopirazin-2(1H)-ona como un sólido amarillo. Rendimiento: 81 %.

25 $C_6H_7ClN_2OS = 190,65$ Masa 188,9 (M-1)
p.f.: 142-144 °C

Ejemplo de referencia 17: 2-[(6-cloro-4-etil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)tio]-N-fenilacetamida

30 Se agitaron 200 mg (1,05 mM) de 5-cloro-1-etil-3-mercaptopirazin-2(1H)-ona, 178 mg (1 mM) de 2-cloro-N-fenilacetamida y 135,6 mg (1,05 mM) de diisopropiletilamina en 5 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua y el precipitado se filtró y se lavó con agua para obtener 170 mg de 2-[(6-cloro-4-etil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)tio]-N-fenilacetamida. Rendimiento: 50 %.

35

$C_{14}H_{14}ClN_3O_2S = 323,8$ Masa 324,0 (M+1)
p.f.: 156-158 °C

5 **Ejemplo de referencia 18: 2-[(6-cloro-4-etil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)sulfonil]-N-fenilacetamida**

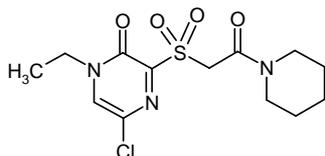


10 A 100 mg (0,31 mM) de 2-[(6-cloro-4-etil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)tio]-N-fenilacetamida y 26 mg (0,31 mM) de hidrogenocarbonato de sodio en 2 ml de tetrahidrofurano se le añadieron 760 mg (1 mM) de oxone en 2 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y el precipitado se filtró y se lavó con agua para obtener 55 mg de 2-[(6-cloro-4-etil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)sulfonil]-N-fenilacetamida como un sólido. Rendimiento: 50 %.

15 RMN 1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 1,30 (t,3H), 4,05 (c,2H), 4,71 (s,2H), 7,11 (m,1H), 7,30 (t,2H), 7,46 (d,2H), 8,60 (s,1H), 10,49 (s,1H)

p.f.: 178-180 °C

20 **Ejemplo 18-2: 5-cloro-1-etil-3-[(2-oxo-2-piperidin-1-iletil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona**



$C_{13}H_{18}ClN_3O_4S = 347,82$ Masa 348,0 (M+1)

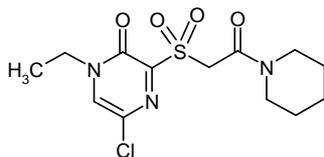
25 **Ejemplo de referencia 18-3: 2-[(6-cloro-4-etil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)sulfonil]-N-metil-N-fenilacetamida**



30 A 100 mg (0,31 mM) de 2-[(6-cloro-4-etil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)tio]-N-fenilacetamida y 26 mg (0,31 mM) de hidrogenocarbonato de sodio en 2 ml de tetrahidrofurano se le añadieron 760 mg (1 mM) de oxone en 2 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y el precipitado se filtró y se lavó con agua para obtener 55 mg de 2-[(6-cloro-4-etil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)sulfonil]-N-fenilacetamida como un sólido. Rendimiento: 50 %.

35 RMN 1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 1,30 (t,3H), 4,05 (c,2H), 4,71 (s,2H), 7,11 (m,1H), 7,30 (t,2H), 7,46 (d,2H), 8,60 (s,1H), 10,49 (s,1H)

p.f.: 178-180 °C

Ejemplo 18-2: 5-cloro-1-etil-3-[(2-oxo-2-piperidin-1-iletil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona

$C_{13}H_{18}ClN_3O_4S = 347,82$ Masa 348,0 (M+1)

5

Ejemplo de referencia 18-3: 2-[(6-cloro-4-etil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)sulfonil]-N-metil-N-fenilacetamida

Ensayo de secreción de insulina

10 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, 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;

15 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 de rata frente a insulina (Insulin Rat Elit PLUS, ref. cat. 10-1145-01).

20

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</i>	<i>% de ctrl a 50 μM</i>
6	128	184
6-2	142	276
6-3	144	207
6-4	142	203
6-6	164	362
10	155	331
10-3	108	236
10-4	187	272
10-5	153	261
10-6	127	180
14-2	181	
18-2	159	213

25 Secreción de insulina en islotes de ratas N0STZ diabéticas

Material y métodos.

Aislamiento de los islotes y tratamientos.

30

Las ratas macho N0STZ (PORTHA y col., 1974) no en ayunas de 14 ± 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.

35 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.

40 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], 10 mM Hepes) que contenía la concentración requerida de glucosa o del compuesto.

5 Los compuestos se disolvieron en DMSO en soluciones madre de 2×10^{-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
10	100 ± 5	178 ± 7	100 ± 5	84 ± 7	90 ± 4	133 ± 7	203 ± 11
6-3	100 ± 9	121 ± 7	100 ± 6	101 ± 6	108 ± 5	131 ± 5	271 ± 5

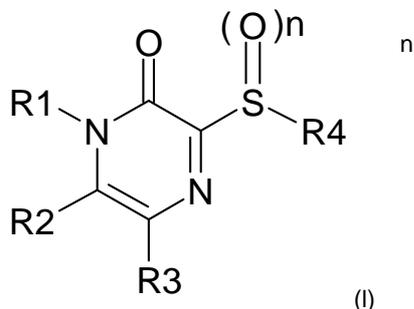
10 Tabla: Efecto dosis respuesta de los compuestos sobre la secreción de insulina en islotes de ratas NOSTZ diabéticas.

15 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.

20 En los islotes aislados de ratas diabéticas NOSTZ, 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 sugiere que un tratamiento con estos compuestos debería eliminar el riesgo de hipoglucemia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



donde:
n = 2;

R1 se selecciona entre alquilo, alqueno y alquino, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre Y;

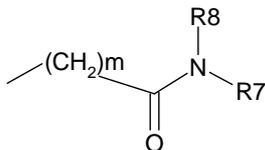
R2 es hidrógeno;

R3 se selecciona entre hidrógeno, halógeno y arilo;

donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre Y;

R4 se selecciona entre:

- arilalquilo, ariloxialquilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre Y;



donde:

m = 1-6;

R7 y **R8** conjuntamente constituyen un heterociclo; el heterociclo puede incluir uno o más heteroátomos a partir de N, O y S;

Y se selecciona entre:

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

donde **R5** y **R6** se seleccionan independientemente a partir de:

hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo;

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

R5 y **R6** conjuntamente pueden constituir un heterociclo; el heterociclo puede incluir uno o más heteroátomos a partir de N, O y S;

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

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

n = 2;

R1 es alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre Y;

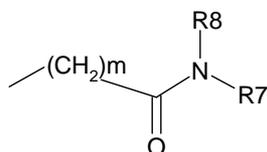
R2 es hidrógeno;

R3 se selecciona entre:

hidrógeno, halógeno y arilo, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre Y;

5 **R4** se selecciona entre:

- arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre Y;



donde:

10 m = 1-6;

R7 y **R8** conjuntamente pueden constituir un heterociclo; el heterociclo puede incluir uno o más heteroátomos a partir de N, O y S;

Y se selecciona entre:

15 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, dos grupos Y pueden formar un metilendioxi;

donde **R5** y **R6** se seleccionan independientemente a partir de:

hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo;

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

donde **R5** y **R6** conjuntamente pueden constituir un heterociclo; el heterociclo puede incluir uno o más heteroátomos a partir de N, O y S;

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 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que **R1** es: metilo, etilo, propilo, butilo; cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre Y.

30 4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que **R3** es: Cl, Br, fenilo, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre Y.

35 5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que **R4** es: bencilo, feniletilo, 2-oxo-2-piperidin-1-iletilo; cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de Y.

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que **Y** es: halógeno, trifluorometilo, alquilo, alcoxi.

40 7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes seleccionado entre los siguientes compuestos:

3-bencilsulfonil-1-etilpirazin-2(1H)-ona

45 3-[(4-clorobencil)sulfonil]-1-etilpirazin-2(1H)-ona

3-[(4-metilbencil)sulfonil]-1-propilpirazin-2(1H)-ona

3-[(4-fluorobencil)sulfonil]-1-propilpirazin-2(1H)-ona

3-(bencilsulfonil)-1-propilpirazin-2(1H)-ona

1-etil-3-[(4-bromobencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona

50 3-[(4-clorobencil)sulfonil]-1-propilpirazin-2(1H)-ona

3-[(3-clorobencil)sulfonil]-1-propilpirazin-2(1H)-ona

1-metil-3-[(4-clorobencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona

1-butil-3-[(2-fluorobencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona

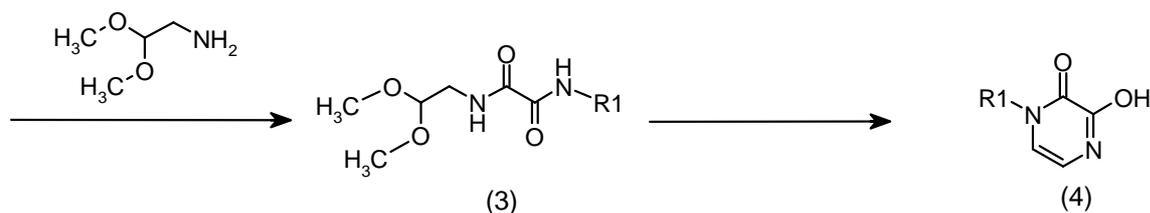
1-butil-3-[(3-trifluorometilbencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona

55 1-butil-3-[(4-clorobencil)sulfonil]pirazin-2(1H)-ona

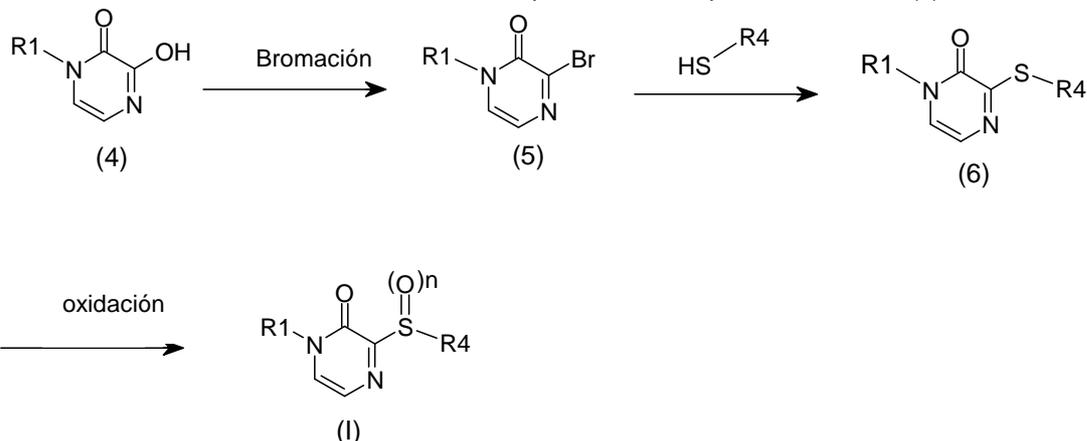
- 3-[[2-(4-clorofenil)etil]sulfonil]-1-propilpirazin-2(1H)-ona
 1-etil-3-[[2-(4-metoxifenoxi)etil]sulfonil]pirazin-2(1H)-ona
 3-[[2-(4-clorofenil)-2-oxoetil]sulfonil]-1-etilpirazin-2(1H)-ona
 3-[[1,1'-bifenil-4-ilmetil]sulfonil]-1-etilpirazin-2(1H)-ona
 5 3-[[2-(4-clorofenoxi)etil]sulfonil]-1-etilpirazin-2(1H)-ona
 3-[[2-(4-metilfenil)etil]sulfonil]-1-propilpirazin-2(1H)-ona
 3-[[2-(4-clorofenil)etil]sulfonil]-1-etilpirazin-2(1H)-ona
 3-[[1,1'-bifenil-4-ilmetil]sulfonil]-1-butilpirazin-2(1H)-ona
 3-[[4-metoxibencil]sulfonil]-1-propilpirazin-2(1H)-ona
 10 3-[[3-fluorobencil]sulfonil]-1-metilpirazin-2(1H)-ona
 3-[[2-fluorobencil]sulfonil]-1-metilpirazin-2(1H)-ona
 1-butil-3-[[4-metoxibencil]sulfonil]pirazin-2(1H)-ona
 1-etil-3-[[4-fluorobencil]sulfonil]pirazin-2(1H)-ona
 1-etil-3-[[3-trifluorometibencil]sulfonil]pirazin-2(1H)-ona
 15 1-etil-3-[[3-fluorobencil]sulfonil]pirazin-2(1H)-ona
 1-etil-3-[[2-fluorobencil]sulfonil]pirazin-2(1H)-ona
 1-butil-3-[[3-fluorobencil]sulfonil]pirazin-2(1H)-ona
 1-butil-3-[[2-metilbencil]sulfonil]pirazin-2(1H)-ona
 1-etil-3-[[2-metilbencil]sulfonil]pirazin-2(1H)-ona
 20 5-bromo-3-[[4-clorobencil]sulfonil]-1-etilpirazin-2(1H)-ona
 3-[[4-clorobencil]sulfonil]-1-etil-5-fenilpirazin-2(1H)-ona
 3-[[4-clorobencil]sulfonil]-5-(4-clorofenil)-1-etilpirazin-2(1H)-ona
 3-[[4-clorobencil]sulfonil]-1-etil-5-(4-fluorofenil)pirazin-2(1H)-ona
 5-cloro-1-etil-3-[[2-oxo-2-piperidin-1-iletil]sulfonil]pirazin-2(1H)-ona
 25 1-etil-3-[[4-bromobencil]sulfonil]pirazin-2(1H)-ona
 1-butil-3-[[2-fluorobencil]sulfonil]pirazin-2(1H)-ona
 1-butil-3-[[3-trifluorometilbencil]sulfonil]pirazin-2(1H)-ona
 1-butil-3-[[4-clorobencil]sulfonil]pirazin-2(1H)-ona
 3-[[4-clorobencil]sulfonil]-1-etilpirazin-2(1H)-ona
 30 3-[[4-clorobencil]sulfonil]-1-propilpirazin-2(1H)-ona
 3-[[4-clorobencil]sulfonil]-5-(4-clorofenil)-1-etilpirazin-2(1H)-ona
 3-[[4-fluorobencil]sulfonil]-1-propilpirazin-2(1H)-ona
 3-[[4-metilbencil]sulfonil]-1-propilpirazin-2(1H)-ona
 3-[[2-(4-clorofenil)etil]sulfonil]-1-propilpirazin-2(1H)-ona
 35 5-cloro-1-etil-3-[[2-oxo-2-piperidin-1-iletil]sulfonil]pirazin-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.

- 40 8. Proceso para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, constando el proceso de:
 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1)



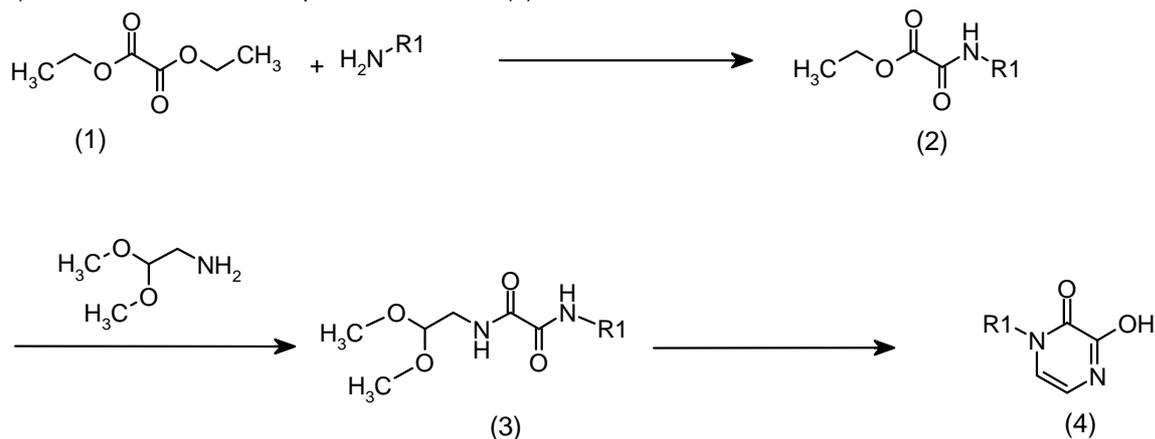
con una amina R1-NH₂, donde R1 es como se define en la reivindicación 1, en presencia de una sal de amonio cuaternario, como aliquat 336, en un solvente inerte, para dar un compuesto de fórmula (2);
 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2) con un dialquilacetato de aminoacetaldehído protegido, como (2,2-dimetoxietil)amina, en un solvente, para dar un compuesto de fórmula (3);
 5 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 R1 es como se define en la reivindicación 1, usando un agente de bromación, como POBr₃, en un solvente inerte para dar un compuesto de fórmula (5);



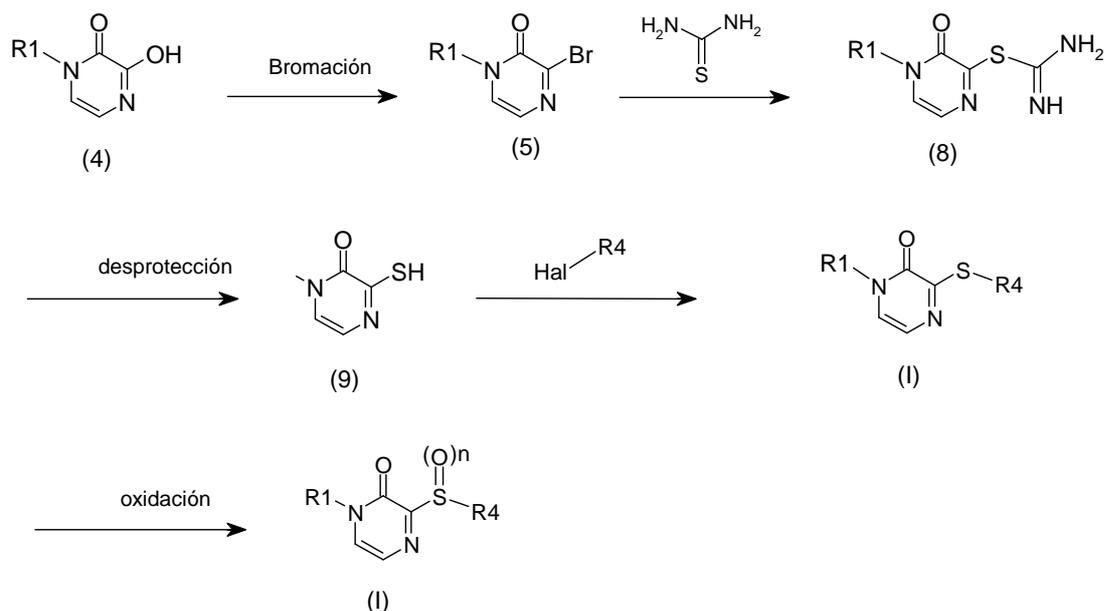
10 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (5) con tioles R4-SH adecuados, donde R4 es como se define en la reivindicación 1, como derivados benciltioles y alquiltioles, opcionalmente sustituidos, en presencia de al menos un equivalente de una base, como un carbonato sódico o de potasio, carbonato de cesio, trietilamina o diisopropilamina, en un solvente para obtener compuesto de fórmula (I), donde n = 0;
 15 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I), donde n = 0 con agentes oxidantes, como ácido metacloroperbenzoico u oxone, en presencia de una base, en un solvente para obtener derivados sulfona (I), donde n = 2;
 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I), donde n = 0 con un equivalente de oxone, en presencia de una base, en un solvente para obtener derivados sulfinilo (I), donde n = 1;

20 9. Proceso para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, constando el proceso de:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1)



25 con una amina R1-NH₂, donde R1 es como se define en la reivindicación 1, en presencia de una sal de amonio cuaternario, como aliquat 336, en un solvente inerte, para dar un compuesto de fórmula (2);
 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2) con un dialquilacetato de aminoacetaldehído protegido, como (2,2-dimetoxietil)amina, en un solvente, para dar un compuesto de fórmula (3);
 30 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);
 c) bromación del compuesto de fórmula (4), donde R1 es como se define en la reivindicación 1, usando un agente de bromación, como POBr₃, en un solvente inerte para dar un compuesto de fórmula (5);



hacer reaccionar un compuesto de fórmula (5) con tiourea en un solvente, para obtener imidotiocarbamatos (8); hidrolizar (8) en la presencia de una base para obtener las correspondientes 3-mercaptopyrazinonas (9);

5 hacer reaccionar 3-mercaptopyrazinonas (9) con halógeno-R4, donde R4 es como se define en la reivindicación 1, como bromuros de bencilo opcionalmente sustituidos, en presencia de al menos un equivalente de una base, como un carbonato sódico o de potasio, carbonato de cesio, trietilamina o diisopropiletilamina, en un solvente, para obtener compuesto de fórmula (I), donde $n = 0$;

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I), donde $n = 0$ con agentes oxidantes, como ácido metacloroperbenzoico u oxone, en presencia de una base, en un solvente para obtener derivados sulfona (II), donde $n = 2$;

10 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I), donde $n = 0$ con un equivalente de oxone, en presencia de una base, en un solvente para obtener derivados sulfinilo (II), donde $n = 1$.

10. Una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de fórmula general (I), y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en combinación con uno o varios vehículos, adyuvantes, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

11. Uso de al menos un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, 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; en la preparación de un medicamento que induce la secreción de insulina en respuesta a la concentración de glucosa, en el tratamiento de la diabetes, en 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; en el tratamiento de enfermedades seleccionadas entre complicaciones microvasculares y macrovasculares relacionadas con la diabetes, como hipertensión arterial, procesos inflamatorios, microangiopatía, macroangiopatía, retinopatía y neuropatía; en la reducción de la hiperglucemia, en el tratamiento de la dislipidemia y la obesidad; o enfermedades como enfermedades cardiovasculares que comprenden aterosclerosis e isquemia miocárdica.