

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 964**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4985 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2009 PCT/EP2009/001428**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.09.2009 WO09109341**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2009 E 09717128 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2247292**

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

30 Prioridad:

05.03.2008 EP 08004052

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

18.09.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 632 964 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 piridopirazinonas estimuladores de la secreción de insulina, métodos para obtenerlos y uso de los mismos para el tratamiento de la diabetes.

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

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

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

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

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

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

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

- 45 Según la presente invención, los derivados de piridopirazinona según se reivindica en este documento son estimuladores de la secreción de insulina, útiles para el tratamiento de la diabetes y patologías relacionadas. Reducen los niveles de glucosa en sangre restableciendo la secreción defectuosa de insulina inducida por glucosa en pacientes con diabetes de tipo 2.

En la solicitud de patente WO 2007020521 se describen derivados piridopirazinona como inhibidores de PDE V.

En el documento EP 770079 se describen derivados de piridopirazinona como inhibidores de PDE IV y TNF.

En la solicitud de patente WO 200431189 se describen derivados de piridopirazinona como antagonistas del receptor del factor liberador de corticotropina, para el tratamiento de la ansiedad y la depresión.

En el documento US 4296114 se describen derivados de piridopirazinona como fármacos antiinflamatorios.

En ninguna de las técnicas previas se describen derivados de piridopirazinona con actividad antidiabética.

- 5 En el documento WO 2005/067982 se describen determinados derivados pirido[2,3-b]pirazina-2(4*H*)-ona como inhibidores de la glucógeno fosforilasa que pueden ser útiles para el tratamiento de la diabetes de tipo II.

En el documento WO 2007/122466 se describen derivados pirido[3,4-b]pirazin-2(1*H*)-ona como inhibidores de PDE-5 que pueden ser útiles para la prevención y el tratamiento de la diabetes y otros trastornos.

- 10 En el documento WO 2007/108968 se describen derivados pirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)-ona como bloqueantes de canales de potasio que pueden ser útiles para el tratamiento de la hipertensión interocular y, en combinación con otros bloqueantes de canales de potasio, de la diabetes.

- 15 En los documentos WO 2006/126083 y WO 2006/126082 se describen en ambos derivados pirido[3,4-b]pirazin-2(1*H*)-ona como inhibidores de PDE-5 que pueden ser útiles para el tratamiento de, entre otras, enfermedades metabólicas; en el documento WO 2006/126081 se describen derivados pirido[2,3-b]pirazin-2(1*H*)-ona también como inhibidores de PDE-5.

En el documento WO 2005/021547 se describen agonistas del receptor de CB2, siendo uno de ellos un derivado pirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)ona, que puede ser útil para el tratamiento de, entre otros, la diabetes mellitus dependiente de insulina.

- 20 En el documento WO 99/54313 se describen compuestos bicíclicos con efecto antitrombótico, siendo uno de ellos un derivado pirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)ona.

En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 856970-49-5 se describe el compuesto 2,4-dimetil-pirido[2,3-b]pirazin-3,6(4*H*, 5*H*)-diona.

En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 859295-26-4 se describe el compuesto 6-amino-2,4-dimetil-pirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)-ona.

- 25 En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 1471-84-7 se describe el compuesto éster etílico del ácido 1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-pirido[2,3-b]pirazin-3-carboxílico.

En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 1471-86-9 se describe el compuesto éster etílico del ácido 3,4-dihidro-4-metil-3-oxo-pirido[2,3-b]pirazin-2-carboxílico.

- 30 En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 109967-40-0 se describe el compuesto N-acetil-1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-pirido[2,3- b]pirazin-3-carboxamida.

En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 110056-20-7 se describe el compuesto N-acetil-3,4-dihidro-4-metil-3-oxo-pirido[2,3- b]pirazin-2-carboxamida.

En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 112072-67-0 se describe el compuesto 4-metil-2-(metilamino)-pirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)-ona.

- 35 En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 114163-38-1 se describe el compuesto ácido 3,4-dihidro-4-metil-3-oxo-pirido[2,3-b]pirazin-2-carboxílico.

En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 114163-39-2 se describe el compuesto ácido 1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-pirido[2,3-b]pirazin-3-carboxílico.

- 40 En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 116033-59-1 se describe el compuesto N-(aminocarbonil)-3,4-dihidro-4-metil-3-oxo-pirido[2,3- b]pirazin-2-carboxamida.

En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 116081-24-4 se describe el compuesto 3,4-dihidro-4-metil-3-oxo-pirido[2,3- b]pirazin-2-carboxamida.

En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 857203-13-5 se describe el compuesto 1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-pirido[2,3- b]pirazin-3-carboxamida.

En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 92765-88-3 se describe el compuesto 3,4-dihidro-4-metil-3-oxo-pirido[3,4- b]pirazin-2-carboxamida.

5 En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 92799-14-9 se describe el compuesto 2,4-dimetil-pirido[3,4-b]pirazin-3(4H)-ona.

En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 93192-52-0 se describe el compuesto 1,3-dimetil-pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)-ona.

10 En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 93227-08-8 se describe el compuesto ácido 1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-pirido[3,4-b]pirazin-3-carboxílico.

En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 93227-09-9 se describe el compuesto ácido 3,4-dihidro-4-metil-3-oxo-pirido[3,4-b]pirazin-2-carboxílico.

En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 93227-70-4 se describe el compuesto 1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-pirido[3,4-b]pirazin-3-carboxamida.

15 En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 96776-11-3 se describe el compuesto éster etílico del ácido 3,4-dihidro-4-metil-3-oxo-pirido[3,4-b]pirazin-2-carboxílico.

En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 96984-34-8 se describe el compuesto éster etílico del ácido 1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-pirido[3,4-b]pirazin-3-carboxílico.

20 En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 86004-84-4 se describe el compuesto 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-metil-pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)ona.

En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 86004-85-5 se describe el compuesto 1-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-3-metil-pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)ona.

En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 86004-86-6 se describe el compuesto 4-[2-(dimetilamino)etil]-2-metil-pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)ona.

25 En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 86004-87-7 se describe el compuesto 2-metil-4-[2-(4-morfolinil)etil]-pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)ona.

En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 86004-88-8 se describe el compuesto 4-[3-(dimetilamino)propil]-2-metil-pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)ona.

30 En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 86004-89-9 se describe el compuesto 4-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-2-metil-pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)ona.

En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 100808-97-7 se describe el compuesto 1-[2-(dimetilamino)etil]-3-metil-pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)ona.

En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 117928-88-8 se describe el compuesto 1-[2-(dimetilamino)etil]-3-(fenilmetil)-pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)ona.

35 En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 117928-89-9 se describe el compuesto 1-[2-(4-morfolinil)etil]-3-(fenilmetil)-pirido[3,4-b]pirazin-2(1H)ona.

En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 117928-90-2 se describe el compuesto 4-[2-(dimetilamino)etil]-2-(fenilmetil)-pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)ona.

40 En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 156095-48-6 se describe el compuesto ácido 3,4-dihidro-4-metil-3-oxo-pirido[2,3-b]pirazin-2-propanoico.

En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 156095-50-0 se describe el compuesto ácido 1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-pirido[2,3-b]pirazin-3-propanoico.

En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 156095-53-3 se describe el compuesto éster etílico del ácido 3,4-dihidro-4-metil-3-oxo-pirido[2,3-b]pirazin-2-butanoico.

En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 156095-54-4 se describe el compuesto ácido 3,4-dihidro-4-metil-3-oxo-pirido[2,3-b]pirazin-2-butanoico.

- 5 En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 193620-53-0 se describe el compuesto éster etílico del ácido 3,4-dihidro-4-metil-3-oxo-pirido[2,3-b]pirazin-2-acético.

En la entrada de Chemical Abstract Services con número de registro 193620-61-0 se describe el compuesto éster etílico del ácido 1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-pirido[2,3-b]pirazin-3-acético.

- 10 Barlin GB y col. (Chem. Ber. 1969,102: 4032-4042) describen la reacción de compuestos o-diamino heterocíclicos con éster de ácido acetilpirúvico.

Israel M y col. (J. Med. Chem. 1973,16(5): 520-524) describen la síntesis y evaluación de la inhibición del crecimiento de 3H,10H-2,4-dioxopirido[3,2-g]pteridinas 10 sustituidas.

Crespo MI y col. (J. Med. Chem. 1998. 41: 4021-4035) describen el diseño, síntesis y actividades biológicas de nuevas tieno[3.2-d]pirimidinas como inhibidores selectivos de la fosfodiesterasas de tipo 4.

- 15 En el documento WO 2004/031189 se describen piridino y pirimidino pirazinonas como antagonistas del factor de liberación de corticotropina para el tratamiento de la ansiedad y la depresión.

En el documento WO 99/46260 se describen quinoxalinonas como inhibidores de la proteína quinasa C para el tratamiento de trastornos inflamatorios, inmunológico, broncopulmonares, cardiovasculares, oncológicos o degenerativos del SNC.

- 20 En los documentos WO 2008/043087 y US 2008/0255130 se describen compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno bicíclico para su uso como inhibidores de la esteroil-CoA desaturasa. Los compuestos son útiles para el tratamiento y/o prevención de diversas enfermedades humanas, mediadas por enzimas esteroil-CoA desaturasa (ECD), especialmente enfermedades relacionadas con niveles de lípidos anómalos, enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad, afecciones de piel grasa, síndrome metabólico y similares.

25 Resumen de la invención

La presente invención va dirigida a derivados específicos de pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona. Dichos derivados son útiles para el tratamiento de la diabetes y de patologías asociadas con la misma. Derivados de piridopirazinona según la invención:

2-(3-clorofenil)-4-ciclopropilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona

- 30 2-(4-cloro-2-metilfenil)-4-ciclopropilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona

2-(4-clorofenil)-4-(2,2-difluoroetil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona

2-(4-clorofenil)-4-(2-metoxietil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona

2-(4-clorofenil)-4-ciclopropilmetilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona

2-(4-clorofenil)-4-ciclopropilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona

- 35 2-(4-clorofenil)-4-etilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona

2-(4-clorofenil)-4-isopropil-pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona

2-(4-fluorofenil)-4-(2-metoxietil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona

2-(4-fluorofenil)-4-etilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona

2-(4-fluorofenil)-4-isopropil-pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona

- 4-(2,2-difluoroetil)-2-(4-fluorofenil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)-ona
- 4-(2,2-difluoroetil)-2-(4-trifluorometilfenil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)-ona
- 4-(2-metoxietil)-2-(4-trifluorometilfenil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)-ona
- 4-(ciclopropilmetil)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)-ona
- 5 4-butil-2-(4-clorofenil)-pirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)-ona
- 4-ciclobutil-2-(4-fluorofenil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)-ona
- 4-ciclopropil-2-(3-fluorofenil)-pirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)-ona
- 4-ciclopropil-2-(3-metilfenil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)-ona
- 4-ciclopropil-2-(4-fluoro-2-metilfenil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)-ona
- 10 4-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)-ona
- 4-ciclopropil-2-(4-metilfenil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)-ona
- 4-ciclopropil-2-(4-trifluorometilfenil)-pirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)-ona
- 4-ciclopropil-2-[3-(trifluorometil)fenil]pirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)-ona
- 4-ciclopropil-2-fenilpirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)-ona
- 15 4-ciclopropilmetil-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-pirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)-ona
- 4-ciclopropilmetil-2-(4-fluorofenil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)-ona
- 4-ciclopropilmetil-2-(4-trifluorometilfenil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)-ona
- 4-isopropil-2-fenilpirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)-ona
- 2-(2-Clorofenil)-4-ciclopropilpirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)-ona
- 20 4-Ciclopropil-2-(2,4-diclorofenil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)-ona
- 4-Ciclopropil-2-(2,4,5-trifluorofenil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)-ona
- 4-Ciclopropil-2-(2-metoxifenil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)-ona
- 4-Ciclopropil-2-(4-metoxifenil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)-ona
- 2-(4-Cloro-2-metilfenil)-4-isopropilpirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)-ona
- 25 2-(2,4-Diclorofenil)-4-isopropilpirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)-ona
- 2-(4-Fluoro-2-metilfenil)-4-isopropilpirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)-ona
- 2-(2-Etoxifenil)-4-isopropilpirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)-ona
- 2-(4-Clorofenil)-4-(2-hidroxietil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)-ona
- 2-(4-Fluorofenil)-4-(2-hidroxietil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)-ona
- 30 4-(2-hidroxietil)-2-fenilpirido[2,3-b]pirazin-3(4*H*)-ona

2-(4-Clorofenil)-4-(3-hidroxiopropil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

2-(4-Fluorofenil)-4-(3-hidroxiopropil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

2-(4-cloro-2-metilfenil)-4-(2-hidroxietil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(2-hidroxietil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

5 2-(4-cloro-2-metilfenil)-4-(2-metoxietil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(2-metoxietil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

4-ciclopropil-2-(2,4-dimetilfenil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

2-(4-clorofenil)-4-[2-(dietilamino)etil]pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

2-(4-fluorofenil)-4-(2-metoxietil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

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

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

2-(4-clorofenil)-4-(2,2-difluoroetil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

2-(4-clorofenil)-4-ciclopropilmetilpirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

15 2-(4-clorofenil)-4-ciclopropilpirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

2-(4-clorofenil)-4-etilpirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

2-(4-clorofenil)-4-isopropilpirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

2-(4-fluorofenil)-4-(2-metoxietil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

2-(4-fluorofenil)-4-etilpirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

20 2-(4-fluorofenil)-4-(2-hidroxietil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

4-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

4-ciclopropilmetil-2-(4-fluorofenil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

4-etil-2-fenilpirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

25 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 la reivindicación 1, así como a sus formas cristalinas, incluyendo sus formas polimórficas y las formas polimórficas de los compuestos de la reivindicación 1.

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

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

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

5 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.

10 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.

20 Como ejemplos, pueden usarse los siguientes ácidos quirales: ácido (+)-D-di-O-benzoiltartárico, ácido (-)-L-di-O-benzoiltartárico, ácido (-)-L-di-O,O'-p-toluil-L-tartárico, ácido (+)-D-di-O,O'-p-toluil-L-tartárico, ácido (R)-(+)-málico, ácido (S)-(-)-málico, ácido (+)-alcanfórico, ácido (-)-alcanfórico, R-(-)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil hidrogenofosfónico, ácido (+)-canfánico, ácido (-)-canfánico, ácido (S)-(+)-2-fenilpropiónico, ácido (R)-(+)-2-fenilpropiónico, ácido D-(-)-mandélico, ácido L-(+)-mandélico, ácido D-tartárico y ácido L-tartárico o cualquier mezcla de ellos.

25 Como ejemplos, pueden usarse las siguientes aminas quirales: quinina, brucina, (S)-1-(benciloximetil)propilamina (III), (-)-efedrina, (4S,5R)-(+)-1,2,2,3,4-tetrametil-5-fenil-1,3-oxazolidina, (R)-1-fenil-2-*p*-toliletilamina, (S)-fenilglicinol, (-)-N-metilefedrina, (+)-(2S,3R)-4-dimetilamino-3-metil-1,2-difenil-2-butanol, (S)-fenilglicinol y (S)- α -metilbencilamina o cualquier mezcla de ellas.

Se describen profármacos de los compuestos de la presente invención.

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 reacciones químicas espontáneas, reacciones químicas catalizadas por enzimas y/o reacciones químicas metabólicas.

30 Según la presente invención y como se utiliza en este documento, los términos siguientes se definen con los siguientes significados, siempre que explícitamente no se indique otra cosa.

El término «cicloalquilo» significa anillos carbocíclicos saturados, opcionalmente sustituidos e incluye compuestos mono, bi y tricíclicos con 3 a 10 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo adecuados son: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, adamantilo y similares.

35 El término «alquilo» se refiere a grupos alifáticos saturados, incluidos grupos de cadena recta o de 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, decanoílo, dodecanoílo, hexadecilo, octadecilo y similares.

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

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

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 uno a cuatro átomos de carbono. Estos grupos pueden ser de cadena recta, ramificada o cíclica.

45 Los compuestos de la invención según la reivindicación 1 exhiben una actividad hipoglucémica y son útiles en el tratamiento de patologías relacionadas con el síndrome de resistencia a la insulina.

La resistencia a la insulina se caracteriza por una reducción en la acción de la insulina (cf. «Presse Medicale», (1997), 26(14), 671-677) y está implicada en muchos procesos patológicos, como la diabetes y más en particular la diabetes

no dependiente de insulina (diabetes de tipo II o DMNDI), dislipidemia, obesidad, hipertensión arterial y también determinadas complicaciones cardíacas, microvasculares y macrovasculares, por ejemplo, aterosclerosis, retinopatía y neuropatía. A este respecto, se hace referencia, por ejemplo, a *Diabetes*, 37, (1988), 1595-1607; *Journal of Diabetes and its complications*, 12, (1998), 110-119; *Horm. Res.*, 38, (1992), 28-32.

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

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

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.

15 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.

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

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

25 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.

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

30 5-50 mg por día y 500-5000 mg por día, más preferiblemente entre aproximadamente 10-100 mg y 100-1000 mg por día y más preferiblemente entre 20-200 mg y 50-500 mg por día.

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

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

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

neuropatía; para la reducción de la hiperglucemia, para el tratamiento de la dislipidemia y la obesidad; o enfermedades como enfermedades cardiovasculares que comprenden aterosclerosis e isquemia miocárdica.

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

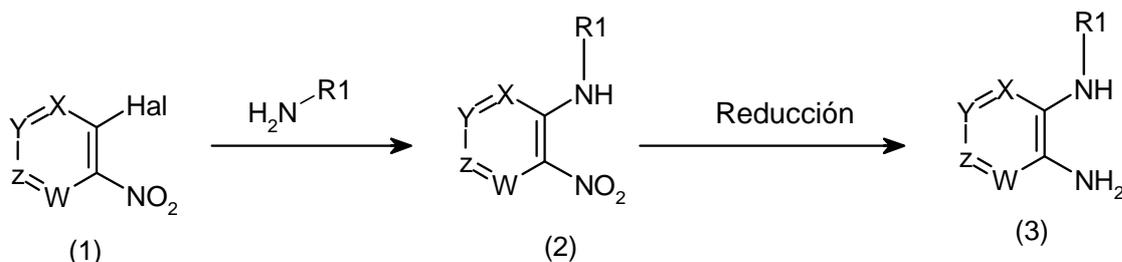
Los compuestos de la presente invención, como se definió anteriormente, pueden fabricarse según los siguientes métodos representativos que se muestran en el esquema 1 (Preparación de los derivados diaminopiridina intermedios); esquema 2 (método A) o esquema 3 (método B), en el que X indica N, Y, Z, W indican todos CH, R1 indica un sustituyente alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo adecuado según puede derivarse de los verdaderos sustituyentes en la posición 4 de los compuestos de la reivindicación 1, A indica un sustituyente fenilo adecuado según puede derivarse de los verdaderos sustituyentes en la posición 2 de los compuestos de la reivindicación 1 y Hal es un átomo de halógeno, preferiblemente Cl o Br.

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

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

Preparación de los derivados diaminopiridina intermedios:

Esquema 1:



30

donde:

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

R1 es como se ha definido anteriormente;

X, Y, Z y W son como se ha definido anteriormente.

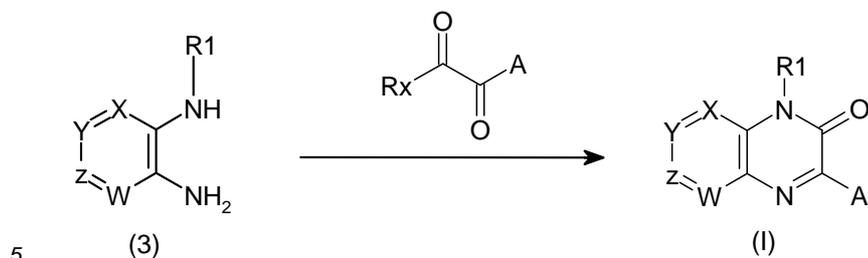
Los derivados nitro amino piridina de fórmula (2) se preparan haciendo reaccionar un derivado halo-nitropiridina de fórmula (1) con una amina, en presencia de al menos un equivalente de una base, como un carbonato sódico o de potasio, carbonato de cesio o en presencia de al menos dos equivalentes de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

40

utiliza catalizadores metálicos a partir de metales como Pd, Pt o Ni, preferiblemente Pd sobre carbón o níquel Raney en solventes como metanol, etanol o tetrahidrofurano.

Preparación de los derivados de piridopirazinona:

Esquema 2: método A



Este método es especialmente adecuado para los compuestos de la reivindicación 1, donde:

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

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

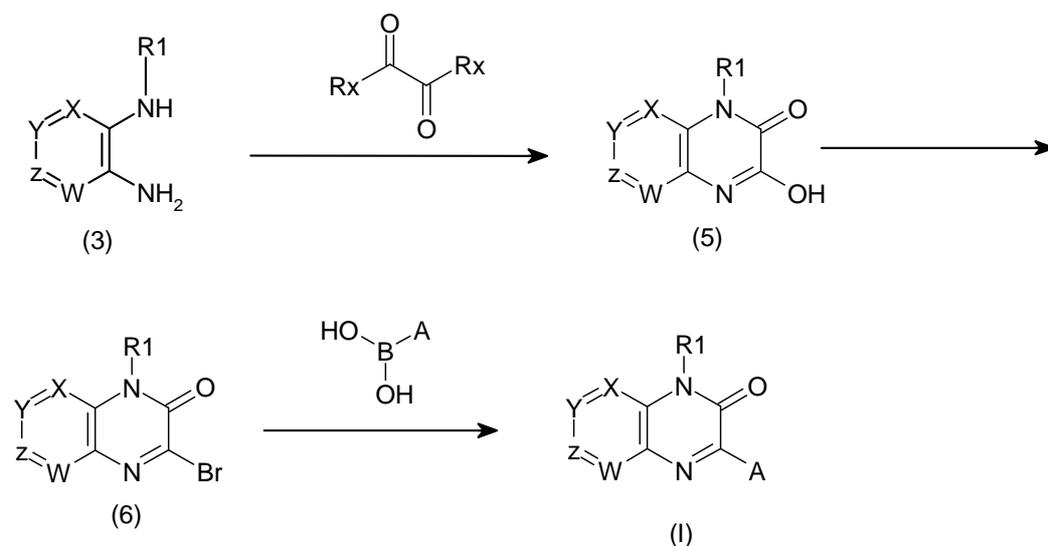
R1 es como se ha definido anteriormente;

10 A es como se ha definido anteriormente;

X, Y, Z y W son como se ha definido anteriormente.

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

15 **Esquema 3: método B**



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

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

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

R1 es como se ha definido anteriormente;

A es como se ha definido anteriormente;

X, Y, Z y W son como se ha definido anteriormente.

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

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

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

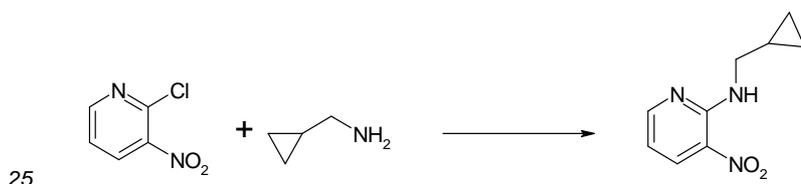
Los compuestos se han caracterizado especialmente mediante las siguientes técnicas analíticas.

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

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

Ejemplos:

Ejemplo 1: *N*-(ciclopropilmetil)-3-nitropiridin-2-amina

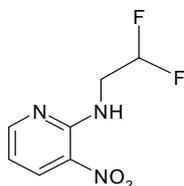


Se calentaron a reflujo 3 g (18,9 mM) de 2-cloro-3-nitropiridina y 5 g (70,3 mM) de ciclopropilmetilamina en 12 ml de tetrahidrofurano con agitación durante 1 h. Se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se eliminó el solvente al vacío para obtener 3,5 g de *N*-(ciclopropilmetil)-3-nitropiridin-2-amina como un aceite de color amarillo. Rendimiento: 95,7 %.

30 RMN ¹H (300 MHz / DMSO-d₆) δ (ppm): 0,06 (m,2H), 0,24 (m,2H), 0,95(m,1H) 3,22 (t,1H), 6,53 (m,1H), 8,18 (m,1H), 8,25 (m,1H), 8,31 (m,1H)

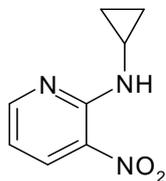
Los compuestos siguientes se obtuvieron empleando el mismo procedimiento que en el ejemplo 1.

Ejemplo 1-2: *N*-(2,2-difluoroetil)-3-nitropiridin-2-amina



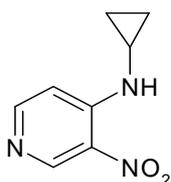
$C_7H_7F_2N_3O_2 = 203,15$ Espectrometría de masas $M+1 = 204$

Ejemplo 1-3: N-ciclopropil-3-nitropiridin-2-amina



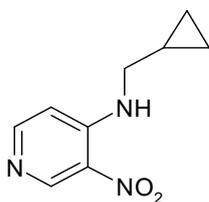
$C_8H_9N_3O_2 = 179,18$ Espectrometría de masas $M+1 = 180,0$

5 **Ejemplo 1-4: N-(ciclopropil)-3-nitropiridin-4-amina**



RMN 1H (300 MHz / DMSO-d6) δ (ppm): 0,46(m,2H), 0,67(m,2H), 2,45(m,1H), 7,05(d,1H), 8,05(s,1H), 8,14(d,1H), 8,79(s,1H)

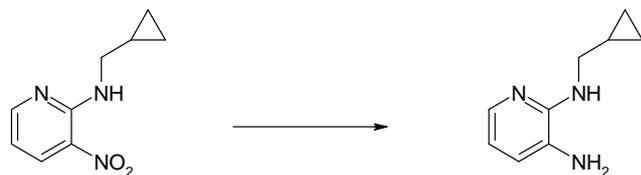
Ejemplo 1-5: N-(ciclopropilmetil)-3-nitropiridin-4-amina



10

RMN 1H (300 MHz / DMSO-d6) δ (ppm): 0,20(m,2H), 0,39(m,2H), 1,05(m,1H), 3,17(t,2H), 6,94(d,1H), 8,15(d,1H), 8,33(s,1H), 8,91(s,1H)

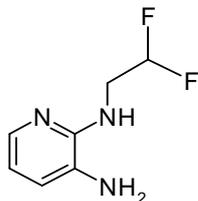
Ejemplo 2: N²-(ciclopropilmetil)piridin-2,3-diamina



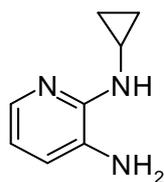
15 A una solución de 3,5 g (18,1 mM) de N-(ciclopropilmetil)-3-nitropiridin-2-amina en 36 ml de metanol, se añadieron 700 mg de paladio sobre carbono al 5 %. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno a presión ambiente. El catalizador se filtró sobre Celite y el filtrado se evaporó al vacío para obtener 3,1 g de N²-(ciclopropilmetil)piridin-2,3-diamina como un sólido. Rendimiento: 99,5 %.

20 RMN 1H (300 MHz / DMSO-d6) δ (ppm): 0,00(m,2H), 0,24 (m,2H), 0,89((m,1H), 2,96 (t,2H), 4,5 (s,2H), 5,37 (t,1H), 6,15(m,1H), 6,44(d,1H), 7,13 (1d,1H)

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

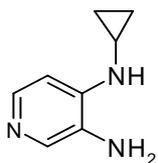
Ejemplo 2-2: N²-(2,2-difluoroetil)piridin-2,3-diamina

C₇H₉F₂N₃ = 173,16 Espectrometría de masas M+1 = 174,1

Ejemplo 2-3: N²-ciclopropilpiridin-2,3-diamina

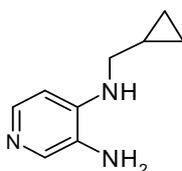
5

C₈H₁₁N₃ = 149,19 Espectrometría de masas M+1 = 150,1

Ejemplo 2-4: N⁴-ciclopropilpiridin-3,4-diamina

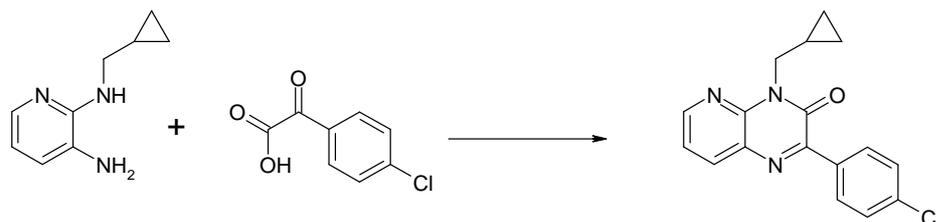
10

RMN ¹H (300 MHz / DMSO-d₆) δ (ppm): 0,29(m,2H), 0,61(m,2H), 2,23(m,1H), 4,40(s,2H), 5,65(s,1H), 6,50(d,1H), 7,49(m,2H)

Ejemplo 2-5: N⁴-(ciclopropilmetil)piridin-3,4-diamina

RMN ¹H (300 MHz / DMSO-d₆) δ (ppm): 0,02(m,2H), 0,28(m,2H), 0,84(m,1H), 2,74(t,2H), 4,41(s,2H), 5,19(m,1H), 6,14(d,1H), 7,35(d,1H), 7,41(s,1H)

15

Método A**Ejemplo 3: 2-(4-clorofenil)-4-ciclopropilmetilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona**

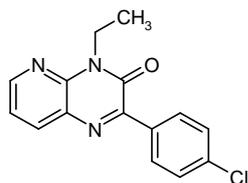
Se calentaron a reflujo durante 16 h 430 mg (2,63 mM) de *N*²-(ciclopropilmetil)piridin-2,3-diamina y 485,4 mg (2,63 mM) de ácido (4-clorofenil)(oxo)acético en 6 ml de metanol. Cristalizó un sólido. El compuesto se filtró y se lavó con metanol para obtener

5 300 mg de 2-(4-clorofenil)-4-(ciclopropilmetil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona como un sólido de color beis. Rendimiento: 36,5 %.

RMN ¹H (300 MHz / CF₃COOD) δ (ppm): 0,59 (m,4H), 1,23 (m,1H), 4,44(d,2H), 7,44(d,2H), 7,83(m,1H), 8,11(d,2H), 8,66(d,1H), 8,89(d,1H)

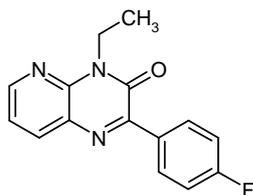
Los compuestos siguientes se obtuvieron empleando el mismo procedimiento que en el ejemplo 3.

Ejemplo 3-2: 2-(4-clorofenil)-4-etilpirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona



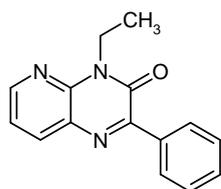
RMN ¹H (300 MHz / CF₃COOD) δ (ppm): 0,18(t,3H), 3,30(c,2H), 6,16(d,2H), 6,55(m,1H), 6,84(d,2H), 7,37(d,1H), 7,63(d,1H)

Ejemplo 3-3: 2-(4-fluorofenil)-4-etilpirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona



15 RMN ¹H (300 MHz / DMSO-d₆) δ (ppm): 1,30(t,3H), 4,47(c,2H), 7,36(t,2H), 7,51(m,1H), 8,33(m,3H), 8,69(d,1H)

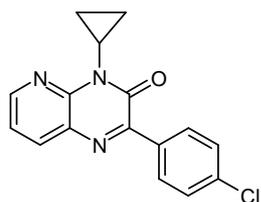
Ejemplo comparativo 3-4: 4-etil-2-fenilpirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona



RMN ¹H (300 MHz / DMSO-d₆) δ (ppm): 1,30(t,3H), 4,47(c,2H), 7,54(m,4H), 8,24(m,3H), 8,67(d,1H)

Ejemplo 3-5: 2-(4-clorofenil)-4-ciclopropilpirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

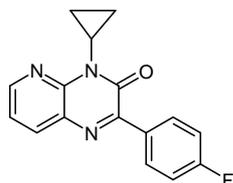
20



RMN ¹H (300 MHz / CF₃COOD) δ (ppm): 1,15(m,2H), 1,60(m,2H), 3,27(m,1H), 7,40(d,2H), 7,83(m,1H), 8,13(d,2H), 8,64(d,1H), 8,86(d,1H)

C₁₆H₁₂ClN₃O = 297,74 Espectrometría de masas M+1 = 298,0

Ejemplo 3-6: 4-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

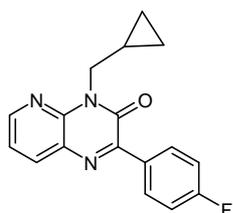


5

RMN ¹H (300 MHz / CF₃COOD) δ (ppm): 1,10(m,2H), 1,57(m,2H), 3,23(m,1H), 7,06(m,2H), 7,79(m,1H), 8,15(m,2H), 8,59(d,1H), 8,83(d,1H)

C₁₆H₁₂FN₃O = 281,28 Espectrometría de masas M+1 = 282,1

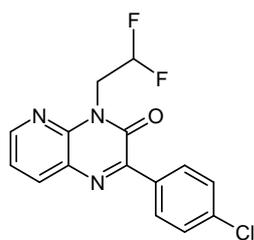
Ejemplo 3-7: 4-ciclopropilmetil-2-(4-fluorofenil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona



10

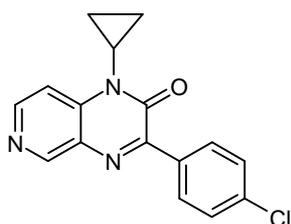
RMN ¹H (300 MHz / DMSO-d₆) δ (ppm): 0,46(m,4H), 1,33 (m,1H), 4,34(d,2H), 7,34(t,2H), 7,49(m,1H), 8,30(m,3H), 8,65(d,1H)

Ejemplo 3-8: 2-(4-clorofenil)-4-(2,2-difluoroetil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona



15 RMN ¹H (300 MHz / DMSO-d₆) δ (ppm): 4,88(td,2H), 6,41(tt,1H), 7,59(m,3H), 8,28(m,3H), 8,66(d,1H)

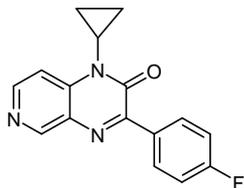
Ejemplo comparativo 3-9: 3-(4-clorofenil)-1-ciclopropilpirido[3,4-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona



RMN ¹H (300 MHz / DMSO-d6) δ (ppm): 0,97(m,2H), 1,36(m,2H), 3,12(m,1H), 7,63(d,2H), 7,82(m,1H), 8,29(d,2H), 8,66(d,1H), 9,04(d,1H)

C₁₆H₁₂ClN₃O = 297,74 Espectrometría de masas M+1 = 298,0

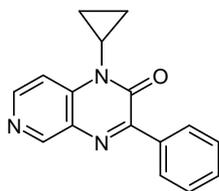
Ejemplo comparativo 3-10: 1-ciclopropil-3-(4-fluorofenil)pirido[3,4-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona



5

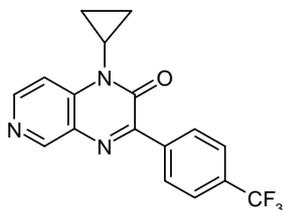
C₁₆H₁₂FN₃O = 281,28 Espectrometría de masas M+1 = 282,0

Ejemplo comparativo 3-11: 1-ciclopropil-3-fenilpirido[3,4-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona



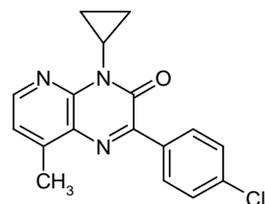
C₁₆H₁₃N₃O = 263,29 Espectrometría de masas M+1 = 264,1

10 **Ejemplo comparativo 3-12: 1-ciclopropil-3-[4-(trifluorometil)fenil]pirido[3,4-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona**



C₁₇H₁₂F₃N₃O = 331,29 Espectrometría de masas M+1 = 332,0

Ejemplo comparativo 3-13: 2-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-8-metilpirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

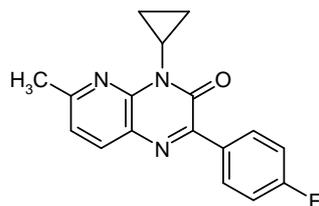


15 RMN ¹H (300 MHz / DMSO-d6) δ (ppm): 0,92(m,2H) 1,25(m,2H) 2,69(s,3H) 3,08(m,1H) 7,36(d,1H) 7,61(d,2H) 8,34(d,2H) 8,52(d,1H)

C₁₇H₁₄ClN₃O = 311,77 Espectrometría de masas M+1 = 312,0

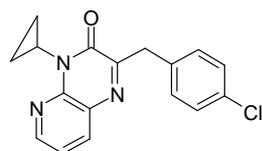
p.f.: 159-163 °C

Ejemplo comparativo 3-14: 4-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-metilpirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona



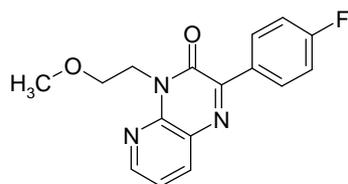
$C_{17}H_{14}FN_3O = 295,31$ Espectrometría de masas $M+1 = 296,0$

Ejemplo 3-15: 2-(4-clorobencil)-4-ciclopropilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



- 5 RMN 1H (300 MHz / $CDCl_3$) δ (ppm): 0,86(c,2H), 1,28(c,2H), 3,00(m,1H), 4,12(s,2H), 7,19(m,3H), 7,30(d,2H), 8,02(d,1H), 8,50(m,1H)

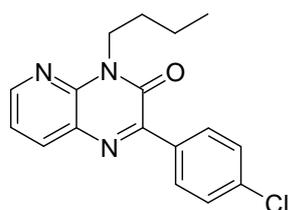
Ejemplo 3-16: 2-(4-fluorofenil)-4-(2-metoxietil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



$C_{16}H_{14}FN_3O_2 = 299,3$ Espectrometría de masas $M+1 = 300,0$

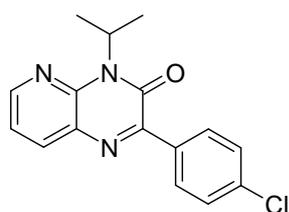
- 10 p.f.: 124-127 °C

Ejemplo 3-17: 4-butil-2-(4-clorofenil)-pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



$C_{17}H_{16}ClN_3O = 313,79$ Espectrometría de masas $M+1 = 314,0$

Ejemplo 3-18: 2-(4-clorofenil)-4-isopropil-pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona

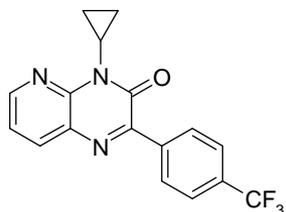


- 15

RMN 1H (300 MHz / $DMSO-d_6$) δ (ppm): 1,55(d,6H), 5,86(m,1H), 7,40(m,1H), 7,50(d,2H), 8,15(d,2H), 8,20(d,1H), 8,60(d,1H)

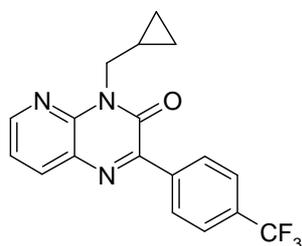
$C_{16}H_{14}ClN_3O = 299,76$ Espectrometría de masas $M+1 = 299,7$

Ejemplo 3-19: 4-ciclopropil-2-(4-trifluorometilfenil)-pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



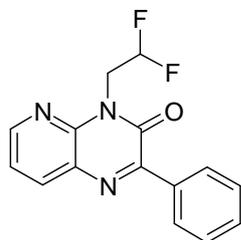
$C_{17}H_{12}F_3N_3O = 331,29$ Espectrometría de masas $M+1 = 332,1$

5 **Ejemplo 3-20: 4-ciclopropilmetil-2-(4-trifluorometilfenil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona**



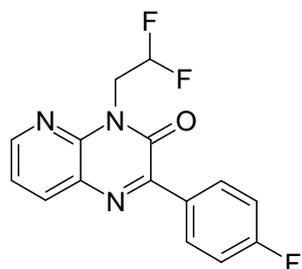
$C_{18}H_{14}F_3N_3O = 345,32$ Espectrometría de masas $M+1 = 346,1$

Ejemplo comparativo 3-21: 4-(2,2-difluoroetil)-2-fenilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



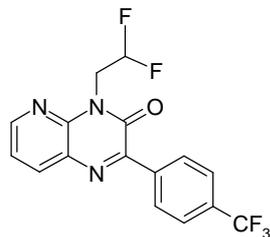
10 $C_{15}H_{11}F_2N_3O = 287,27$ Espectrometría de masas = 288,0

Ejemplo 3-22: 4-(2,2-difluoroetil)-2-(4-fluorofenil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



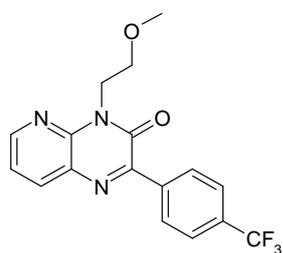
$C_{15}H_{10}F_3N_3O = 305,27$ Espectrometría de masas $M+1 = 306,0$

Ejemplo 3-23: 4-(2,2-difluoroetil)-2-(4-trifluorometilfenil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



$C_{16}H_{10}F_5N_3O = 355,27$ Espectrometría de masas $M+1 = 356,0$

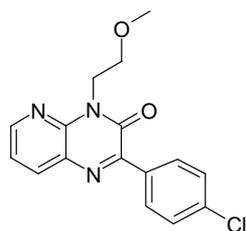
Ejemplo 3-24: 4-(2-metoxietil)-2-(4-trifluorometilfenil)-pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



5

$C_{17}H_{14}F_3N_3O_2 = 349,31$ Espectrometría de masas $M+1 = 350,1$

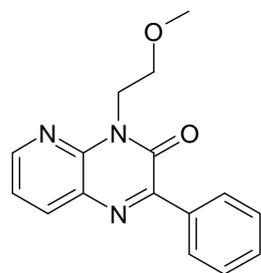
Ejemplo 3-25: 2-(4-clorofenil)-4-(2-metoxietil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



$C_{16}H_{14}ClN_3O_2 = 315,76$ Espectrometría de masas $M+1 = 316,0$

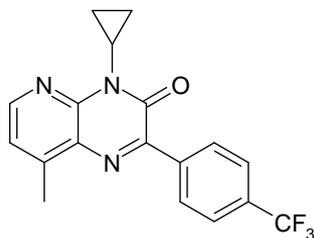
10

Ejemplo comparativo 3-26: 4-(2-metoxietil)-2-fenilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



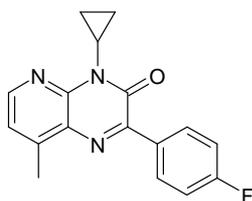
$C_{16}H_{15}N_3O_2 = 281,31$ Espectrometría de masas $M+1 = 282,1$

Ejemplo comparativo 3-27: 4-ciclopropil-2-(4-trifluorometilfenil)-8-metilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



$C_{18}H_{14}F_3N_3O = 345,32$ Espectrometría de masas $M+1 = 346,3$

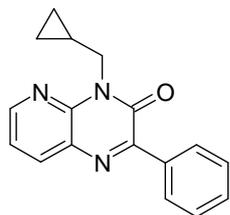
Ejemplo comparativo 3-28: 4-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-8-metilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



5

$C_{17}H_{14}FN_3O = 295,32$ Espectrometría de masas $M+1 = 296,1$

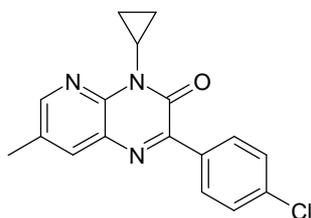
Ejemplo comparativo 3-29: 4-ciclopropilmetil-2-fenilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



$C_{17}H_{15}N_3O = 277,33$ Espectrometría de masas $M+1 = 278,1$

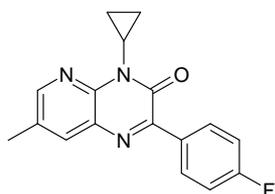
10

Ejemplo comparativo 3-30: 2-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-7-metilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



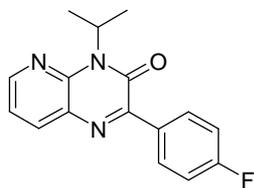
$C_{17}H_{14}N_3O = 311,77$ Espectrometría de masas $M+1 = 312,0$

Ejemplo comparativo 3-31: 4-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-7-metilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



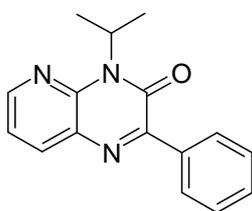
$C_{17}H_{14} F N_3O = 295,32$ Espectrometría de masas $M+1 = 296,1$

Ejemplo 3-32: 2-(4-fluoro-fenil)-4-isopropil-pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



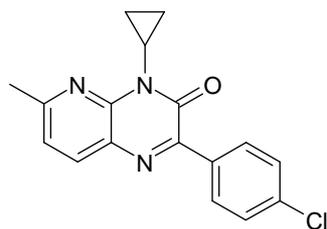
$C_{17}H_{14} F N_3O = 283,30$ Espectrometría de masas $M+1 = 284,1$

5 **Ejemplo 3-33: 4-isopropil-2-fenilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona**



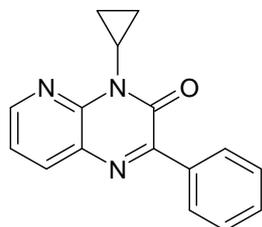
$C_{16}H_{15}N_3O = 265,31$ Espectrometría de masas $M+1 = 266,1$

Ejemplo comparativo 3-34: 2-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-6-metilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



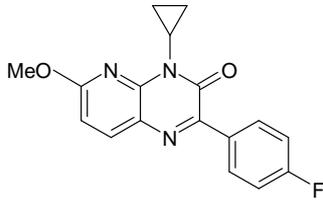
10 $C_{17}H_{14}ClN_3O = 311,77$ Espectrometría de masas $M+1 = 312,0$

Ejemplo 3-35: 4-ciclopropil-2-fenilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



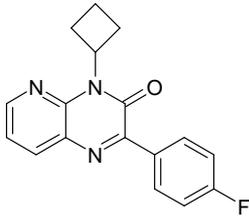
$C_{16}H_{13}N_3O = 263,29$ Espectrometría de masas $M+1 = 264,1$

Ejemplo comparativo 3-36: 4-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-metoxipirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



$C_{17}H_{14}FN_3O_2 = 311,31$ Espectrometría de masas $M+1 = 312,1$

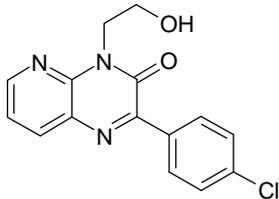
Ejemplo 3-37: 4-ciclobutil-2-(4-fluorofenil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



5

$C_{17}H_{14}FN_3O = 295,31$ Espectrometría de masas $M+1 = 296,1$

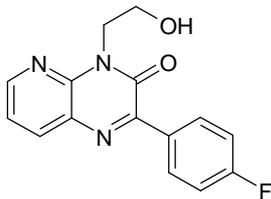
Ejemplo 3-38: 2-(4-clorofenil)-4-(2-hidroxietil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



$C_{15}H_{12}ClN_3O_2 = 301,73$ Espectrometría de masas $M+1 = 302,0$

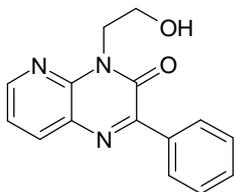
10

Ejemplo 3-39: 2-(4-fluorofenil)-4-(2-hidroxietil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



$C_{15}H_{12}FN_3O_2 = 285,28$ Espectrometría de masas $M+1 = 286,1$

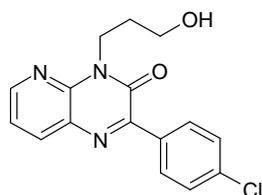
Ejemplo comparativo 3-40: 4-(2-hidroxietil)-2-fenilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



15

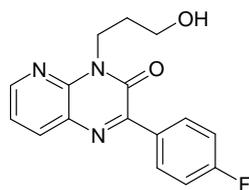
$C_{15}H_{13}N_3O_2 = 267,29$ Espectrometría de masas $M+1 = 268,1$

Ejemplo 3-41: 2-(4-clorofenil)-4-(3-hidroxiopropil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



$C_{16}H_{14}ClN_3O_2 = 315,76$ Espectrometría de masas $M+1 = 316,1$

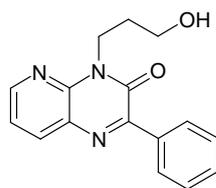
Ejemplo 3-42: 2-(4-fluorofenil)-4-(3-hidroxiopropil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



5

$C_{16}H_{14}FN_3O_2 = 299,30$ Espectrometría de masas $M+1 = 300,1$

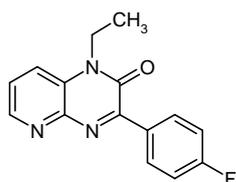
Ejemplo 3-43: 4-(3-hidroxiopropil)-2-fenilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



$C_{16}H_{15}N_3O_2 = 281,31$ Espectrometría de masas $M+1 = 282,1$

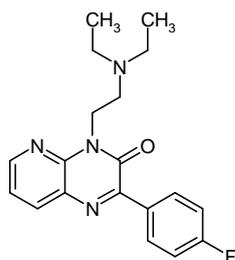
10

Ejemplo comparativo 3-44: 1-etil-3-(4-fluorofenil)pirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona



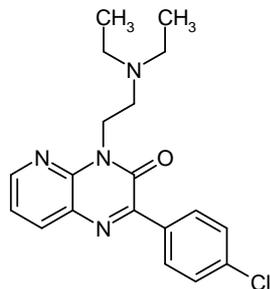
$C_{15}H_{12}FN_3O = 269,27$ Espectrometría de masas $M+1 = 270,0$

Ejemplo 3-45: 2-(4-fluorofenil)-4-[2-(dietilamino)etil]pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona

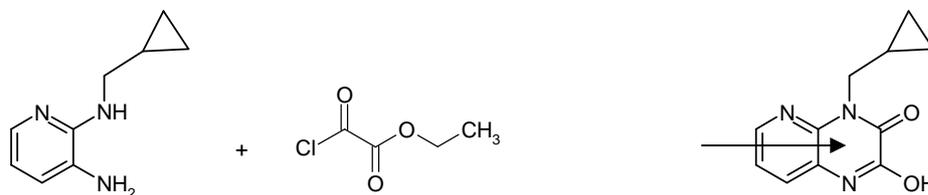


15

$C_{19}H_{21}FN_4O = 340,39$ Espectrometría de masas $M+1 = 341,1$

Ejemplo 3-46: 2-(4-clorofenil)-4-[2-(dietilamino)etil]pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

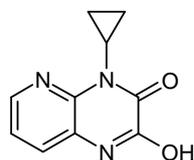
$C_{19}H_{21}ClN_4O = 356,85$ Espectrometría de masas $M+1 = 357,1$

Método B**5 Ejemplo 4: 4-(ciclopropilmetil)-2-hidroxipirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona**

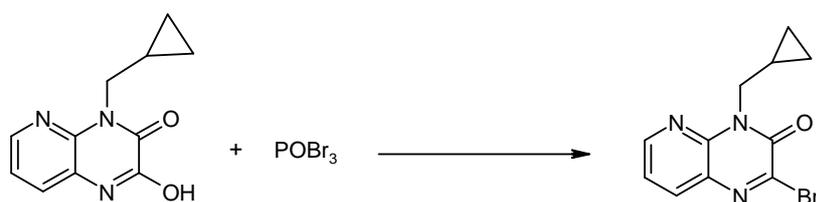
10 A 1,6 g (9,8 mM) de *N*²-(ciclopropilmetil)piridin-2,3-diamina y 1,7 ml (9,8 mM) de diisopropilamina en 20 ml de diclorometano se añadieron, gota a gota, con agitación y a temperatura ambiente, 1,1 ml (9,8 mM) de cloro(oxo)acetato de etilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se añadió agua. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el solvente se eliminó al vacío. El compuesto se purificó posteriormente mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando diclorometano/metanol (95/5) como eluyente, lo que permitió obtener tras la evaporación 700 mg de 4-(ciclopropilmetil)-2-hidroxipirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona como un sólido. Rendimiento: 33 %.

15 RMN ¹H (300 MHz / DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0,19(m,4H), 1,03(m,1H), 3,90(d,2H), 6,98(m,1H), 7,29(d,1H), 7,96(d,1H), 11,94(s,1H)

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

Ejemplo 4-2: 4-(ciclopropil)-2-hidroxipirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

20 $C_{10}H_9N_3O_2 = 203,2$ Espectrometría de masas $M+1 = 204,0$

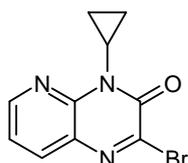
Ejemplo 5: 2-bromo-4-(ciclopropilmetil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

5 Se calentaron a reflujo durante 16 h con agitación 700 mg (3,22 mM) de 4-(ciclopropilmetil)-2-hidroxipirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona y 972,3 mg (3,22 mM) de oxibromuro de fósforo al 95 % en 10 ml de dicloroetano. La mezcla de reacción se basificó a continuación con una solución acuosa de carbonato sódico y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidrido y el solvente se eliminó al vacío. El compuesto se purificó posteriormente mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando diclorometano como eluyente, para obtener, tras la evaporación, 650 mg de 2-bromo-4-(ciclopropilmetil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona como un sólido de color blanco. Rendimiento: 66,5 %.

RMN ¹H (300 MHz / DMSO-d₆) δ (ppm): 0,46(m,4H), 1,31 (m,1H), 4,26(d,2H), 7,49(m,1H), 8,22(d,1H), 8,68(d,1H)

Los compuestos siguientes se obtuvieron empleando el mismo procedimiento que en el ejemplo 5.

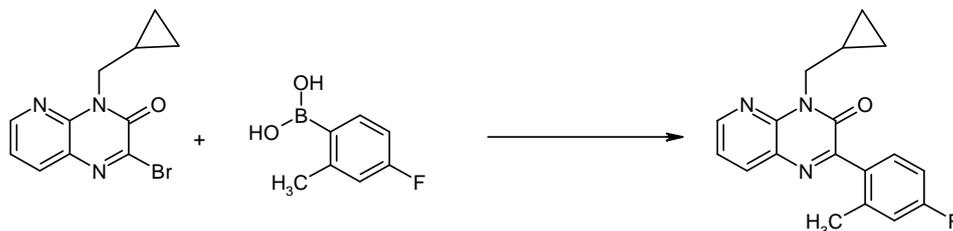
10 **Ejemplo 5-2: 2-bromo-4-(ciclopropil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona**



$C_{10}H_8BrN_3O = 266,1$ Espectrometría de masas $M+1 = 267,0$

p.f.: 144-146 °C

Ejemplo 6: 4-(ciclopropilmetil)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona



15

A 200 mg (0,71 mM) de 2-bromo-4-(ciclopropilmetil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona y 25,3 mg (0,036 mM) de cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II) en 1 ml de dimetilformamida se añadieron 142,9 mg (0,93 mM) de ácido (4-fluoro-2-metilfenil)borónico, 0,1 ml de etanol y 715 µl de una solución 2M acuosa de carbonato sódico. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 h con agitación. Se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el solvente se eliminó al vacío. El compuesto se purificó posteriormente mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando diclorometano como eluyente, para obtener, tras la evaporación, 100 mg de 4-(ciclopropilmetil)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona como un sólido de color blanco. (Rendimiento: 45,3 %)

20

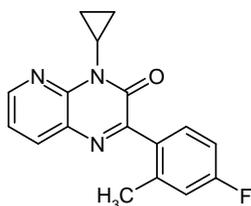
RMN ¹H (300 MHz / DMSO-d₆) δ (ppm): 0,27(m,4H), 1,15(m,1H), 4,10(d,2H), 6,96(m,2H), 7,31(m,2H), 8,08(d,1H), 8,48(d,1H)

25

$C_{18}H_{16}FN_3O = 309,34$ Espectrometría de masas $M+1 = 310,1$

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

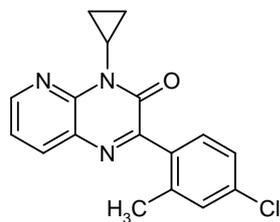
Ejemplo 6-2: 4-ciclopropil-2-(4-fluoro-2-metilfenil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona



$C_{17}H_{14}FN_3O = 295,31$ Espectrometría de masas $M+1 = 296,1$

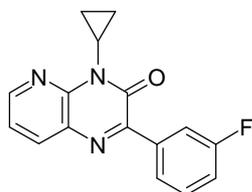
p.f.: 165-167 °C

Ejemplo 6-3: 2-(4-cloro-2-metilfenil)-4-ciclopropilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



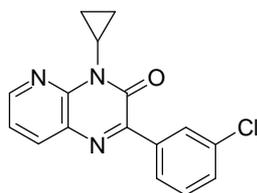
5 $C_{17}H_{14}ClN_3O = 311,76$ Espectrometría de masas $M+1 = 312,0$

Ejemplo 6-4: 4-ciclopropil-2-(3-fluorofenil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



$C_{16}H_{12}FN_3O = 281,29$ Espectrometría de masas $M+1 = 282,1$

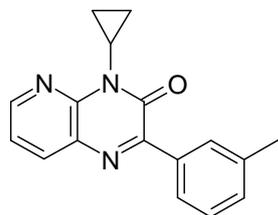
Ejemplo 6-5: 2-(3-clorofenil)-4-ciclopropilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



10

$C_{16}H_{12}ClN_3O = 297,74$ Espectrometría de masas $M+1 = 298,0$

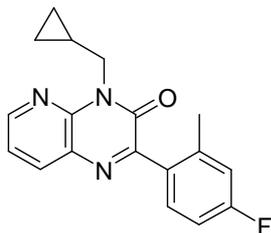
Ejemplo 6-6: 4-ciclopropil-2-(3-metilfenil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



$C_{17}H_{15}N_3O = 277,32$ Espectrometría de masas $M+1 = 278,1$

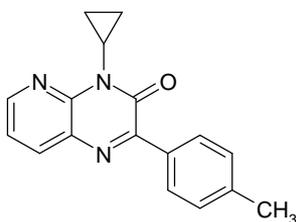
15

Ejemplo 6-7: 4-ciclopropilmetil-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



$C_{18}H_{16}FN_3O = 309,34$ Espectrometría de masas $M+1 = 310,1$

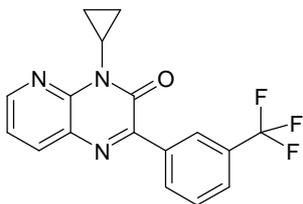
Ejemplo 6-8: 4-ciclopropil-2-(4-metilfenil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



5

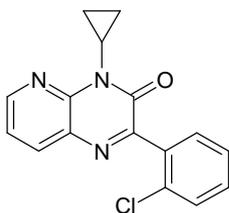
$C_{17}H_{15}N_3O = 277,32$ Espectrometría de masas $M+1 = 278,1$

Ejemplo 6-9: 4-ciclopropil-2-[3-(trifluorometil)fenil]pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



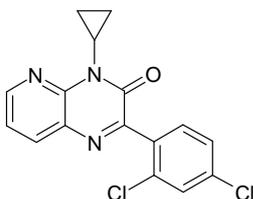
$C_{17}H_{12}F_3N_3O = 331,29$ Espectrometría de masas $M+1 = 332,1$

10 **Ejemplo 6-10: 2-(2-clorofenil)-4-ciclopropilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona**



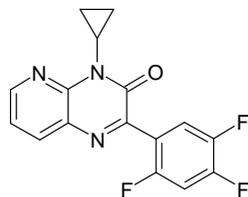
$C_{16}H_{12}ClN_3O = 297,74$ Espectrometría de masas $M+1 = 298,0$

Ejemplo 6-11: 4-ciclopropil-2-(2,4-diclorofenil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



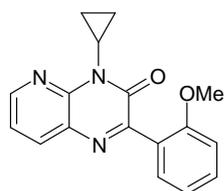
$C_{16}H_{11}Cl_2 N_3O = 332,18$ Espectrometría de masas $M+1 = 333,2$

Ejemplo 6-12: 4-ciclopropil-2-(2,4,5-trifluorofenil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



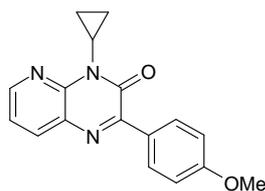
$C_{16}H_{10}F_3N_3O = 317,27$ Espectrometría de masas $M+1 = 318,0$

5 **Ejemplo 6-13: 4-ciclopropil-2-(2-metoxifenil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona**



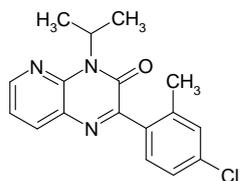
$C_{17}H_{15}N_3O_2 = 293,32$ Espectrometría de masas $M+1 = 294,1$

Ejemplo 6-14: 4-ciclopropil-2-(4-metoxifenil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



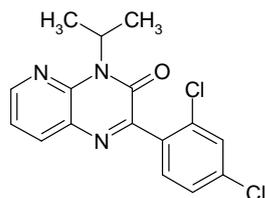
10 $C_{17}H_{15}N_3O_2 = 293,32$ Espectrometría de masas $M+1 = 294,1$

Ejemplo 6-15: 2-(4-cloro-2-metilfenil)-4-isopropilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



$C_{17}H_{16}ClN_3O = 313,78$ Espectrometría de masas $M+1 = 314,0$

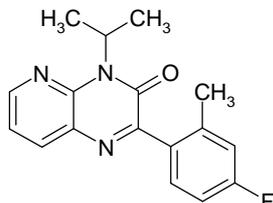
Ejemplo 6-16: 2-(2,4-diclorofenil)-4-isopropilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



15

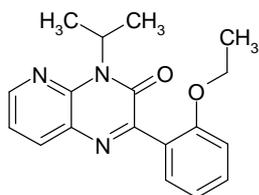
$C_{16}H_{13}Cl_2 N_3O = 334,20$ Espectrometría de masas $M+1 = 334,0$

Ejemplo 6-17: 2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-isopropilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



$C_{17}H_{16}FN_3O = 297,33$ Espectrometría de masas $M+1 = 298,1$

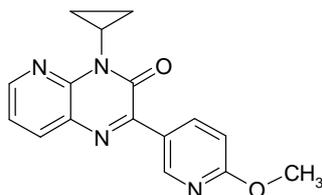
Ejemplo 6-18: 2-(2-etoxifenil)-4-isopropilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



5

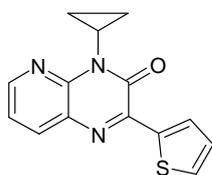
$C_{18}H_{19}N_3O_2 = 309,36$ Espectrometría de masas $M+1 = 310,1$

Ejemplo 6-19: 4-ciclopropil-2-(6-metoxipiridin-3-il)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



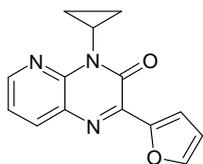
$C_{16}H_{14}N_4O_2 = 294,31$ Espectrometría de masas $M+1 = 295,1$

10 **Ejemplo 6-20: 4-ciclopropil-2-(2-tienil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona**



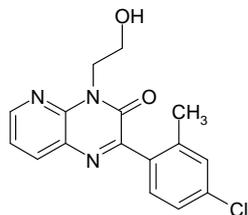
$C_{14}H_{11}N_3OS = 269,32$ Espectrometría de masas $M+1 = 270,0$

Ejemplo 6-21: 4-ciclopropil-2-(2-furil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona

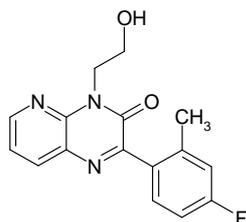


15

$C_{14}H_{11}N_3O_2 = 253,26$ Espectrometría de masas $M+1 = 254,0$

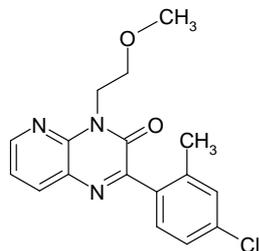
Ejemplo 6-22: 2-(4-cloro-2-metilfenil)-4-(2-hidroxietil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

$C_{16}H_{14}ClN_3O_2 = 315,75$ Espectrometría de masas $M+1 = 316,0$

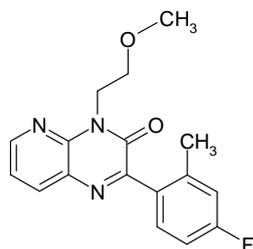
Ejemplo 6-23: 2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(2-hidroxietil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

5

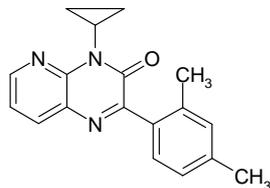
$C_{16}H_{14}FN_3O_2 = 299,3$ Espectrometría de masas $M+1 = 300,1$

Ejemplo 6-24: 2-(4-cloro-2-metilfenil)-4-(2-metoxietil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

$C_{17}H_{16}ClN_3O_2 = 329,78$ Espectrometría de masas $M+1 = 330,0$

10 Ejemplo 6-25: 2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(2-metoxietil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

$C_{17}H_{16}FN_3O_2 = 313,33$ Espectrometría de masas $M+1 = 314,1$

Ejemplo 6-26: 4-ciclopropil-2-(2,4-dimetilfenil)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona

$C_{18}H_{17}N_3O = 291,35$ Espectrometría de masas $M+1 = 292,1$

ENSAYOS BIOLÓGICOS

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

Cultivo de células INS-1 pancreáticas

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

Ensayo de secreción de insulina

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

Ejemplo	% de ctrl en 10 μM de compuesto	% de ctrl en 50 μM de compuesto
3	241	398
3-2	240	263
3-3	235	251
3-4	226	302
3-5	418	610
3-6	231	255
3-7	208	221
3-8	273	
3-16	254	

Ejemplo	% de ctrl en 10 µM de compuesto	% de ctrl en 50 µM de compuesto
3-18	338	

Secreción de insulina en islotes de ratas NOSTZ diabéticas

Material y métodos.

Aislamiento de los islotes y tratamientos.

- 5 Las ratas macho NOSTZ (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.

10 Los islotes de Langerhans del páncreas de rata se aislaron del páncreas de 8 ratas mediante digestión con colagenasa P (Boehringer, Meylan, Francia). Los islotes se purificaron mediante sedimentación en solución salina balanceada de Hank (NaCl [137 mM]; KCl [5,36 mM]; MgSO₄, 7 H₂O [0,81 mM]; Na₂HPO₄, 12 H₂O [0,34 mM]; KH₂PO₄ [0,44 mM]; CaCl₂, 2 H₂O [1,26 mM]; NaHCO₃ [4,17 mM]) seguido de separación en gradiente de Ficoll. A continuación, los islotes se cogieron a mano con ayuda de un microscopio estereoscópico y se incubaron lotes de 3 islotes durante 90 minutos a 37 °C con agitación continua en condiciones de humidificación (O₂ al 95 %, CO₂ al 5 %) en 1 ml de solución Krebs/Hepes pH 7 (NaCl [115 mM], NaHCO₃ [24 mM], KCl [5 mM], MgCl₂ [1 mM], CaCl₂, 2 H₂O [1 mM], 0,2 % de albúmina sérica bovina [Fracción V, sin ácidos grasos, Boehringer, Mannheim], Hepes 10 mM) que contenía la
15 concentración de glucosa o de compuesto requerida. 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.

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

	GLUCOSA 2,8 mM		GLUCOSA 8 mM				
COMPUESTO (M)	0	10 ⁻⁴	0	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴
3	100 ± 9	85 ± 8	100 ± 5	100 ± 7	110 ± 7	145 ± 9	168 ± 7
3-7	100 ± 9	84 ± 10	100 ± 9	124 ± 7	149 ± 9	210 ± 9	228 ± 12

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

25 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.

30 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 sugieren que un tratamiento con estos compuestos debería eliminar el riesgo de hipoglucemia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre los siguientes compuestos:

2-(3-clorofenil)-4-ciclopropilpirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

2-(4-cloro-2-metilfenil)-4-ciclopropilpirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

5 2-(4-clorofenil)-4-(2,2-difluoroetil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

2-(4-clorofenil)-4-(2-metoxietil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

2-(4-clorofenil)-4-ciclopropilmetilpirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

2-(4-clorofenil)-4-ciclopropilpirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

2-(4-clorofenil)-4-etilpirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

10 2-(4-clorofenil)-4-isopropil-pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

2-(4-fluorofenil)-4-(2-metoxietil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

2-(4-fluorofenil)-4-etilpirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

2-(4-fluorofenil)-4-isopropil-pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

4-(2,2-difluoroetil)-2-(4-fluorofenil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

15 4-(2,2-difluoroetil)-2-(4-trifluorometilfenil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

4-(2-metoxietil)-2-(4-trifluorometilfenil)-pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

4-(ciclopropilmetil)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

4-butil-2-(4-clorofenil)-pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

4-ciclobutil-2-(4-fluorofenil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

20 4-ciclopropil-2-(3-fluorofenil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

4-ciclopropil-2-(3-metilfenil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

4-ciclopropil-2-(4-fluoro-2-metilfenil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

4-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

4-ciclopropil-2-(4-metilfenil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

25 4-ciclopropil-2-(4-trifluorometilfenil)-pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

4-ciclopropil-2-[3-(trifluorometil)fenil]pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

4-ciclopropil-2-fenilpirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

4-ciclopropilmetil-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

4-ciclopropilmetil-2-(4-fluorofenil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

30 4-ciclopropilmetil-2-(4-trifluorometilfenil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

- 4-isopropil-2-fenilpirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona
- 2-(2-Clorofenil)-4-ciclopropilpirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona
- 4-Ciclopropil-2-(2,4-diclorofenil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona
- 4-Ciclopropil-2-(2,4,5-trifluorofenil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona
- 5 4-Ciclopropil-2-(2-metoxifenil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona
- 4-Ciclopropil-2-(4-metoxifenil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona
- 2-(4-Cloro-2-metilfenil)-4-isopropilpirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona
- 2-(2,4-Diclorofenil)-4-isopropilpirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona
- 2-(4-Fluoro-2-metilfenil)-4-isopropilpirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona
- 10 2-(2-Etoxifenil)-4-isopropilpirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona
- 2-(4-Clorofenil)-4-(2-hidroxietil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona
- 2-(4-Fluorofenil)-4-(2-hidroxietil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona
- 2-(4-Clorofenil)-4-(3-hidroxipropil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona
- 2-(4-Fluorofenil)-4-(3-hidroxipropil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona
- 15 2-(4-cloro-2-metilfenil)-4-(2-hidroxietil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona
- 2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(2-hidroxietil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona
- 2-(4-cloro-2-metilfenil)-4-(2-metoxietil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona
- 2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(2-metoxietil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona
- 4-ciclopropil-2-(2,4-dimetilfenil)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona
- 20 2-(4-clorofenil)-4-[2-(dietilamino)etil]pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4*H*)-ona

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

25 **2.** Un compuesto según la reivindicación 1, así como sus formas racémicas, tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, epímeros y polimorfos, y sus mezclas, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en el tratamiento de patologías relacionadas con la hiperglucemia.

3. Un compuesto para su uso según la reivindicación 2, para su uso en la inducción de secreción de insulina en respuesta a la concentración de glucosa.

30 **4.** Un compuesto para su uso según las reivindicaciones 2 o 3, para su uso en el tratamiento de la diabetes, diabetes de tipo II, dislipidemia, obesidad y enfermedades seleccionadas a partir de complicaciones microvasculares y macrovasculares relacionados con la diabetes, incluyendo dichas complicaciones hipertensión arterial, aterosclerosis, procesos inflamatorios, microangiopatía, macroangiopatía, retinopatía y neuropatía, así como para su uso en la reducción de la hiperglucemia.

5. Una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.