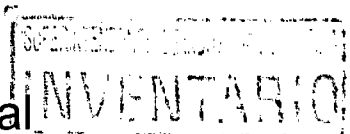




Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

QF
PGT



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

10-131722

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____
DERIVADOS DE ARILPIRAZINONA COMO ESTIMULANTES DE LA
SECRECIÓN DE INSULINA, METODOS PARA OBTENERLOS Y SU USO
PARA EL TRATAMIENTO DE DIABETES

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____
MERCK PATENT GMBH

DOMICILIO _____
DARMSTADT, ALEMANIA

74. APODERADO _____
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaqueñ

22. BOGOTÁ, D.C., _____

29-11-2010



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

[Barcode]

No. 10-131722-00000-0000

Fecha: 2010-10-25 11:18:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 138

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: MERCK PATENT GMBH Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Alemania Domicilio: Darmstadt, Alemania		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>35.456.344</u> T.P <u>23.555</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Gerard BOTTON 9bis, rue du herras, F-78530 Buc, Francia 3. Christine CHARON 1 Chemis de la Justice, F-91940 Gometz-le-Chatel, Francia 5. Samer ELBAWAB 2 bis allée Céres, F-91440 Bures-sur-Yvette, Francia 2. Eric VALEUR 42, rue Denis Papin, F-91220 Bretigny sur Orge, Francia 4. Micheline KERGOAT 5 Villa des Bois, F-91440 Bures-sur-Yvette, Francia		
5 PCT (86)	Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2009/002328</u> Fecha: <u>31 de marzo de 2009</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2009/132739</u> Fecha: <u>05 de noviembre de 2009</u>		
6 Título (54)	<u>DERIVADOS DE ARILPIRAZINONA COMO ESTIMULANTES DE LA SECRECIÓN DE INSULINA, MÉTODOS PARA OBTENERLOS Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE DIABETES</u>		
7 Clasificación Internacional (51)	<u>C07D 241/018</u>		
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>EP</u>	<u>29 de abril de 2008</u>	<u>08008165.6</u>

9

Comprobante de pago No.: 10-88,009**Fecha: 20 de octubre de 2010****Comprobante de pago No.: 10-85,453****Fecha: 11 de octubre de 2010**

10

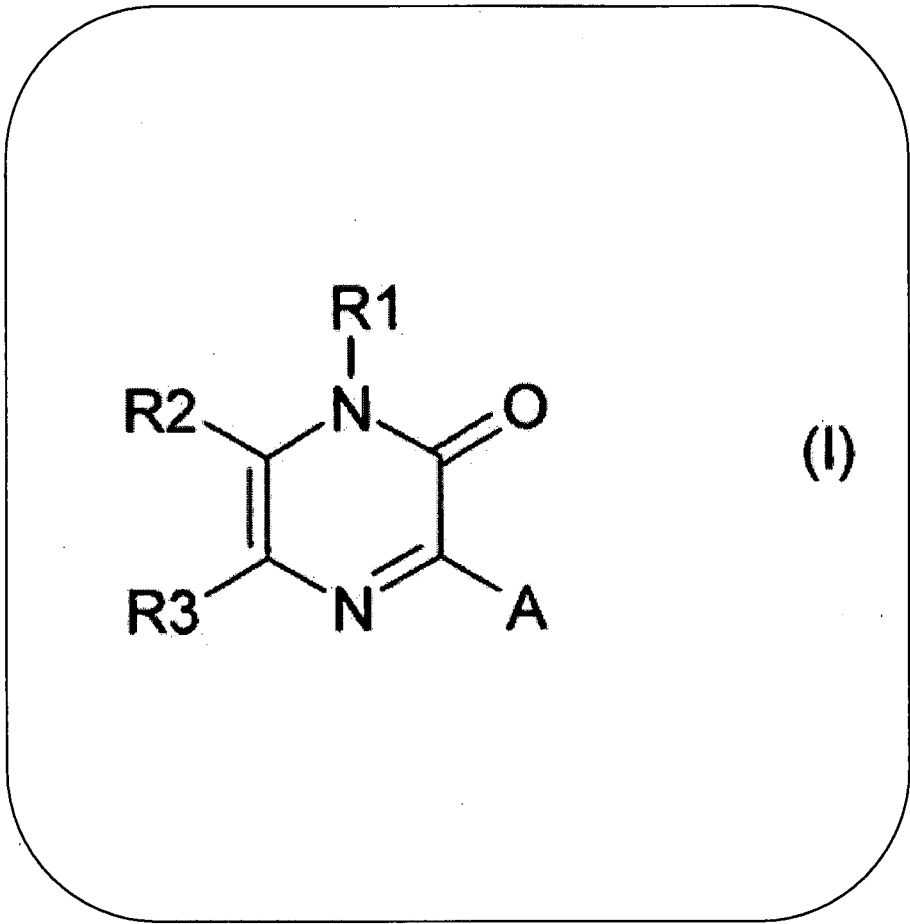
Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 12 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$312.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

3

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :

Luiz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/132739 A1

Descripción:

Páginas 39 en el idioma original

Páginas 50 en español

Reivindicaciones: Número (s) 22

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

005

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

MERCK PATENT GMBH

domiciliado (s) en/of Frankfurter Strasse 250, 64293

Darmstadt, República Federal de Alemania

Hereby ratify the patent applications numbers 05.099.907 and 05.105.366 filed by Emilio Ferrero on October 3 and 14, 2005, respectively, and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade names, varieties and denominations of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, precautionary measures, concession of the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights, actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters

9266
0105

BOGOTÁ, D.C. - REPUBLICA DE COLOMBIA
21 OCT. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

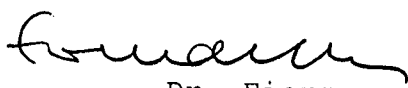
they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

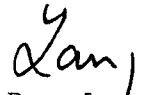
Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
en/in _____
por/by _____

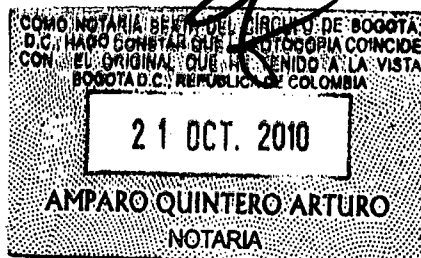
Firma

Signature

Merck Patent GmbH
i.V. i.V.


Dr. Eiermann


Dr. Lang



CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de Dr. Volker Eiermann y Dr. Ulrich Lang es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de Representantes de la compañía MERCK PATENT GMBH sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de la República Federal de Alemania que la dirección de dicha compañía es Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, República Federal de Alemania y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en Darmstadt

14 noviembre 2005

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of Dr. Volker Eiermann and Dr. Ulrich Lang is authentic, that the signatory currently acts in the position of Representatives of the company MERCK PATENT GMBH a company currently existing and organized under the laws of Germany that the address is Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Germany and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in Darmstadt

On 14 NOV. 2005


El Notario Público - The Notary Public
(Firma-sello) (Signature-seal)



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document

2. has been signed by

3. acting in the capacity of

4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at 6. the

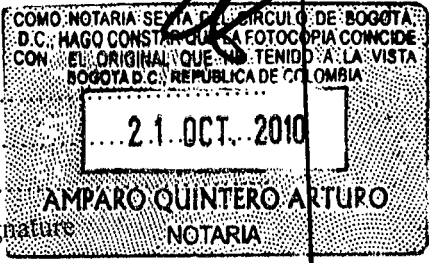
7. by

8. No.

9. Seal/stamp 10. Signature

.....

.....



I hereby certify, that the above are the true signatures, subscribed today at
Frankfurter Straße 250 in Darmstadt in my presence, of

- 1) Mr. Dr. Volker Eiermann
- 2) Mr. Dr. Ulrich Lang

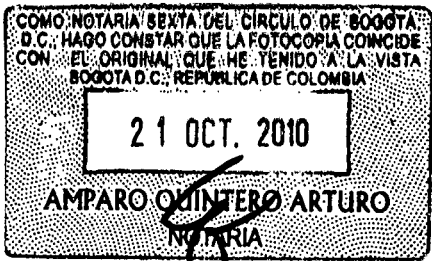
business address: D-64293 Darmstadt, Frankfurter Straße 250,
both identified by German identity card.

The notary public asked the appeared whether he or any member of his
firm hat acted in the matter which is the subject of this instrument, except in
a notarial matter. The appeared denied.

Darmstadt, the 14th day of November 2005



[Signature]
Pfeiffer -
notary Public



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von *Alexander Pfeiffer*

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem ~~Siegel~~ Stempel des Notars
Alexander Pfeiffer in Darmstadt

Bestätigt *6. Nov. 2005*

5. in Darmstadt

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

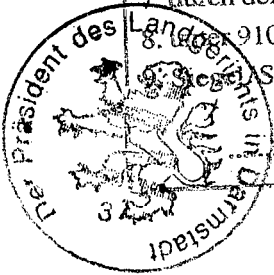
8. *910 E 2/1 - 1930/05*

9. ~~Siegel~~ Stempel

10. Unterschrift

In Vertretung *[Signature]*

Schichor
Vizepräsidentin



protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles,
penales, administrativos o contencioso...administrativos relacionados con

mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal,
and administrative suits relating to those rights; actions and suits
instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 03.12/05 preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante resolución 2879 de 1999 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento de Representación y Poder escrito en inglés y español, por el cual **MERCK PATENT GMBH**, domiciliada en Frankfurter Strasse 250,64293, Darmstadt, República Federal de Alemania, ratifica las solicitudes de patente números 05.099.907 y 05.105.366 presentadas por Emilio FERRERO los días 3 y 14 de octubre, respectivamente, de 2005, y otorga poder a **EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ y GERMÁN CAVELIER.**

Merck Patent GmbH

i.V.
(Firma ilegible)
Dr. Eiermann

i.V
(Firma ilegible)
Dr. Lang

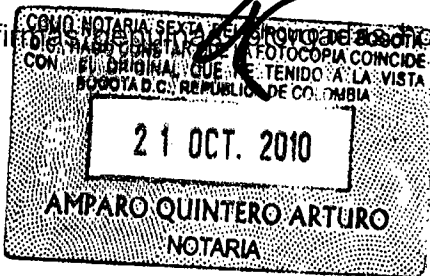
CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) otorgada en inglés y español con respecto a autenticidad de las firmas del Dr. Volker Eiermann y del Dr. Ulrich Lang y la existencia legal de MERCK PATENT GMBH.

Dado en Darmstadt el 14 de noviembre de 2005

Expediente No. 580/2005

Por el presente certifico que las anteriores son las firmas de los señores Volker Eiermann y Ulrich Lang, domiciliados en Frankfurter Strasse 250, Darmstadt, en presencia por

1. Sr. Dr. Volker Eiermann
2. Sr. Dr. Ulrich Lang



Dirección comercial: D-64293 Darmstadt, Frankfurter Strasse 250, ambos identificados con tarjeta de identidad de Alemania.

El notario público preguntó a cada uno de los comparecientes si él o algún miembro de su firma había actuado en el asunto objeto de este instrumento de alguna forma diferente a un asunto notarial. Los comparecientes respondieron que no.

Darmstadt, 14 de noviembre de 2005

(Firma ilegible)

(Sello del Sr. ALEXANDER PFEIFFER, Pfeiffer

NOTARIO DE DARMSTADT

Notario público

Apostilla otorgada en la República Federal de Alemania el 16 de noviembre de 2005 bajo el No. 910 E 2/1 – 1930/05.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

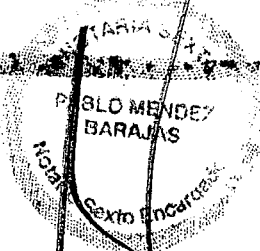
COLO 09266-841-011-8
WPCL 9266 - ID 405
DIC 07/05

Maria E. Martelo
TRADUCCION No.: 03
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

COMO NOTARIA SEÑALA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
21 OCT. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE
Maria Elvira Hartelo
COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 12 DIC 2005

 CODER JURIS CIVILIS



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 DIC 12 P 12:45

Cur
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

396375
Maria Elvira Hartelo
HA APARECIDO EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS DECLARACIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

21 OCT. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

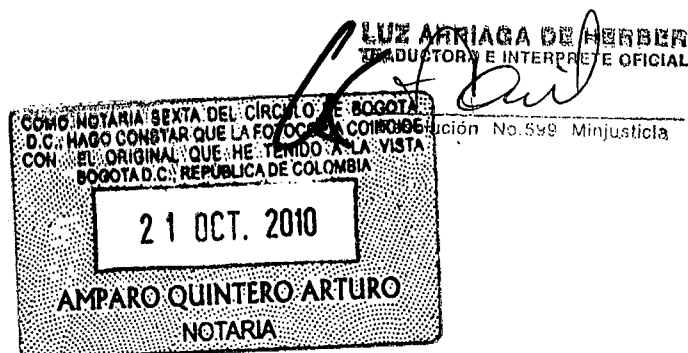
TRADUCCION OFICIAL No. 11059

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de la legalización y apostilla en alemán que se encuentran a continuación de un documento de ratificación, representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual MERCK PATENT GMBH, domiciliada en Frankfurter Strasse 250, 64293, Darmstad, República Federal de Alemania, ratifica las solicitudes de patentes No. 05.099.907 y 05.105.366 presentadas por Emilio Ferrero el 3 y 14 de octubre 2005, respectivamente, y nombra como sus representantes a EMILIO FERRERO tpa 31929, GONZALO PERDOMO tpa 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa 832, domiciliados en la Carrera 4. No. 72-35, Bogotá. Dado y firmado por los señores Dr. Eiermann y Dr. Lang, representantes legales de dicha firma. Hay dos firmas ilegible de los mencionados señores.

Sigue certificación notarial en español e inglés de las firmas de los señores Dr. Eiermann y Dr. Lang, como representantes legales de MERCK PATENT GMBH, domiciliada en Frankfurter Strasse 250, 64293, Darmstad, y de la existencia de la sociedad, por el notario de Darmstadt, Alexander Pfeiffer, el 14 de noviembre de 2005.- Fdo.: firma ilegible.- (sello redondo en tinta) Alexander Pfeiffer – notario de Darmstadt.

Sigue certificación solamente en inglés de las firmas de los señores Dr. Eiermann y Dr. Lang, como representantes legales de MERCK PATENT GMBH, por el notario de Darmstadt, Alexander Pfeiffer, el 14 de noviembre de 2005.- Fdo.: firma ilegible.- (sello redondo en tinta) Alexander Pfeiffer – notario de Darmstadt, bajo el No. 580/2005, del 14 de noviembre de 2005.



APOSTILLE
(Convention de La Haya du 5 octobre 1961)

- 1. País: República Federal de Alemania
Este documento público
- 2. Ha sido firmado por Alexander Pfeiffer
- 3. Actuando en calidad de notario
- 4. Lleva el sello oficial del notario de Darmstadt, Alexander Pfeiffer

Certificado

- 5. en Darmstadt
- 6. el 16 de noviembre de 2005
- 7. por el Presidente del Tribunal Regional
- 8. bajo el No 910 E 2/1 1930/05
- 9. Sello
(sello redondo No.3, en tinta –
El Presidente del Tribunal Regional
de Darmstadt)
- 10. Firma
Fdo.: ilegible
Schichor
Vicepresidente

RECEIVED
NOTARIAL
OFFICE
DARMSTADT
NOV 16 2005

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 9 de diciembre de 2005
C. 2013

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 599 Mijusticia

21 OCT. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CÍRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Luiz Arriaga de Herber

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFÉ DE BOGOTÁ, 13 DIC 2005

NOTARIA SEXTA
 PABLO MENDEZ
 BARAJAS
 Notario Sexto Encargado

NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 DEC 13 P 2:00

Luiz
 JEFE DE LEGALIZACIONES
 SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
 EXTERIORES

32063:

Amica
 CUYA FIRMA APARECE EN EL
 DOCUMENTO DESEMPENA
 LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA

21 OCT. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
 NOTARIA

13

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **MERCK PATENT GMBH**

Poder conferido el : 14/11/2005

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

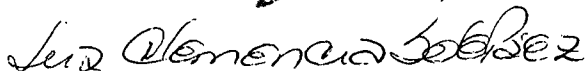
Señora Jefe,


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

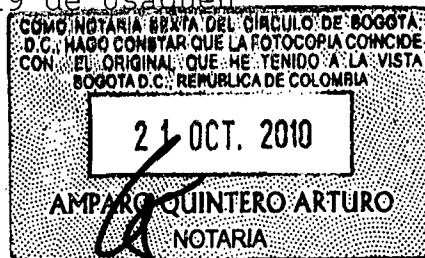
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **22 OCT 2009**
Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.
Compareció(eron) *Emilio Perro*

Williamsson
Luz Clemencia Suarez
de paco

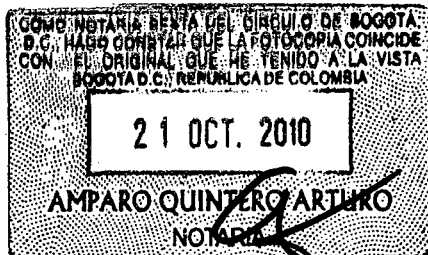
Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.

CC 438.019 T # 31.929

CC 35.456.344 T # 23.565

Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que en este(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Perro
Luz Clemencia Suarez



14

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 November 2009 (05.11.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/132739 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 241/18 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01)
C07D 241/38 (2006.01) C07D 405/04 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/002328

(22) International Filing Date:

31 March 2009 (31.03.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

08008165.6 29 April 2008 (29.04.2008) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BOTTON, Gerard** [FR/FR]; 9bis, rue du Harras, F-78530 Buc (FR). **VALEUR, Eric** [FR/FR]; 42, rue Denis Papin, F-91220 Breteigny sur Orge (FR). **CHARON, Christine** [FR/FR]; 1 Chemin de la Justice, F-91940 Gometz-le-Chatel (FR). **KERGOAT, Micheline** [FR/FR]; 5, Villa des Bois, F-91440 Bures-sur-Yvette (FR). **ELBAWAB, Samer**

[FR/FR]; 2 bis allée Cères, F-91440 Bures-sur-Yvette (FR).

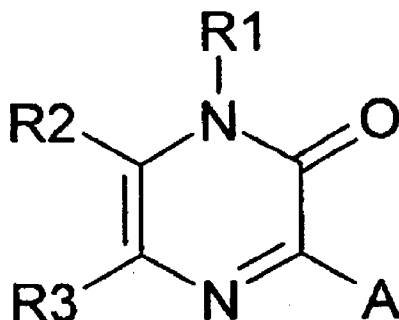
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: ARYLPYRAZINONE DERIVATIVES INSULIN SECRETION STIMULATORS, METHODS FOR OBTAINING THEM AND USE THEREOF FOR THE TREATMENT OF DIABETES



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to arylpyrazinone derivatives of formula (I), wherein R1, R2, R3 and A are as defined in claim 1, as insulin secretion stimulators. The invention also relates to the preparation and use of these pyrazinone derivatives for the prophylaxis and/or treatment of diabetes and pathologies associated.

WO 2009/132739 A1

Arylpyrazinone derivatives insulin secretion stimulators, methods for obtaining them and use thereof for the treatment of diabetes

Field of the invention

5 The present invention relates to arylpyrazinone derivatives of formula (I) as insulin secretion stimulators. The invention also relates to the preparation and use of these pyrazinone derivatives for the prophylaxis and/or treatment of diabetes and pathologies associated.

10 Background of the invention

Type 2 diabetes mellitus is one of the most common worldwide diseases. In 2007, its prevalence was estimated at 5.9 % (246 million people) of the adult population and is in continuous increase. This disease is even more serious since it could lead to severe micro- and macro-complications, which could become disabling or lethal, as diabetes is a major risk factor for cardiovascular disease and stroke.

Type 2 diabetes is characterized by a fasted and post-prandial hyperglycemia, consequence of two main defects: an insulin resistance at the level of target tissues and an altered insulin secretion from the pancreatic beta cells. This latter anomaly seems to appear very early as it is present at the Impaired Glucose Tolerance (IGT) stage (Mitrakou et al., N. Engl. J. Med. 326: 22-29, 1992). It has been observed in UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) that 50% of the beta cell function is already lost when diabetes is diagnosed, suggesting that deterioration in beta cell function may begin 10-12 years before diabetes diagnosis (*Holman, Diabetes Res. Clin. Pract. 40 : S21, 1998 or UKPDS Group, Diabetes 44: 1249-58, 1995*).

The defective insulin secretion is due to a quantitative and a qualitative defect of the beta cell, i.e. a decreased beta cell mass and a specific defect of insulin release in response to glucose, especially the first phase of secretion, since the response to non-glucose secretagogues is preserved

1A

(Pfeifer et al., Am. J. Med. 70: 579-88, 1981). The importance of restoring a normal profile of insulin release in response to glucose to maintain the glycemic control within a normal range was supported by studies in non

5

10

15

20

25

30

diabetic volunteers showing that delaying the first phase of insulin secretion in response to glucose led to glucose intolerance (Calles-Escandon et al., Diabetes 36: 1167-72,1987).

5 Oral antidiabetics available for treatment of type 2 diabetic patients, such as sulfonylureas or glinides, are known to induce insulin secretion, by binding to sulfonylurea receptor on the K-ATP channels of the beta cell, leading to increase in intracellular calcium and insulin exocytosis. This insulin release is thus totally independent of the plasma glucose level and treatment with these
10 molecules usually induces sustained hyperinsulinemia, which could lead to several side-effects, such as severe hypoglycaemia, body weight gain, and aggravation of cardiovascular risk. In addition, the prolonged hyperinsulinemia observed with sulfonylurea treatment, with no preservative effect of the beta cell mass, could lead to secondary failure due to beta cell
15 exhaustion, another deleterious side effect of these compounds.

New treatment of type 2 diabetes should restore a normal profile of insulin release specifically in response to glucose, while preserving or increasing the beta cell mass. This is observed with GLP-1 analogs, such as exenatide or
20 liraglutide, but these molecules are peptides and must be administered by parenteral route.

Such characteristics for a new oral small molecule would be a great advantage over the other antidiabetic drugs.

25 According to the present invention, the compounds of the formula (I) are insulin secretion stimulators, useful for treatment of diabetes and pathologies associated. They lower blood glucose levels by restoring the defective glucose-induced insulin secretion in type 2 diabetics.

30 The patent application US 2007082913 describes piperidinylpiperazine compounds for treating chemokine mediated diseases, such as, inflammatory diseases, autoimmune diseases, graft rejection, infectious diseases (e.g,

tuberculoid leprosy), fixed drug eruptions, cutaneous delayed-type hypersensitivity responses, type I diabetes, viral meningitis and tumors.

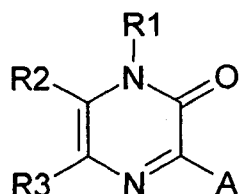
5 The patent application WO 2004099161 describes pyrazinones as corticotropin releasing factor (CRF1) receptor antagonists for the treatment of CNS and other disorders, particularly anxiety-related disorders and mood disorders.

10 The patent JP 63301874 describes quinoxalines that exhibit aldose reductase inhibiting activity and are effective to remedy for diabetes complication, such as corneal wound healing defect, cataract, nervous disease, cell membrane disease or renal disease.

Summary of the invention

15 The present invention is directed towards arylpyrazinone derivatives of formula (I). Said derivatives are useful for treating diabetes and pathologies associated therewith. Arylpyrazinone derivatives according to the invention have the following formula (I):

20



(I)

25

wherein:

R1 is selected from Z;

R2 is selected from hydrogen, alkyl, cycloalkyl;

R3 is selected from hydrogen, halogen, alkyl, cycloalkyl;

A is selected from aryl, heteroaryl, arylalkyl,

30

wherein alkyl, aryl and heteroaryl groups can be optionally substituted by one or more substituents selected from Y;

Z is:

alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxyalkyl, aryl, arylalkyl, aryloxyalkyl, arylalkoxyalkyl,
arylthioalkyl, arylalkylthioalkyl, heteroarylalkyl, heteroaryloxyalkyl,
heteroarylalkoxyalkyl, heteroarylthioalkyl, heteroarylalkylthioalkyl,
5 heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, heterocycloalkyloxyalkyl,
heterocycloalkylalkoxyalkyl, heterocycloalkylthioalkyl,
heterocycloalkylalkylthioalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, cycloalkyl,
cycloalkylalkyl, cycloalkyloxyalkyl, cycloalkylalkoxyalkyl, cycloalkylthioalkyl,
cycloalkylalkylthioalkyl,
10 each of these groups can be optionally substituted by one or more
substituents selected from **Y**;

Y is:

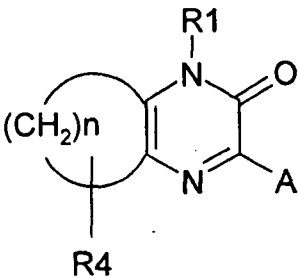
hydroxy, thio, halogen, cyano, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, carboxy,
15 carboxymethyl, carboxyethyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, aryl, aryl sulfonylalkyl,
aryloxy, arylalkoxy, amino, NR₅R₆, azido, nitro, guanidino, amidino,
phosphono, oxo, carbamoyl, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, alkylthio, SF₅, two **Y**
groups can form a methylenedioxy;

20 **R₅** and **R₆** are independently selected from hydrogen, alkyl, aryl, arylalkyl,
heteroaryl, heteroarylalkyl,
wherein alkyl, aryl and heteroaryl groups can be optionally substituted by one
or more substituents selected from **Y**,
R₅ and **R₆** together can constitute an heterocycle;

25 **R₂** and **R₃** can constitute a cycle which corresponds to the general formula
(II)

30

5



(II)

wherein:

R1 and **A** are defined as above;

10

n = 3, 4, 5;

R4 represents one or more substituents selected from hydrogen, alkyl, alkoxy, cycloalkyl, aryl,

wherein alkyl, cycloalkyl and aryl groups can be optionally substituted by one or more substituents, selected from hydroxy, halogen, alkyl, alkoxy,

15

trifluoromethoxy, trifluoromethyl, alkylsulfonyl, NR7R8;

R7 and **R8** are independently selected from hydrogen, alkyl, cycloalkyl;

as well as its racemic forms, tautomers, enantiomers, diastereomers, epimers and polymorphs, and mixtures thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof;

20

In another preferred embodiment, the invention provides arylpyrazinone derivatives of formula (I), wherein:

25

R1 is selected from alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, alkoxyalkyl, each of these groups can be optionally substituted by one or more substituents selected from Y;

30

R2 is selected from hydrogen, alkyl, cycloalkyl;

R3 is selected from hydrogen, halogen, alkyl, cycloalkyl;

A is selected from aryl, heteroaryl,

wherein aryl and heteroaryl groups can be optionally substituted by one or more substituents selected from Y;

Y is:

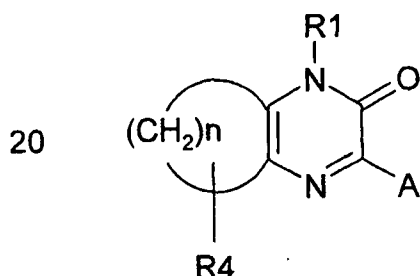
5 hydroxy, thio, halogen, cyano, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, carboxy, carboxymethyl, carboxyethyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, aryl, aryl sulfonylalkyl, aryloxy, arylalkoxy, amino, NR₅R₆, azido, nitro, guanidino, amidino, phosphono, oxo, carbamoyl, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, alkylthio, SF₅, two Y groups can form a methylenedioxy;

10 R₅ and R₆ are independently selected from hydrogen, alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl; wherein alkyl, aryl and heteroaryl groups can be optionally substituted by one or more substituents selected from Y;

R₅ and R₆ together can constitute an heterocycle;

15

R₂ and R₃ can constitute a cycle which corresponds to the general formula (II),



(II)

25 wherein:

R₁ and A are defined as above;

n = 3, 4, 5;

R₄ represents one or more substituents selected from hydrogen, alkyl, alkoxy, cycloalkyl, aryl;

30 wherein alkyl, cycloalkyl and aryl groups can be optionally substituted by one or more substituents, selected from hydroxy, halogen, alkyl, alkoxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, alkylsulfonyl;

as well as its racemic forms, tautomers, enantiomers, diastereomers, epimers and polymorphs, and mixtures thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

5

In another preferred embodiment, the invention provides pyrazinone derivatives of formula (I), wherein:

- R1** is selected from alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, alkoxyalkyl; each of these groups can be optionally substituted by one or more substituents selected from halogen, hydroxy; preferably, **R1** is: ethyl, propyl, isopropyl, butyl; sec-butyl, tert-butyl, cyclopropyl, cyclopropylmethyl;
- R2** is selected from hydrogen, alkyl, cycloalkyl;
- R3** is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, halogen;
- preferably **R2** and **R3** are selected independently from hydrogen, alkyl; more preferably **R2** and **R3** are hydrogen;

- A** is selected from aryl, heteroaryl;
- wherein aryl and heteroaryl groups can be optionally substituted by one or more substituents selected from Y;
- preferably, **A** is: phenyl, indolyl, quinoliny; each of these groups can be optionally substituted by one or more groups selected from Y;

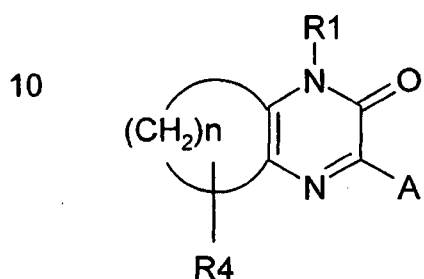
- Y** is:
- hydroxy, thio, halogen, cyano, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, carboxy, carboxymethyl, carboxyethyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, aryl, aryl sulfonylalkyl, aryloxy, arylalkoxy, amino, NR₅R₆, azido, nitro, guanidino, amidino, phosphono, oxo, carbamoyl, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, alkylthio, SF₅, two Y groups can form a methylenedioxy
- preferably, **Y** is: halogen, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, carboxy, alkyl, alkoxy, alkylsulfonyl, two Y groups can form a methylenedioxy;

R5 and **R6** are independently selected from hydrogen, alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl;

wherein alkyl, aryl and heteroaryl groups can be optionally substituted by one or more substituents selected from Y;

5 **R5** and **R6** together can constitute an heterocycle;

R2 and **R3** can constitute a cycle which corresponds to the general formula (II),



15 (II)

wherein:

R1 and **A** are defined as above;

$n = 3, 4, 5$;

20 **R4** represents one or more substituents selected from hydrogen, alkyl, alkoxy, cycloalkyl, aryl;

wherein alkyl, cycloalkyl and aryl groups can be optionally substituted by one or more substituents, selected from hydroxy, halogen, alkyl, alkoxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, alkylsulfonyl;

25 preferably, **R2** and **R3** constitute a cycle, which corresponds to tetrahydroquinoxalin-2(1*H*)-one;

other preferred compounds are compounds of general formula (I) wherein, when A is a phenyl group, the phenyl group is not substituted in meta position with a phenyl group optionally substituted;

30

other preferred compounds are compounds of general formula (I) wherein, when R1 is a methyl, A is not 4-substituted-piperidinemethyl;

24

as well as its racemic forms, tautomers, enantiomers, diastereomers, epimers and polymorphs, and mixtures thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

5 The compounds of the formula (I) may be chosen from the following compounds:

- 1-cyclopropyl-3-phenylpyrazin-2(1H)-one;
- 1-(cyclopropylmethyl)-3-phenylpyrazin-2(1H)-one;
- 1-ethyl-3-(4-fluorophenyl)pyrazin-2(1H)-one;
- 10 1-ethyl-3-(4-methoxyphenyl)pyrazin-2(1H)-one;
- 1-ethyl-3-(4-methylphenyl)pyrazin-2(1H)-one;
- 1-ethyl-3-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)pyrazin-2(1H)-one;
- 1-ethyl-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]pyrazin-2(1H)-one;
- 1-ethyl-3-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrazin-2(1H)-one;
- 15 1-ethyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazin-2(1H)-one;
- 1-ethyl-3-phenylpyrazin-2(1H)-one;
- 1-ethyl-3-(1H-indol-5-yl)pyrazin-2(1H)-one;
- 1-ethyl-3-(1H-indol-6-yl)pyrazin-2(1H)-one;
- 1-ethyl-3-quinolin-6-ylpyrazin-2(1H)-one;
- 20 1-isopropyl-3-phenylpyrazin-2(1H)-one;
- 1-butyl-3-phenylpyrazin-2(1H)-one;
- 1-isobutyl-3-phenylpyrazin-2(1H)-one;
- 3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-ethylpyrazin-2(1H)-one;
- 3-(2-ethoxyphenyl)-1-ethylpyrazin-2(1H)-one;
- 25 3-(4-chlorophenyl)-1-(cyclopropylmethyl)pyrazin-2(1H)-one;
- 3-(4-chlorophenyl)-1-ethyl-5,6,7,8-tetrahydroquinoxalin-2(1H)-one;
- 3-(4-chlorophenyl)-1-ethylpyrazin-2(1H)-one;
- 3-(4-chlorophenyl)-1-isobutylpyrazin-2(1H)-one;
- 3-(4-tert-butylphenyl)-1-ethylpyrazin-2(1H)-one;
- 30 3-phenyl-1-propylpyrazin-2(1H)-one;
- 4-(4-ethyl-3-oxo-3,4-dihydropyrazin-2-yl)benzoic acid;

as well as its racemic forms, tautomers, enantiomers, diastereomers, epimers and polymorphs, and mixtures thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

5 More preferably, the compounds of the formula (I) according to the invention may be chosen from:

3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-ethylpyrazin-2(1*H*)-one;

3-(4-chlorophenyl)-1-(cyclopropylmethyl)pyrazin-2(1*H*)-one;

3-(4-chlorophenyl)-1-ethyl-5,6,7,8-tetrahydroquinoxalin-2(1*H*)-one;

10 3-(4-chlorophenyl)-1-isobutylpyrazin-2(1*H*)-one;

3-phenyl-1-propylpyrazin-2(1*H*)-one;

as well as its racemic forms, tautomers, enantiomers, diastereomers, epimers and polymorphs, and mixtures thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

15

The invention also relates to the racemic forms, tautomeric forms, enantiomers, diastereoisomers, epimers and organic or mineral salts of the compounds of the general formula (I), as well as their crystalline forms, including their polymorphic forms and the polymorphic forms of the

20

compounds of formula (I).
The present invention is directed not only to racemic mixtures of these compounds, but also to individual stereoisomers and/or diastereoisomers thereof, as well or as mixtures of these in all proportions.

25

The compounds of the invention of the formula (I), as defined above, containing a sufficiently acidic function or a sufficiently basic function, or both, may include the corresponding pharmaceutically acceptable salts of an organic or mineral acid, or of an organic or mineral base.

30

The expression "pharmaceutically acceptable salts" refers to the relatively non-toxic mineral and organic acid-addition salts, and the base-addition salts, of the compounds of the present invention. These salts may be prepared in situ during the final isolation and purification of the compounds.

In particular, the acid-addition salts may be prepared by separately reacting the purified compound in its purified form with an organic or mineral acid and isolating the salt thus formed. The resulting salts are, for example, hydrochlorides, hydrobromides, sulfates, hydrogenosulfates, dihydrogenophosphates, citrates, maleates, fumarates, trifluoroacetates, 2-naphtalenesulfonates, para-toluenesulfonates.

The invention also relates to pharmaceutically acceptable salts with organic or inorganic bases. In particular, the basic-addition salts may be prepared by separately reacting the purified compound in its purified form with an organic or inorganic base and isolating the salt thus formed. The resulting salts are, for example, metal salts, particularly alkali metal salts, alkaline-earth metal salts and transition metal salts (such as sodium, potassium, calcium, magnesium, aluminum), or salts obtained with bases, such as ammonia or secondary or tertiary amines (such as diethylamine, triethylamine, piperidine, piperazine, morpholine), or with basic amino-acids, or with osamines (such as meglumine), or with aminoalcohols (such as 3-aminobutanol and 2-aminoethanol).

The invention also relates to the salts used for chiral resolution of the racemates.

As examples, the following chiral acids can be used : (+)-D-di-O-benzoyltartaric acid, (-)-L-di-O-benzoyltartaric acid, (-)-L-di-O,O'-p-toluyyl-L-tartaric acid, (+)-D-di-O,O'-p-toluyyl-L-tartaric acid, (R)-(+)-malic acid, (S)-(-)-malic acid, (+)-camphoric acid, (-)-camphoric acid, R-(-)-1,1'-binaphtalen-2,2'-diyl hydrogenophosphonic, (+)-camphanic acid, (-)-camphanic acid, (S)-(+)-2-phenylpropionic acid, (R)-(+)-2-phenylpropionic acid, D-(-)-mandelic acid, L-(+)-mandelic acid, D-tartaric acid, L-tartaric acid, or any mixture of them.

As examples, the following chiral amines can be used: quinine, brucine, (S)-1-(benzyloxymethyl)propylamine (III), (-)-ephedrine, (4S,5R)-(+)-1,2,2,3,4-tetramethyl-5-phenyl-1,3-oxazolidine, (R)-1-phenyl-2-p-tolyylethylamine, (S)-phenylglycinol, (-)-N-methylephedrine, (+)-(2S,3R)-4-dimethylamino-3-methyl-1,2-diphenyl-2-butanol, (S)-phenylglycinol, (S)- α -methylbenzylamine or any mixture of them.

Also included in the scope of the present invention are prodrugs of the compounds of formula (I).

The term "prodrug" as used herein refers to any compound that when administered to a biological system generates the "drug" substance (a
5 biologically active compound) as a result of spontaneous chemical reaction(s), enzyme catalyzed chemical reaction(s), and/or metabolic chemical reaction(s).

In accordance with the present invention and as used herein, the following
10 terms are defined with the following meanings, unless explicitly stated otherwise.

The term "aryl" refers to aromatic groups which have 5-14 ring atoms and at least one ring having a conjugated pi (π) electron system and includes biaryl
15 groups, all of which may be optionally substituted. Suitable aryl groups include phenyl, naphthyl, biphenyl, anthryl, phenanthryl, indenyl and the like.

The term "heteroaryl" refers to 5-14 ring atom aromatic heterocycles containing 1 to 4 heteroatoms, as ring atoms in the aromatic ring and the
20 remainder of the ring atoms being carbon atoms. Suitable heteroatoms include O, S, N. Suitable heteroaryl groups include furanyl, benzofuranyl, thienyl, pyridyl, pyridyl-N-oxide, pyrimidinyl, pyrazinyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, quinolinyl, triazolyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, indazolyl, isothiazolyl, indolyl, oxadiazolyl and the like.

25 The term "cycloalkyl" means saturated carbocyclic rings, optionally substituted, and includes mono-, bi- and tri-cyclic compounds with 3 to 10 carbon atoms. Suitable cycloalkyl groups are: cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclodecyl, adamantyl and
30 the like.

The term "heterocycloalkyl" refers to optionally substituted monocyclic, bicyclic or tricyclic radicals, comprising one or more heteroatoms, preferably chosen from among O, S and N, optionally in the oxidized state (for S and N), and optionally one or more double bonds. At least one of the rings preferably
5 comprises from 1 to 4 endocyclic heteroatoms, more preferably from 1 to 3 heteroatoms. Most preferably, the heterocycloalkyl (or simply "heterocyclic" or "heterocycle") radical comprises one or more rings, each having from 5 to 8 nodes. Examples of heterocyclic radicals are: morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, thiazolidinyl, oxazolidinyl, tetrahydrothienyl, dihydrofuranyl,
10 tetrahydrofuranyl, pyrazolidinyl, 1,3-dioxolanyl, pyrrolidinyl, pyranyl, dihydropyranyl, isoxazolidinyl, imidazolyl, imidazolidinyl and the like.

The term "alkyl" refers to a saturated aliphatic groups, including straight chain and branched chain groups. Suitable alkyl groups, having 1 to 20 carbon
15 atoms, include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl, octyl, decanoyl, dodecanoyl, hexadecyl, octadecyl groups and the like.

The term "alkenyl" refers to unsaturated groups comprising at least one
20 carbon-carbon double bond, and includes straight chain, branched chain and cyclic groups. Suitable alkenyl groups, having 2 to 20 carbon atoms, include ethenyl, 2-propenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl and the like.

The term "alkynyl" refers to unsaturated groups comprising at least one
25 carbon-carbon triple bond and includes straight chain, branched chain and cyclic groups; and optionally includes at least one carbon-carbon double bond. Suitable alkynyl groups, having 2 to 20 carbon atoms, include ethynyl, 2-propynyl, 2-butyne, 3-butyne, 2-pentyne, 3-pentyne, 4-pentyne and the
30 like.

The term "arylalkyl" refers to an alkyl group, preferably an alkyl group having 1 to 20 carbon atoms, substituted with an aryl group. Suitable arylalkyl groups include benzyl, picolyl, and the like.

- 5 The term "arylalkenyl" refers to an alkenyl group, preferably an alkenyl group having 1 to 20 carbon atoms, substituted with an aryl group.

The term "arylalkynyl" refers to an alkynyl group, preferably an alkynyl group having 1 to 20 carbon atoms, substituted with an aryl group.

10

The term "alkoxy" refers to the group alk-O- wherein "alk" is an alkyl group.

The term "aryloxy" refers to the group aryl-O-.

- 15 The term "aryloxyalkyl" refers to an alkyl group substituted with an aryloxy group.

The term "arylalkoxyalkyl" refers to an alkyl group substituted with an arylalkoxy group.

20

The term "arylalkoxy" refers to the group aryl-Alk-O-, wherein "Alk" is an alkyl group.

25

The term "arylthioalkyl" refers to an alkyl group substituted with an arylthio group.

The term "alkylsulfinyl" refers to an alkyl-SO- group.

The term "alkylsulfonyl" refers to an alkyl-SO₂- group.

30

The term "aryl sulfonylalkyl" refers to an alkyl group substituted with an arylsulfonyl (aryl-SO₂-) group.

The term "arylalkylthioalkyl" refers to an alkyl group substituted with an arylalkylthio.

- 5 The term "heteroarylalkyl" refers to an alkyl group substituted with a heteroaryl group.

The term "heteroaryloxyalkyl" refers to an alkyl group substituted with a heteroaryloxy group.

10

The term "heteroarylalkoxyalkyl" refers to an alkyl group substituted with a heteroarylalkoxy group.

- 15 The term "heteroarylthioalkyl" refers to an alkyl group substituted with a heteroarylthio group.

The term "heteroarylalkylthioalkyl" refers to an alkyl group substituted with a heteroarylalkylthio group.

- 20 The term "heterocycloalkylalkyl" refers to an alkyl group substituted with a heterocycloalkyl group.

The term "heterocycloalkyloxyalkyl" refers to an alkyl group substituted with a heterocycloalkyloxy group.

25

The term "heterocycloalkylalkoxyalkyl" refers to an alkyl group substituted with a heterocycloalkylalkoxy group.

- 30 The term "heterocycloalkylthioalkyl" refers to an alkyl group substituted with a heterocycloalkylthio group.

The term "heterocycloalkylalkylthioalkyl" refers to an alkyl group substituted with a heterocycloalkylalkylthio group.

5 The term "cycloalkylalkyl" refers to an alkyl group substituted with a cycloalkyl group.

The term "cycloalkyloxyalkyl" refers to an alkyl group substituted with a cycloalkyloxy group.

10 The term "cycloalkylalkoxyalkyl" refers to an alkyl group substituted with a cycloalkylalkoxy group.

The terms "alkylthio" refers to the group alkyl-S-.

15 The term "cycloalkylthio" refers to the group cycloalkyl-S-.

The term "cycloalkylthioalkyl" refers to an alkyl group substituted with a cycloalkylthio group.

20 The term "cycloalkylalkylthioalkyl" refers to an alkyl group substituted with a cycloalkylalkylthio group.

The term "halogen" refers to a fluorine, bromine or chlorine atom.

25 The term "amidino" refers to -C(NR₅)-NR₅R₆ where R₅R₆ are as defined above, all, except hydrogen, are optionally substituted.

The term "carbamoyl" refers to an unsubstituted aminocarbonyl group.

30 The invention's compounds according to formula (I) exhibit an hypoglycemic activity, and are useful in the treatment of pathologies associated with the syndrome of insulin resistance.

Insulin resistance is characterised by a reduction in the action of insulin (cf. "Presse Medicale", (1997), 26(14), 671-677) and is involved in many pathological conditions, such as diabetes and more particularly non-insulin-dependent diabetes (type II diabetes or NIDDM), dyslipidaemia, obesity, arterial hypertension, and also certain cardiac, microvascular and macrovascular complications, for instance atherosclerosis, retinopathy and neuropathy. In this respect, reference will be made, for Example, to *Diabetes*, 37, (1988), 1595-1607; *Journal of Diabetes and its complications*, 12, (1998), 110-119; *Horm. Res.*, 38, (1992), 28-32.

10

The invention also relates to pharmaceutical composition containing as active ingredient at least one compound of formula (I), as defined above, and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with one or several pharmaceutically acceptable carrier, adjuvant, diluent or excipient. A person skilled in the art is aware of a whole variety of such carrier, adjuvant, diluent or excipient compounds suitable to formulate a pharmaceutical composition. The pharmaceutical compositions of the present invention can be administered by a variety of routes including oral, parenteral, intravenous, intramuscular, rectal, permucous or percutaneous.

20

They will thus be presented in the form of injectable solutions or suspensions or multi-dose bottles, in the form of plain or coated tablets, sugar-coated tablets, wafer capsules, gel capsules, pills, sachets, powders, suppositories or rectal capsules, solutions or suspensions, for percutaneous use in a polar solvent, or for permucous use.

25

The excipients that are suitable for such administrations are pharmaceutically acceptable excipients, such as cellulose or microcrystalline cellulose derivatives, alkaline-earth metal carbonates, magnesium phosphate, starches, modified starches, lactose and the like for solid forms.

30

For rectal use, cocoa butter or polyethylene glycol stearates are the preferred excipients.

For parenteral use, water, aqueous solutions, physiological saline and isotonic solutions are the vehicles most appropriately used.

For example, in the case of an oral administration, for example in the form of granules, tablets or coated tablets, pills, capsules, gel capsules, gels, cachets or powders, a suitable posology of the compounds is between about 0.1 mg/kg and about 100 mg/kg, preferably between about 0.5 mg/kg and about 50 mg/kg, more preferably between about 1 mg/kg and about 10 mg/kg and most preferably between about 2 mg/kg and about 5 mg/kg of body weight per day.

If representative body weights of 10 kg and 100 kg are considered, in order to illustrate the daily oral dosage range that can be used and as described above, suitable dosages of the compounds of the formula (I) will be between about 1-10 mg/per day and 1000-10000 mg/per day, preferably between about 5-50 mg/per day and 500-5000 mg/per day, more preferably between 10-100 mg and 100-1000 mg/per day and most preferably between 20-200 mg and 50-500 mg/per day.

It will be understood, however, that the specific dose level for any particular patient will depend on a variety of factors including the activity of the specific compound employed; the age, body weight, general health, sex and diet of the individual being treated; the time and route of administration; the rate of excretion; other drugs which have previously been administered; and the severity of the particular disease undergoing therapy, as is well understood by those skilled in the art.

As noted above, formulations of the present invention suitable for oral administration may be presented as discrete units, such as capsules, cachets or tablets, each containing a predetermined amount of the active ingredient; as a powder or granules; as a solution or a suspension in an aqueous or non-aqueous liquid; or as an oil-in-water liquid emulsion or a water-in-oil liquid emulsion. The active ingredient may also be administered as a bolus, electuary or paste.

In the non-insulin-dependent diabetes, for the man, the hyperglycemia is the results of two main defects: an alteration of the insulin secretion and a reduction in the effectiveness of insulin at level of three sites to knowing the liver, the muscles and adipose tissue.

The present invention also relates to compound of general formula (I) as well as its racemic forms, tautomers, enantiomers, diastereomers, epimers and polymorphs, and mixtures thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof, for the preparation of a medicament for the prevention and/or treatment of pathologies associated with hyperglycaemia; for the preparation of a medicament that induces insulin secretion in response of glucose concentration, preferably for the treatment of diabetes, more preferably for the prevention and/or treatment of type II diabetes and pathologies associated to metabolic disorders, hypercholesteremia, hyperlipidemia, which are increased by hyperinsulinemia and hyperglycemia; for the treatment of diseases chosen from diabetes related microvascular and macrovascular complications, such as arterial hypertension, inflammatory processes, microangiopathy, macroangiopathy, retinopathy and neuropathy; for reducing hyperglycaemia, for the treatment of dyslipidaemia and obesity; or diseases such as cardiovascular diseases, comprising atherosclerosis, myocardial ischemia.

The present invention also relates to the use of at least a compound of the general formula (I), as well as its racemic forms, tautomers, enantiomers, diastereomers, epimers and polymorphs, and mixtures thereof, and the pharmaceutically acceptable salts, and pro-drugs thereof, for the preparation of a medicament for the prevention and/or treatment of pathologies associated with hyperglycaemia, preferably for the treatment of diabetes, more preferably for the prevention and/or treatment of type II diabetes and pathologies associated to metabolic disorders, hypercholesteremia, hyperlipidemia, which are increased by hyperinsulinemia and hyperglycemia; for the treatment of diseases chosen from diabetes related microvascular and macrovascular complications, such as arterial hypertension, inflammatory processes, microangiopathy, macroangiopathy, retinopathy and neuropathy; for reducing hyperglycaemia, for the treatment of dyslipidaemia and obesity;

or diseases such as cardiovascular diseases, comprising atherosclerosis, myocardial ischemia.

5 The present invention also relates to manufacturing process of compounds of formula (I), as defined above, according to the following representative methods shown in Scheme 1 (Preparation of the intermediates); Scheme 2 (Preparation of arylpyrazinone derivatives, Method A) or Scheme 3 (Preparation of arylpyrazinone derivatives, Method B).

10 The following schemes are given for representative purposes, and solely for the purpose of facilitating the representation. Needless to say, depending on the nature of the compounds of the formula (I) to be obtained, the methodologies presented may be adapted by a person skilled in the art by selecting the appropriate starting materials, in which the nature of the
15 substituents R1, R2 and R3 may be modified, especially as a function of the nature and length of the desired chain.

The compounds useful according to the invention may be prepared, unless specifically specified, by the application or adaptation of known methods, by which are meant methods used heretofore or described in the literature,
20 patents or patent applications, the Chemical Abstracts and on the Internet.

Preparation of the intermediates

Scheme 1:

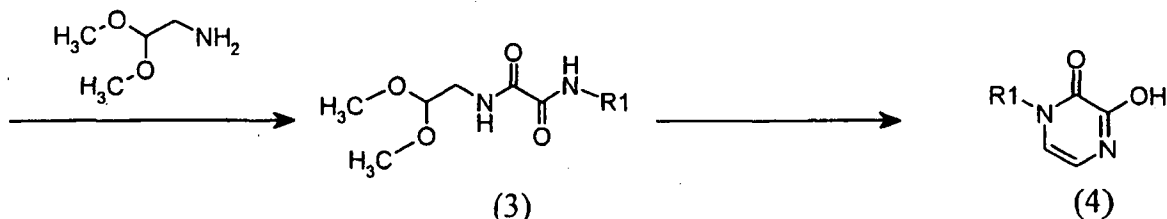
25

30

21



5



10

wherein R¹ is as above defined in formula (I).

15

Compounds (2) are prepared by reacting diethyloxalate (1) with an amine in the presence of a quaternary ammonium salt, such as aliquat 336, in an inert solvent, such as chloroform, toluene or dichloromethane, at a temperature between 20°C and the reflux for 24 to 100h.

20

Intermediates (3), with a side chain containing a protected aldehyde in the form of an acetal, are prepared by reacting compounds of formula (2) with a protected aminoacetaldehyde dialkyl-acetate, such as (2,2-dimethoxyethyl)amine. The reaction is carried out in a solvent, such as an alcohol, for example 2-propanol, at a temperature between 20°C and the reflux, for 1 to 24h.

25

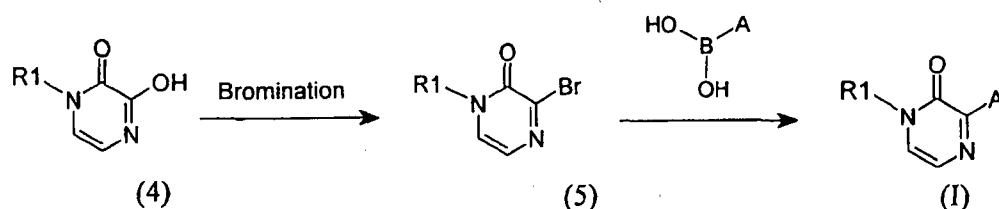
Pyrazinones (4) can be prepared by cyclization of compound (3) under acidic conditions, for example in a solvent, such as acetic acid, and catalytic amount of concentrated hydrochloric acid, at a temperature between 20°C and the reflux for 1 to 24h.

Preparation of arylpyrazinone derivatives.

30

Scheme 2: Method A

22

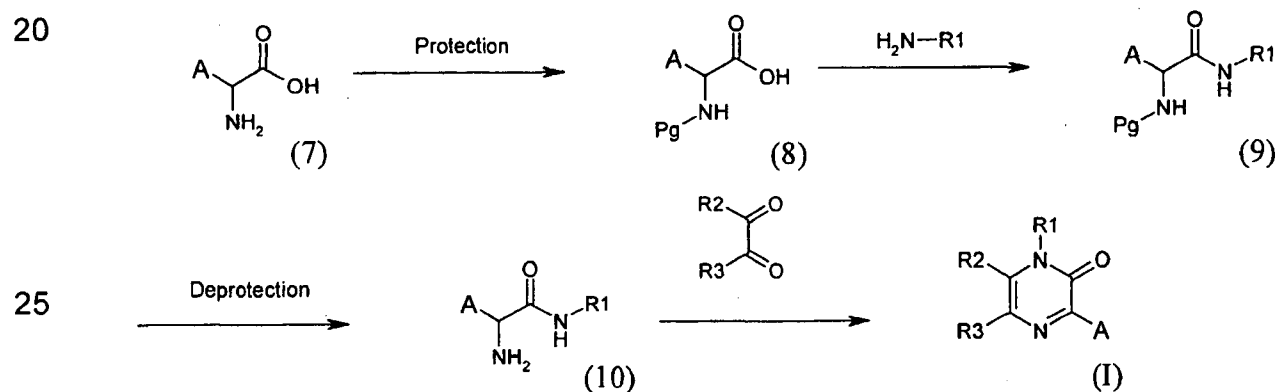


5 wherein R1 and A are as above defined in formula (I).

3-bromo pyrazinones (5) are prepared by bromination of the corresponding 3-hydroxypyrazinones (4), using a brominating agent, such as POBr₃, in an inert solvent, such as 1,2-dichloroethane, at a temperature between 20°C and the reflux, more preferably reflux, for 1 to 24h.

10 Aryl pyrazinones (I) are prepared in reacting the 3-bromopyrazinones (5) with suitable boronic acids or esters (cyclic or not) of boronic acids in the presence of a base, such as sodium carbonate or potassium carbonate, and a catalyst, such as bis(triphenylphosphine) palladium(II)chloride, in an inert solvent, such as dimethylformamide or toluene, at a temperature between 20°C and the reflux, more preferably reflux, for 1 to 24h.

Scheme 3: Method B:



wherein R1, R2, R3 and A are as above defined in formula (I).

30 Amino acid derivative is protected using the methods known.

Pg are known protecting groups used for the protection of amines.

Amino function of amino acid derivatives (7) is protected using the methods known in the art. In these formula Pg is a protecting group of the amine function, such as those described by T. W. Greene, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991), preferably a tert-butoxycarbonyl radical or a benzyloxycarbonyl (Cbz) radical.

For example, aminoacid (7) can be protected using di-tert-butylidicarbonate to give compounds (8) in which Pg is a tert-butoxycarbonyl radical.

Amides (9) are prepared in reacting compounds (8) with selected amines. In order to activate the carboxylic acids, coupling agents, such as 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) or benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidino phosphonium hexafluoro phosphate (PyBOP) can be used.

Carbonyldiimidazole (CDI) or dicyclohexylcarbodiimide (DCC) can also be used as coupling agents.

Amides (9) can also be prepared directly from corresponding carboxylic acids (8) by in situ generation of mixed anhydride. The coupling reaction is usually carried out in the presence of a tertiary amine, such as N-methylmorpholine (NMM), triethylamine (TEA) or diisopropylethylamine (DIPEA), in an organic solvent chosen from those generally used for amide preparation. Preferred solvents for the coupling reaction are ethylacetate (AcOEt), dimethylformamide (DMF), N-methylpyrrolidone (NMP) or tetrahydrofurane (THF). The mixed anhydride prepared, for example, by treating compounds (8) with isobutyl chloroformate in the presence of 4-methylmorpholine on reaction with amines give compound (9). The reaction can be carried out in a solvent, such as tetrahydrofurane, at a temperature between -50°C to 0°C , for 1 to 6h.

Compound (10) is prepared from compound (9) using the methods of deprotection known by those skilled in the art and particularly those described by T. W. Greene, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991). Deprotection of BOC-protected amines can

be achieved by using organic acid, such as trifluoroacetic acid (CF_3COOH), or mineral acid, such as hydrochloric acid (HCl).

5 For example amino function of (9) can be deprotected in using hydrochloric acid in dioxane, at a temperature of 0°C to reflux, preferably at room temperature.

Deprotection reactions can also be carried out by means of catalytic hydrogenation.

10 Compounds (I) are prepared by reacting compounds (10) with 1,2-dicarbonyl derivatives, such as oxaldehyde, or cyclic 1,2-dione derivatives, such as cyclohexane-1,2-dione or cyclopentane-1,2-dione, optionally substituted. Cyclization can be carried out in a solvent, such as methanol, in the presence of a mineral base, such as sodium hydroxide, at a temperature between –
15 50°C to 0°C , for 1 to 10h, preferably between -40°C and -20°C .

The examples that follow illustrate the invention without, however, limiting it. The starting materials used are known products or products prepared according to known procedures. The percentages are expressed on a weight
20 basis, unless otherwise mentioned.

The compounds were characterised especially via the following analytical techniques.

The NMR spectra were acquired using a Bruker Avance DPX 300 MHz NMR spectrometer.

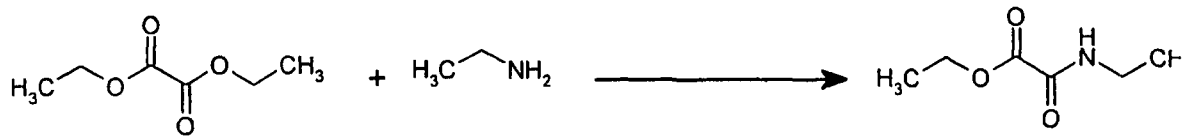
25 The masses were determined by HPLC coupled to an Agilent Series 1100 mass detector. The melting points (m.p.) were measured on a Stuart Scientific block.

Examples:

30

Example 1: ethyl(ethylamino)(oxo)acetate

25

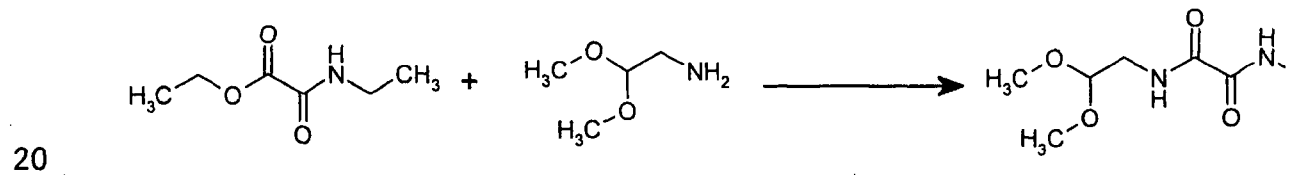


5 To 135,8 ml (1000 mM) of diethyloxalate and 1g of aliquat 336, in 1000 ml of dichloromethane, were added 64 ml (1000 mM) of ethylamine at 70% in water. The reaction mixture was stirred at room temperature for 72h. The reaction mixture was dried over anhydrous sodium sulfate and the solvent was removed under vacuum to give an oil, wich was further purified by silica gel column chromatography, using dichloromethane/dimethylketone (95/5) as eluant, to give 59.9g of ethyl(ethyl amino)(oxo)acetate as an oil.

10 Yield: 41.3%.

15 NMR ¹H (300 MHz / DMSO-d6) δ (ppm): 1.06(t, 3H), 1.28(t, 3H), 3.17(m, 2H), 4.22(q, 2H), 8.92(s, 1H)

Example 2: N-(2,2-dimethoxyethyl)-N'-ethylethanediamide



20 59.9 g (412.6 mM) of ethyl(ethylamino)(oxo)acetate and 45 ml (412.6 mM) of (2,2-dimethoxyethyl)amine, in 480 ml of 2-propanol, were stirred at room temperature for 16 h. A white precipitate was filtered, washed with 2-propanol and dried under vacuum to give 67.8 g of N-(2,2-dimethoxyethyl)-N'-ethylethanediamide.

25 Yield: 80.5%.

30 NMR 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)

Example 3: 1-ethyl-3-hydroxypyrazine-2(1H)-one

26



5 67.5 g (330 mM) of N-(2,2-dimethoxyethyl)-N'-ethylethanediamide and 2 ml of concentrated hydrochloric acid, in 390 ml of acetic acid, were refluxed under stirring for 1 h. The solvent was removed under vacuum to give an oil, which was further purified by silica gel column chromatography, using dichloromethane/methanol (95/5) as eluant to give 37 g of 1-ethyl-3-hydroxypyrazine-2(1H)-one as an oil.

10 Yield: 79.5%.

NMR ¹H (300 MHz / DMSO-d₆) δ (ppm): 1.20(t, 3H), 3.73(q, 2H), 6.34(d, 1H), 6.56(d, 1H), 11.22(s, 1H)

15

Method A:

Example 4: 3-bromo-1-ethylpyrazin-2(1H)-one



20

10.5 g (75 mM) of 1-ethyl-3-hydroxypyrazine-2(1H)-one and 23.1 g (80.5 mM) of phosphorous oxybromide in 75 ml of dichloroethane were refluxed under stirring for 2h. The reaction mixture was then neutralized to pH 7-8 with a saturated aqueous solution of sodium carbonate, while maintaining the temperature at 10°C. The reaction mixture was then stirred at room temperature for 1h. Water was added and the organic phase was extracted with dichloromethane. The combined organic layer was washed with water, dried on anhydrous sodium sulfate and the solvent was removed under vacuum. The compound was further purified by silica gel column chromatography using dichloromethane as eluant to give 6.1 g of 3-bromo-1-ethylpyrazin-2(1H)-one as a solid.

25

30

Yield: 40.2 %.

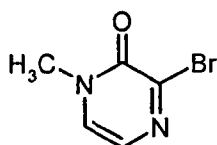
NMR ^1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 1.18(t, 3H), 3.87(q, 2H), 7.13(d, 1H), 7.75(d, 1H)

5

The following compounds were obtained using the same procedure as in Example 4:

Example 4-2: 3-bromo-1-methylpyrazin-2(1H)-one

10

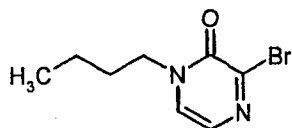


15

NMR ^1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 3.51(s, 3H), 7.18(d, 1H), 7.80(d, 1H)

Example 4-3: 3-bromo-1-butylpyrazin-2(1H)-one

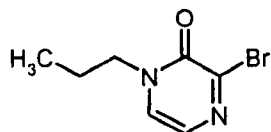
20



NMR ^1H (300 MHz / DMSO- d_6) 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)

25

Example 4-4: 3-bromo-1-propylpyrazin-2(1H)-one

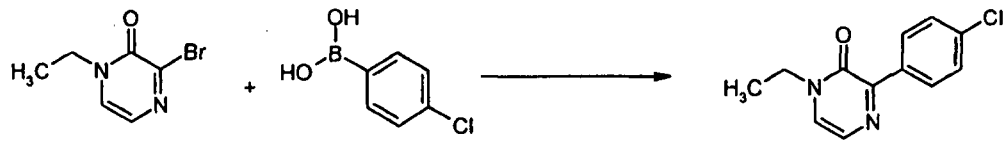


30

$\text{C}_7\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}$ = 217.06 Mass 218.0 (M+1)

Example 5: 3-(4-chlorophenyl)-1-ethylpyrazin-2(1H)-one

28



5 To 200 mg (0.98 mM) of 3-bromo-1-ethylpyrazin-2(1*H*)-one and 57 mg (0.05 mM) of palladium tetrakis triphenylphosphine in 4 ml of toluene were added, under nitrogen, 231.0 mg (1.48 mM) of 4-chlorophenylboronic acid and 2.9 ml of 2M sodium carbonate aqueous solution The mixture was stirred for 3h at reflux under nitrogen atmosphere, and then at room temperature

10 overnight. Water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was separated, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated. The compound was purified through a silica plug, eluting with dichloromethane, which afforded 110 mg of 3-(4-chlorophenyl)-1-ethylpyrazin-2(1*H*)-one as a solid.

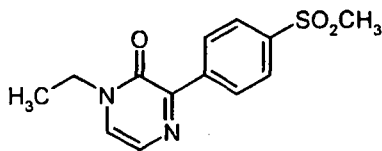
15 Yield: 56%.

NMR ¹H (300 MHz / DMSO-d₆) δ (ppm): 1.31(t, 3H), 4.03(q, 2H), 7.50(m, 3H), 7.81(d, 1H), 8.30(m, 2H)

C₁₂H₁₁ClN₂O = 234.68 Mass 235.0 (M+1)

20

Example 5-2: 1-ethyl-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]pyrazin-2(1*H*)-one



25

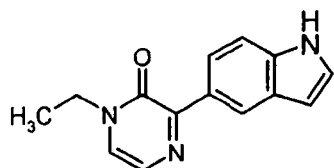
NMR ¹H (300 MHz / DMSO-d₆) δ (ppm): 1.31(t, 3H), 3.01(s, 3H), 4.03(q, 2H), 6.52(d, 1H), 7.94(d, 2H), 8.06(d, 2H), 8.38(d, 1H)

m.p.: 108-110°C

30

Example 5-3: 1-ethyl-3-(1*H*-indol-5-yl)pyrazin-2(1*H*)-one

44

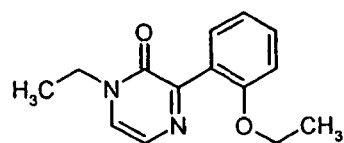


5

$C_{14}H_{13}N_3O = 239.27$ Mass 240.1 (M+1)

Example 5-4: 3-(2-ethoxyphenyl)-1-ethylpyrazin-2(1H)-one

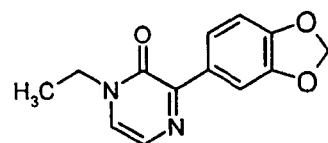
10



$C_{14}H_{16}N_2O_2 = 244.29$ Mass 245.1 (M+1)

15

Example 5-5: 3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-ethylpyrazin-2(1H)-one

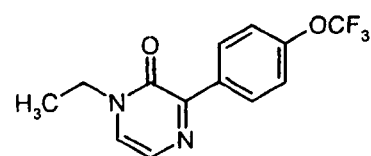


20

$C_{13}H_{12}N_2O_3 = 244.25$ Mass 245.1 (M+1)

Example 5-6: 1-ethyl-3-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrazin-2(1H)-one

25

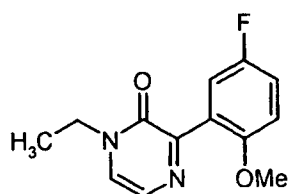


$C_{13}H_{11}F_3N_2O_2 = 284.23$ Mass 285.1 (M+1)

Example 5-7: 1-ethyl-3-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)pyrazin-2(1H)-one

30

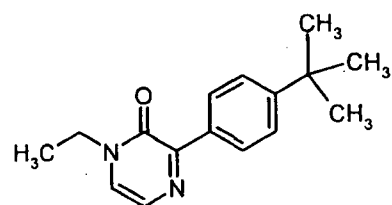
45



5

$C_{13}H_{13}FN_2O_2 = 248.25$ Mass 249.1 (M+1)

Example 5-8: 3-(4-tert-butylphenyl)-1-ethylpyrazin-2(1H)-one

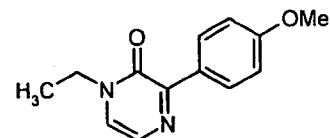


10

$C_{16}H_{20}N_2O = 256.34$ Mass 257.1 (M+1)

15

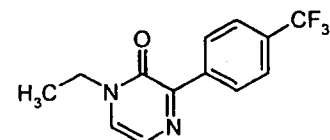
Example 5-9: 1-ethyl-3-(4-methoxyphenyl)pyrazin-2(1H)-one



20

$C_{13}H_{14}N_2O_2 = 230.26$ Mass 231.1 (M+1)

Example 5-10: 1-ethyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazin-2(1H)-one

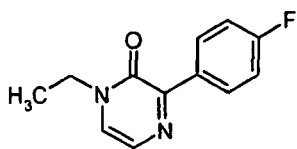


25

$C_{13}H_{11}F_3N_2O = 268.23$ Mass 269.0 (M+1)

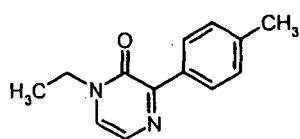
30

Example 5-11: 1-ethyl-3-(4-fluorophenyl)pyrazin-2(1H)-one



5 $C_{12}H_{11}FN_2O = 218.23$ Mass 219.0 (M+1)

Example 5-12: 1-ethyl-3-(4-methylphenyl)pyrazin-2(1H)-one

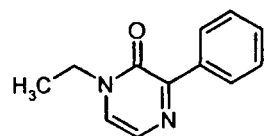


10

$C_{13}H_{14}N_2O = 214.26$ Mass 215.1 (M+1)

Example 5-13: 1-ethyl-3-phenylpyrazin-2(1H)-one

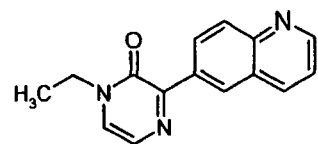
15



$C_{12}H_{12}N_2O = 200.24$ Mass 201.1 (M+1)

20

Example 5-14: 1-ethyl-3-quinolin-6-ylpyrazin-2(1H)-one

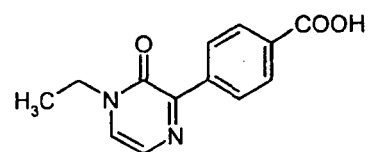


25

$C_{15}H_{13}N_3O = 251.28$ Mass 252.1 (M+1)

Example 5-15: 4-(4-ethyl-3-oxo-3,4-dihydropyrazin-2-yl)benzoic acid

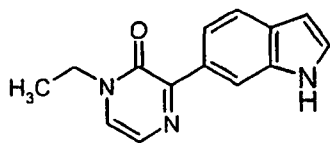
30



47

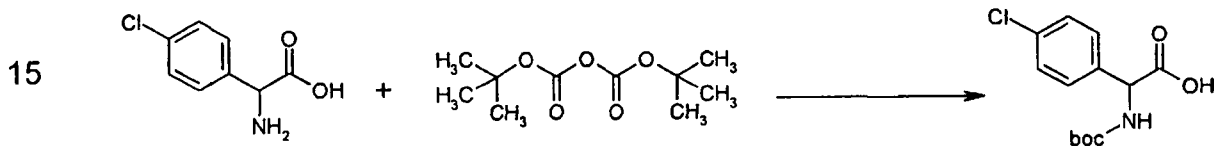
NMR ¹H (300 MHz / CDCl₃) δ (ppm): 1.38(t, 3H), 3.99(q, 2H), 7.18(d, 1H), 7.47(d, 1H), 8.10(m, 2H), 8.39(m, 2H)
m.p.: 170°C

5 **Example 5-16: 1-ethyl-3-(1H-indol-6-yl)pyrazin-2(1H)-one**



10 C₁₄H₁₃N₃O = 239.27 Mass 240.1 (M+1)
m.p.: 170°C

Example 6: [(tert-butoxycarbonyl)amino](4-chlorophenyl)acetic acid



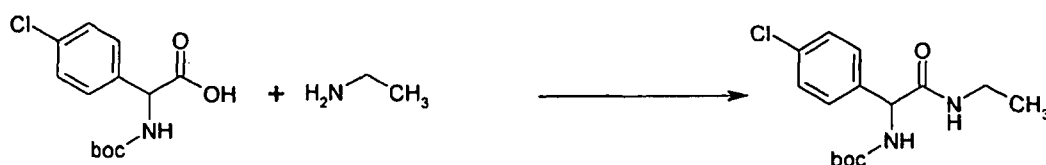
20 To 25g (134.6 mM) of amino(4-chlorophenyl)acetic in 270ml of a 1N aqueous solution of sodium hydroxide were added 34 g (156 mM) of di-tert-butyl dicarbonate. The mixture was stirred at room temperature for 16h. The reaction mixture was extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layer was washed with water and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was removed under vacuum to give 34.3 g of [(tert-butoxycarbonyl)amino](4-chlorophenyl)acetic acid as a yellow oily compound.
25 Yield: 89.2%.

NMR ¹H (300 MHz / DMSO-d₆) δ (ppm): 1.40(s, 9H), 5.14(d, 1H), 7.42(m, 4H), 7.62(d, 1H)

30

Example 7: tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-2-(ethylamino)-2-oxoethylcarbamate

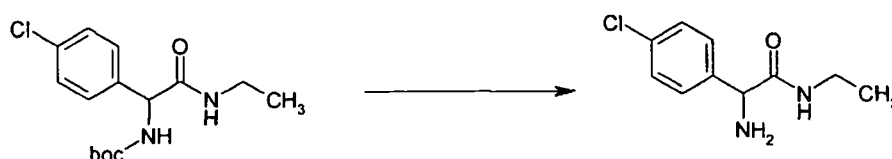
33



5 To 1.1g (3.85 mM) of [(tert-butoxycarbonyl)amino](4-chlorophenyl)acetic acid
 in 10 ml of tetrahydrofuran were added, under stirring at -25°C , 0.5 ml (4.6
 mM) of 4-methyl morpholine and 0.52 ml (4.0 mM) of isobutyl chloroformate.
 After 10 mn were then added, at -25°C under stirring, 1.9 ml (3.85 mM) of
 10 ethylamine 2M in tetrahydrofuran. The reaction mixture was stirred at -25°C
 for 1h, and at room temperature for 16h. The reaction mixture was filtered
 and the filtrate was concentrated under vacuum to give an oil, which was
 further purified by silica gel column chromatography, using
 dichloromethane/cyclohexane (75/25) as eluant, to give 520 mg of tert-butyl
 1-(4-chlorophenyl)-2-(ethylamino)-2-oxoethylcarbamate as a white solid.
 15 Yield: 43%.

NMR ^1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 0.99(t, 3H), 1.39(s, 9H), 3.08(m,
 2H), 5.14(d, 1H), 7.35(d, 1H), 7.42(s, 4H), 8.19(t, 1H)

20 **Example 8: 2-amino-2-(4-chlorophenyl)-N-ethylacetamide**



25 A solution of 516 mg (1.65 mM) of tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-2-
 (ethylamino)-2-oxoethylcarbamate in 2 ml of 4N hydrochloric acid-dioxane
 solution were stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was
 neutralized with an aqueous solution of sodium hydrogenocarbonate and was
 30 extracted twice with ethyle acetate. The combined organic layer was washed
 with water and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was

removed under vacuum to give 350 mg of 2-amino-2-(4-chlorophenyl)-N-ethylacetamide as an oil.

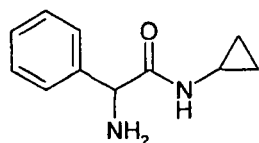
Yield: 99.8%.

5 NMR ^1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 1.01(t, 3H), 2.27,(s, 2H), 3.08(m, 2H), 4.32(s, 1H), 4.32(s, 1H), 7.39(m, 4H), 8.09(m, 1H)

The following compounds were obtained using the same procedure as in Example 8

10

Example 8-2: 2-amino-N-cyclopropyl-2-phenylacetamide, hydrochloride

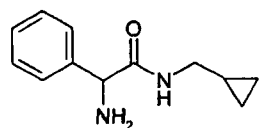


15

NMR ^1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 0.24(m, 4H), 2.46(m, 1H), 4.72(s, 1H), 7.22(m, 3H), 7.39(m, 2H), 8.62(s, 3H), 8.85(d, 1H)

20

Example 8-3: 2-amino-N-(cyclopropylmethyl)-2-phenylacetamide, hydrochloride

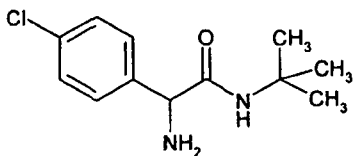


25

NMR ^1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 0.10(m, 2H), 0.35(m, 2H), 0.83(m, 1H), 2.95(m, 2H), 4.99(s, 1H), 7.39(m, 3H), 7.49(m, 2H), 8.72(m, 4H)

30

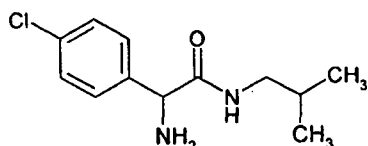
Example 8-4: 2-amino-N-(tert-butyl)-2-(4-chlorophenyl)acetamide, hydrochloride



50

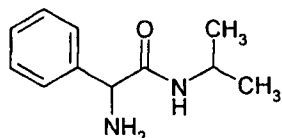
NMR ^1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 1.24(s, 9H), 4.97(s, 1H), 7.56(s, 4H), 8.40(s, 1H), 8.72(s, 3H)

Example 8-5: 2-amino-2-(4-chlorophenyl)-N-isobutylacetamide, hydrochloride



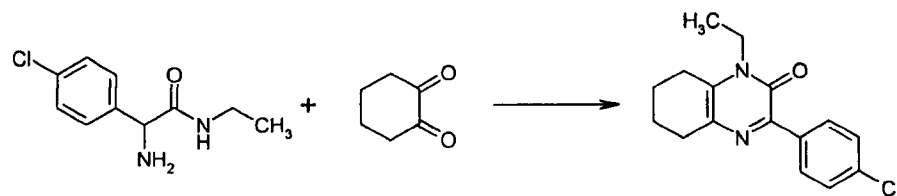
NMR ^1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 0.75(dd, 6H), 1.68(m, 1H), 2.94(m, 2H), 3.59(s, 1H), 7.57(s, 4H), 8.60(m, 1H), 8.70(s, 3H)

Example 8-6: 2-amino-N-isopropyl-2-phenylacetamide, hydrochloride



NMR ^1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 0.96(d, 3H), 1.13(d, 3H), 3.85(m, 1H), 4.95(m, 1H), 7.42(m, 3H), 7.57(m, 2H), 8.82(m, 4H)

Example 9: 3-(4-chlorophenyl)-1-ethyl-5,6,7,8-tetrahydroquinoxalin-2(1H)-one



To 330 mg (1.55 mM) of 2-amino-2-(4-chlorophenyl)-N-ethylacetamide in 3.5 ml of methanol at -35°C were added 174.1 mg (1.55 mM) of cyclohexane-1,2-dione and 310 μl of a 10N aqueous solution of sodium hydroxide. After stirring at -35°C for one hour, the reaction mixture was then stirred at 5°C for

3 h and at room temperature for 16h. After addition of water, the reaction mixture was acidified with hydrochloric acid and extracted twice with dichloromethane. The combined organic layer was separated, washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was then removed under vacuum to give a brown solid, which was further purified by silica gel column chromatography, using dichloromethane/cyclohexane (75/25) as eluant, to give 192 mg of 3-(4-chlorophenyl)-1-ethyl-5,6,7,8-tetrahydroquinoxalin-2(1H)-one as a yellow solid. Yield: 42.8%.

NMR ^1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 1.24(t, 3H), 1.78(m, 4H), 2.70(t, 2H), 2.83(t, 2H), 4.08(q, 2H), 7.48(d, 2H), 8.37(d, 2H)

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O} = 288.77$ Mass 289.1 (M+1)

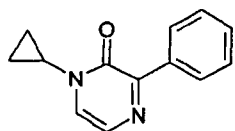
m.p.: 110-113°C

15

The following compounds were obtained using the same procedure as in Example 9:

Example 9-2: 1-cyclopropyl-3-phenylpyrazin-2(1H)-one

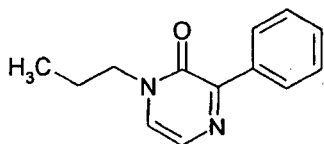
20



$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O} = 212.25$ Mass 213.1 (M+1)

25

Example 9-3: 3-phenyl-1-propylpyrazin-2(1H)-one

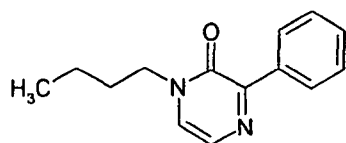


30

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O} = 214.26$ Mass 215.1 (M+1)

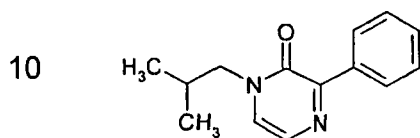
Example 9-4: 1-butyl-3-phenylpyrazin-2(1H)-one

37



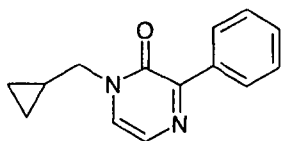
5 NMR ^1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 0.86(t, 3H), 1.42(m, 2H), 1.82(m, 2H), 4.97(m, 2H), 7.49(m, 3H), 7.60(d, 1H), 7.79(d, 1H), 8.31(m, 2H)

Example 9-5: 1-isobutyl-3-phenylpyrazin-2(1H)-one



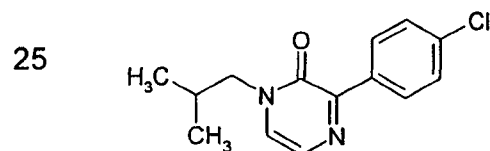
$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} = 228.29$ Mass 229.1 (M+1)

15 **Example 9-6: 1-(cyclopropylmethyl)-3-phenylpyrazin-2(1H)-one**



20 NMR ^1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 0.21(m, 2H), 0.30(m, 2H), 1.04(m, 1H), 3.62(d, 2H), 7.21(m, 3H), 7.28(d, 1H), 7.58(d, 1H), 8.05(m, 2H)

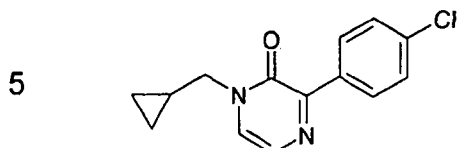
Example 9-7: 3-(4-chlorophenyl)-1-isobutylpyrazin-2(1H)-one



$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O} = 262.73$ Mass 263.1 (M+1)

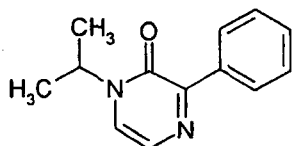
30

Example 9-8: 3-(4-chlorophenyl)-1-(cyclopropylmethyl)pyrazin-2(1H)-one



$C_{14}H_{13}Cl N_2O = 260.72$ Mass 261.1 (M+1)

10 **Example 9-9: 1-isopropyl-3-phenylpyrazin-2(1H)-one**



15 NMR ^1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 1.43(d, 6H), 5.15(m, 1H), 7.49(m, 3H), 7.59(d, 1H), 7.84(d, 1H), 8.30(m, 2H)

BIOLOGICAL ASSAYS

20 The INS-1 cells were selected to evaluate our compounds for their superior response to glucose and other physiological and pharmacological insulin secretagogues.

Culture of pancreatic INS-1 cells

25 INS-1 cells were cultured in complete medium, RPMI1640 containing 1mM sodium pyruvate, 50 μ M 2-mercaptoethanol, 2mM glutamine, 10mM HEPES, 100IU/mL penicillin, and 100 μ g/mL streptomycin (CM), supplemented with 10mM glucose, and 10% (vol/vol) heat-inactivated fetal calf serum (FCS), as

30 described by Asfari et al. (Endocrinology 130: 167-178, 1992).

Insulin secretion assay

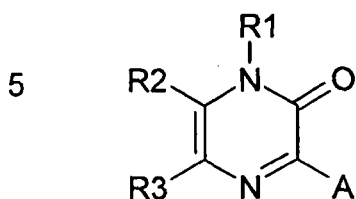
INS-1 cells were plated and cultured in 48-well plates. After 2 days of culture, the medium was removed and cells were cultured for 24h with a medium change to 5mM glucose, 1% FCS. The cells were then washed with Krebs-Ringer Bicarbonate HEPES buffer (KRBH; 135mM NaCl; 3.6mM KCl; 5mM NaHCO₃; 0.5mM NaH₂PO₄; 0.5mM MgCl₂; 1.5mM CaCl₂ and 10mM HEPES; pH 7.4) 0,1% BSA containing 2.8 mM glucose and preincubated for 30min at 37°C in the same buffer. The cells were then washed twice and incubated for 1h in KRBH 0.1% BSA containing 4.2mM glucose and different concentrations of the tested molecule. Insulin concentration in the collected supernatants was measured with ELISA using rat insulin antibody (Insulin Rat Elit PLUS, cat. ref 10-1145-01). Insulin secretion results are expressed in % of control (glucose 4.2mM).

Insulin secretion in INS-1 cells (glucose at 4.2 mM)

<i>Example</i>	<i>% of ctrl at 10µM of cpd</i>	<i>% of ctrl at 50µM of cpd</i>
9	343	371
9-3	145	182
9-7	140	338
9-8	172	333
5-5	158	204

Claims

1. A compound of the general formula (I)



(I)

wherein:

- 10 **R1** is selected from Z;

R2 is selected from hydrogen, alkyl, cycloalkyl;

R3 is selected from hydrogen, halogen, alkyl, cycloalkyl;

A is selected from aryl, heteroaryl, arylalkyl,

- 15 wherein alkyl, aryl and heteroaryl groups can be optionally substituted by one or more substituents selected from Y;

Z is:

- alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxyalkyl, aryl, arylalkyl, aryloxyalkyl, arylalkoxyalkyl, arylthioalkyl, arylalkylthioalkyl, heteroarylalkyl, heteroaryloxyalkyl, heteroarylalkoxyalkyl, heteroarylthioalkyl, heteroarylalkylthioalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, heterocycloalkyloxyalkyl, heterocycloalkylalkoxyalkyl, heterocycloalkylthioalkyl, heterocycloalkylalkylthioalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkyloxyalkyl, cycloalkylalkoxyalkyl, cycloalkylthioalkyl, cycloalkylalkylthioalkyl,
- 20
- 25
- each of these groups can be optionally substituted by one or more substituents selected from Y;

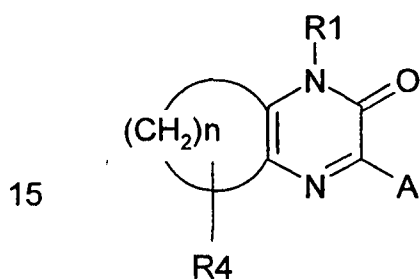
Y is:

- 30 hydroxy, thio, halogen, cyano, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, carboxy, carboxymethyl, carboxyethyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, aryl, aryl sulfonylalkyl, aryloxy, arylalkoxy, amino, NR5R6, azido, nitro, guanidino, amidino,

phosphono, oxo, carbamoyl, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, alkylthio, SF₅, two Y groups can form a methylenedioxy;

- R5** and **R6** are independently selected from hydrogen, alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, wherein alkyl, aryl and heteroaryl groups can be optionally substituted by one or more substituents selected from Y, **R5** and **R6** together can constitute a heterocycle;

- R2** and **R3** can constitute a cycle which corresponds to the general formula (II)



(II)

wherein:

- R1** and **A** are defined as above;

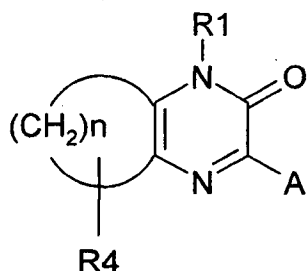
$n = 3, 4, 5$;

- R4** represents one or more substituents selected from hydrogen, alkyl, alkoxy, cycloalkyl, aryl, wherein alkyl, cycloalkyl and aryl groups can be optionally substituted by one or more substituents, selected from hydroxy, halogen, alkyl, alkoxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, alkylsulfonyl, NR₇R₈;

- R7** and **R8** are independently selected from hydrogen, alkyl, cycloalkyl;

- as well as its racemic forms, tautomers, enantiomers, diastereomers, epimers and polymorphs, and mixtures thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. A compound according to claim 1, wherein:
R1 is selected from alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, alkoxyalkyl, each of these groups can be optionally substituted by one or more substituents selected from Y;
R2 is selected from hydrogen, alkyl, cycloalkyl;
R3 is selected from hydrogen, halogen, alkyl, cycloalkyl;
A is selected from aryl, heteroaryl,
 wherein aryl and heteroaryl groups can be optionally substituted by one or more substituents selected from Y;
Y is:
 hydroxy, thio, halogen, cyano, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, carboxy, carboxymethyl, carboxyethyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, aryl, aryl sulfonylalkyl, aryloxy, arylalkoxy, amino, NR₅R₆, azido, nitro, guanidino, amidino, phosphono, oxo, carbamoyl, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, alkylthio, SF₅, two Y groups can form a methylenedioxy;
R5 and **R6** are independently selected from hydrogen, alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl;
 wherein alkyl, aryl and heteroaryl groups can be optionally substituted by one or more substituents selected from Y;
R5 and **R6** together can constitute a heterocycle;
R2 and **R3** can constitute a cycle which corresponds to the general formula (II),



(II)

wherein:

R1 and **A** are defined as above;

n = 3, 4, 5;

5 **R4** represents one or more substituents selected from hydrogen, alkyl, alkoxy, cycloalkyl, aryl;

wherein alkyl, cycloalkyl and aryl groups can be optionally substituted by one or more substituents, selected from hydroxy, halogen, alkyl, alkoxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, alkylsulfonyl;

10

as well as its racemic forms, tautomers, enantiomers, diastereomers, epimers and polymorphs, and mixtures thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

15

3. A compound according to claims 1 or 2, wherein:

R1 is selected from alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, alkoxyalkyl;

each of these groups can be optionally substituted by one or more substituents selected from halogen, hydroxy;

R2 is selected from hydrogen, alkyl, cycloalkyl;

20

R3 is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, halogen;

A is selected from aryl, heteroaryl;

wherein aryl and heteroaryl groups can be optionally substituted by one or more substituents selected from Y;

25

Y is:

hydroxy, thio, halogen, cyano, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, carboxy, carboxymethyl, carboxyethyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, aryl, aryl sulfonylalkyl, aryloxy, arylalkoxy, amino, NR⁵R⁶, azido, nitro, guanidino, amidino,

30

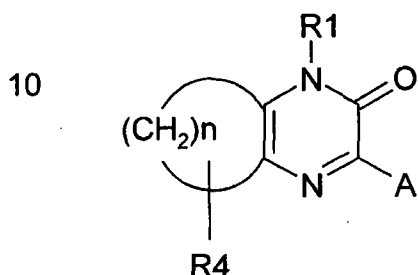
phosphono, oxo, carbamoyl, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, alkylthio, SF₅, two Y groups can form a methylenedioxy

R5 and **R6** are independently selected from hydrogen, alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl;

wherein alkyl, aryl and heteroaryl groups can be optionally substituted by one or more substituents selected from **Y**;

5 **R5** and **R6** together can constitute an heterocycle;

R2 and **R3** can constitute a cycle which corresponds to the general formula (II),



15 (II)

wherein:

R1 and **A** are defined as above;

n = 3, 4, 5;

20 **R4** represents one or more substituents selected from hydrogen, alkyl, alkoxy, cycloalkyl, aryl;

wherein alkyl, cycloalkyl and aryl groups can be optionally substituted by one or more substituents, selected from hydroxy, halogen, alkyl, alkoxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, alkylsulfonyl;

25 as well as its racemic forms, tautomers, enantiomers, diastereomers, epimers and polymorphs, and mixtures thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

30 4. A compound according to claim 3, wherein **R1** is: ethyl, propyl, isopropyl, butyl; sec-butyl, tert-butyl, cyclopropyl, cyclopropylmethyl.

5. A compound according to claim 3, wherein **R2** and **R3** are selected independently from hydrogen, alkyl or constitute a cycle, which corresponds to tetrahydroquinoxalin-2(1*H*)-one.
- 5 6. A compound according to claim 3, wherein **R2** and **R3** are hydrogen, or constitute a cycle, which corresponds to tetrahydroquinoxalin-2(1*H*)-one.
7. A compound according to claim 3, wherein **A** is: phenyl, indolyl, quinolinyl; each of these groups can be optionally substituted by one or more groups selected from **Y**, as defined in claim 1.
- 10 8. A compound according to claim 3, wherein **Y** is: halogen, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, carboxy, alkyl, alkoxy, alkylsulfonyl, two **Y** groups can form a methylenedioxy.
- 15 9. A compound according to any of the preceding claims, selected from the following compounds:
- 1-cyclopropyl-3-phenylpyrazin-2(1*H*)-one;
- 1-(cyclopropylmethyl)-3-phenylpyrazin-2(1*H*)-one;
- 20 1-ethyl-3-(4-fluorophenyl)pyrazin-2(1*H*)-one;
- 1-ethyl-3-(4-methoxyphenyl)pyrazin-2(1*H*)-one;
- 1-ethyl-3-(4-methylphenyl)pyrazin-2(1*H*)-one;
- 1-ethyl-3-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)pyrazin-2(1*H*)-one;
- 1-ethyl-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]pyrazin-2(1*H*)-one;
- 25 1-ethyl-3-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrazin-2(1*H*)-one;
- 1-ethyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazin-2(1*H*)-one;
- 1-ethyl-3-phenylpyrazin-2(1*H*)-one;
- 1-ethyl-3-(1*H*-indol-5-yl)pyrazin-2(1*H*)-one;
- 1-ethyl-3-(1*H*-indol-6-yl)pyrazin-2(1*H*)-one;
- 30 1-ethyl-3-quinolin-6-ylpyrazin-2(1*H*)-one;
- 1-isopropyl-3-phenylpyrazin-2(1*H*)-one;
- 1-butyl-3-phenylpyrazin-2(1*H*)-one;

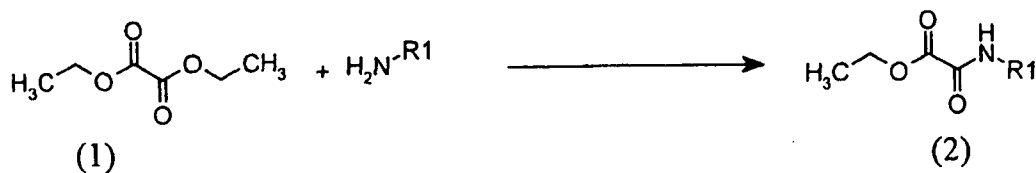
61

- 1-isobutyl-3-phenylpyrazin-2(1H)-one;
3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-ethylpyrazin-2(1H)-one;
3-(2-ethoxyphenyl)-1-ethylpyrazin-2(1H)-one;
3-(4-chlorophenyl)-1-(cyclopropylmethyl)pyrazin-2(1H)-one;
5 3-(4-chlorophenyl)-1-ethyl-5,6,7,8-tetrahydroquinoxalin-2(1H)-one;
3-(4-chlorophenyl)-1-ethylpyrazin-2(1H)-one;
3-(4-chlorophenyl)-1-isobutylpyrazin-2(1H)-one;
3-(4-tert-butylphenyl)-1-ethylpyrazin-2(1H)-one;
3-phenyl-1-propylpyrazin-2(1H)-one;
10 4-(4-ethyl-3-oxo-3,4-dihydropyrazin-2-yl)benzoic acid;
as well as its racemic forms, tautomers, enantiomers, diastereomers,
epimers and polymorphs, and mixtures thereof, and the pharmaceutically
acceptable salts thereof.

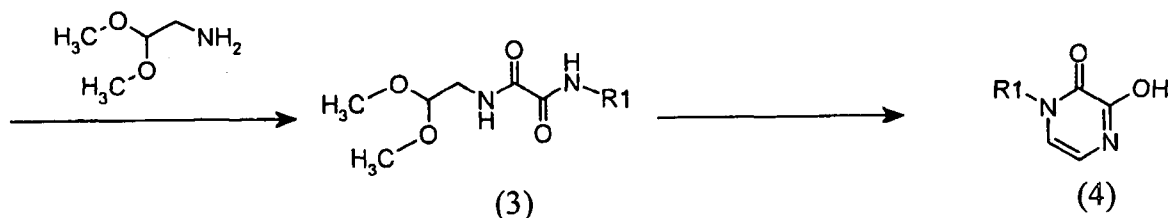
- 15 10. A compound according to claim 9, selected from the following
compounds:
3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-ethylpyrazin-2(1H)-one;
3-(4-chlorophenyl)-1-(cyclopropylmethyl)pyrazin-2(1H)-one;
3-(4-chlorophenyl)-1-ethyl-5,6,7,8-tetrahydroquinoxalin-2(1H)-one;
20 3-(4-chlorophenyl)-1-isobutylpyrazin-2(1H)-one;
3-phenyl-1-propylpyrazin-2(1H)-one;
as well as its racemic forms, tautomers, enantiomers, diastereomers,
epimers and polymorphs, and mixtures thereof, and the pharmaceutically
acceptable salts thereof.

- 25 11. Process for the preparation of the compounds of general formula (I)
according to any one of the preceding claims, the process comprising:
a) reacting a compound of formula (1)

47



5



10

with an amine R1-NH₂, wherein R1 is as defined in claim 1, in the presence of a quaternary ammonium salt, such as aliquat 336, in an inert solvent, to give a compound of formula (2);

15

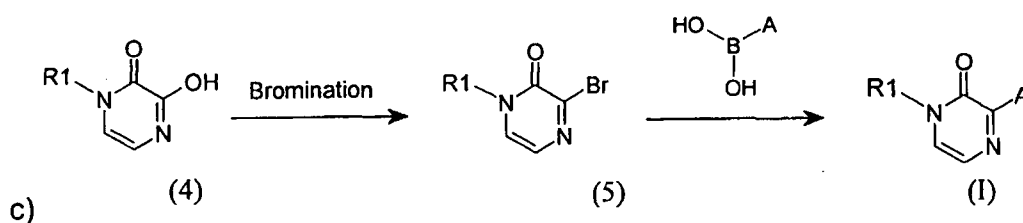
reacting a compound of formula (2) with a protected aminoacetaldehyde dialkylacetate, such as (2,2-dimethoxyethyl)amine, in an alcohol such as 2-propanol, to give a compound of formula (3);

cyclizing a compound of formula (3) under acidic conditions, in a solvent, such as acetic acid, and catalytic amount of concentrated hydrochloric acid, to give a compound of formula (4);

20

b) brominating the compound of formula (4), wherein R1 is as defined in claim 1, using a brominating agent, such as POBr₃, in an inert solvent to give a compound of formula (5);

25

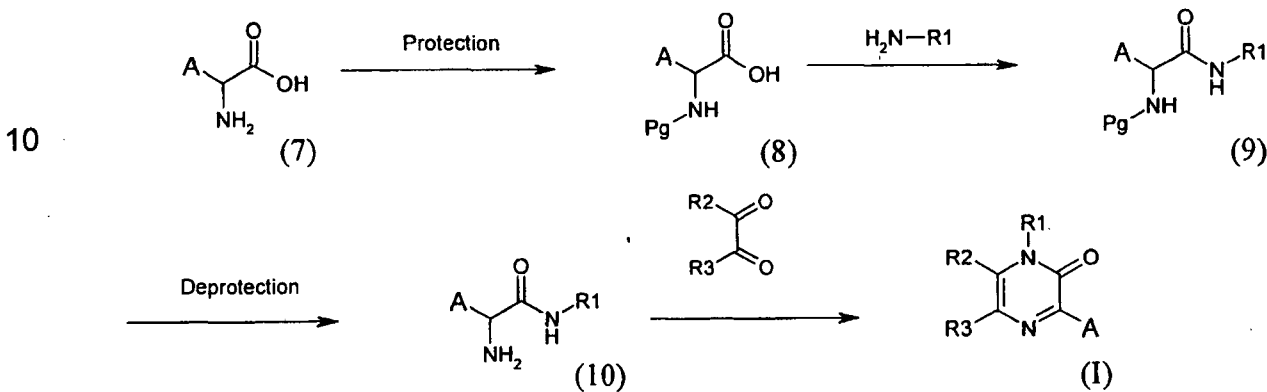


30

reacting a compound of formula (5) with boronic acids or esters of boronic acids, wherein A is as defined in claim 1, in the presence of a base, such as sodium carbonate or potassium carbonate, and a catalyst, such as bis(triphenylphosphine) palladium(II)chloride, in an inert solvent, to give compounds of formula (I) as well as its racemic forms, tautomers,

enantiomers, diastereomers, epimers and polymorphs, and mixtures thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

12. Process for the preparation of the compounds of general formula (I) according to any one of the preceding claims, the process comprising:
 5 protecting the amino function of amino acid derivatives of formula (7),
 wherein A is as defined in claim 1,



with a protecting group of the amine function, Pg, preferably a tert-butoxycarbonyl group or a benzyloxycarbonyl group, to give a compound of formula (8);
 reacting a compound of formula (8) with an amine R1-NH₂, wherein R1 is as
 20 defined in claim 1, in the presence of coupling agents, such as 1-hydroxybenzotriazole, benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidino phosphonium hexafluoro phosphate, carbonyldiimidazole or dicyclohexylcarbodiimide, or by in situ generation of mixed anhydride, by reaction e.g. with isobutyl chloroformate, in the presence of a tertiary amine, such as N-methylmorpholine, triethylamine or diisopropylethylamine, in an organic
 25 solvent, to give an amide of formula (9);
 deprotecting the amino function of compounds of formula (9), by using organic acid, such as trifluoroacetic acid, or mineral acid, such as hydrochloric acid, or by catalytic hydrogenation, in a solvent, to give a
 30 compound of formula (10);
 cyclizing a compound of formula (10) with 1,2-dicarbonyl derivatives, such as oxaldehyde, or cyclic 1,2-dione derivatives, such as cyclohexane-1,2-

64

dione or cyclopentane-1,2-dione, optionally substituted, wherein R2 and R3 are as defined in claim 1, in a solvent, in the presence of a mineral base, such as sodium hydroxide, to give compounds of formula (I) as well as its racemic forms, tautomers, enantiomers, diastereomers, epimers and
5 polymorphs, and mixtures thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

13. A pharmaceutical composition containing at least a compound of general formula (I), and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
10 according to claims 1 to 10 and a pharmaceutically acceptable excipient.

14. A compound of general formula (I), wherein R1, R2, R3 and A are as defined in claim 1, as well as its racemic forms, tautomers, enantiomers, diastereomers, epimers and polymorphs, and mixtures thereof, and the
15 pharmaceutically acceptable salts thereof, for the preparation of a medicament for the prevention and/or treatment of pathologies associated with hyperglycaemia.

15. A compound according to claim 14, for the preparation of a medicament
20 that induces insulin secretion in response of glucose concentration.

16. A compound according to claims 14 or 15, for the preparation of a medicament suitable for the treatment of diabetes.

17. A compound according to claim 16, for the preparation of a medicament
25 suitable for the treatment of type II diabetes.

18. A compound according to claims 14 or 15, for the preparation of a medicament suitable for the treatment of diseases chosen from dyslipidaemia
30 and obesity.

65

19. A compound according to claims 14 to 17, for the preparation of a medicament suitable for the treatment of diseases chosen from diabetes related microvascular and macrovascular complications.
- 5 20. A compound according to claim 19, for which the said complications include arterial hypertension, atherosclerosis, inflammatory processes, microangiopathy, macroangiopathy, retinopathy and neuropathy.
- 10 21. A compound according to claim 14, for the preparation of a medicament suitable for reducing hyperglycaemia.
- 15 22. Use of a compound of general formula (I) according to any one of claims 1 to 10, wherein **R1**, **R2**, **R3** and **A** are as defined in claim 1, as well as its racemic forms, tautomers, enantiomers, diastereomers, epimers and polymorphs, and mixtures thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof, for the preparation of a medicament, for the prevention and/or treatment of pathologies associated with hyperglycaemia

20

25

30

Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
6 4 2 7 1 D a r m s t a d t

5 DERIVADOS DE ARILPIRAZINONA COMO ESTIMULANTES DE LA
SECRECIÓN DE INSULINA, MÉTODOS PARA OBTENERLOS Y SU USO PARA
EL TRATAMIENTO DE DIABETES

Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados de
10 arilpirazinona de la fórmula (I) como estimulantes de la
secreción de insulina. La invención también se refiere a la
preparación y al uso de estos derivados de pirazinona para
la prevención y/o el tratamiento de diabetes y patologías
asociadas.

15 Antecedentes de la invención

La diabetes mellitus de tipo 2 es una de las
enfermedades más comunes en el mundo. En el año 2007, se
prevalencia se estimó en un 5,9% (246 millones de personas)
de la población adulta y está en continuo crecimiento. Esta
20 enfermedad es incluso más grave desde que puede conducir a
micro- y macrocomplicaciones serias que se podrían tornar
incapacitantes o letales, ya que la diabetes es un factor de
riesgo importante para la enfermedad cardiovascular y el
ataque apopléjico.

25 La diabetes de tipo 2 se caracteriza por una

hiperglucemia en ayunas y posprandial, consecuencia de dos defectos principales: una resistencia a la insulina en el nivel de los tejidos blanco y una secreción de insulina alterada de las células beta pancreáticas. Esta última
5 anomalía parece aparecer muy precozmente porque está presente en el estadio de la tolerancia alterada a la glucosa (IGT) (Mitrakou et al., N. Engl. J. Med. 326: 22-29, 1992). Se observó en un estudio de diabetes prospectivo en el Reino Unido (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)) que
10 el 50% de la función de las células beta ya se perdió cuando se diagnostica diabetes, lo que sugiere que el deterioro de la función de las células beta puede comenzar 10-12 años antes de diagnosticar diabetes (Colman, *Diabetes Res. Clin. Pract.* 40: S21, 1998 o UKPDS Group, *Diabetes* 44: 1249-58,
15 1995).

La secreción defectuosa de la insulina se debe a un defecto cuantitativo y cualitativo de las células beta, es decir, una menor masa de células beta y un efecto específico de la liberación de insulina en respuesta a la glucosa, en
20 especial la primera fase de secreción, dado que se preserva la respuesta a los secretagogos no dependientes de glucosa (Pfeifer et al., *Am. J. Med.* 70: 579-88, 1981). La importancia de restaurar un perfil normal de la liberación de insulina en respuesta a la glucosa para mantener el
25 control glucémico dentro de un rango normal fue soportada

por estudios en voluntarios no diabéticos, que muestra que el retraso de la primera fase de la secreción de insulina en respuesta a la glucosa lleva a una intolerancia a la glucosa (Calles-Escandon et al., Diabetes 36: 1167-72, 1987).

5 Se sabe que los antidiabéticos orales disponibles para el tratamiento de pacientes con diabetes de tipo 2, tales como sulfonilureas o glinidas, inducen la secreción de insulina, por unión con el receptor de sulfoniurea en los canales de K-ATP de la célula beta, lo que conduce a un
10 aumento en la exocitosis de calcio e insulina intracelular. Esta liberación de insulina es así totalmente independiente del nivel plasmático de glucosa y el tratamiento con estas moléculas usualmente induce una hiperinsulinemia sostenida que podría producir varios efectos colaterales, tales como
15 hipoglucemia grave, aumento de peso corporal y agravamiento del riesgo cardiovascular. Además, la prolongada hiperinsulinemia observada con el tratamiento de sulfonilurea, sin efecto preservativo de la masa de células beta, podría llevar a una falla secundaria debida al
20 agotamiento de las células beta, otro efecto colateral nocivo de estos compuestos.

El nuevo tratamiento de la diabetes de tipo 2 deberá restaurar un perfil normal de la liberación de insulina específicamente en respuesta a la glucosa, mientras preserva
25 o aumenta la masa de células beta. Esto se observa con

análogos de GLP-1, tales como exenatida o liraglutida, pero estas moléculas son péptidos y se deben administrar por una ruta parenteral.

Estas características para una nueva molécula pequeña
5 oral podrían ser una gran ventaja respecto de los otros fármacos antidiabéticos.

De acuerdo con la presente invención, los compuestos de la fórmula (I) son estimulantes de la secreción de insulina, de utilidad para el tratamiento de diabetes y patologías
10 asociadas. Reducen los niveles de glucosa en sangre restaurando la secreción defectiva de insulina inducida por glucosa en los diabéticos de tipo 2.

La solicitud de patente US 2007082913 describe compuestos de piperidinilpiperazina para tratar enfermedades
15 mediadas por quimioquinas tales como enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, rechazo al trasplante, enfermedades infecciosas (por ejemplo, lepra tuberculoide), erupciones farmacológicas fijas, respuestas de hipersensibilidad de tipo cutáneo retardado, diabetes de
20 tipo I, meningitis viral y tumores.

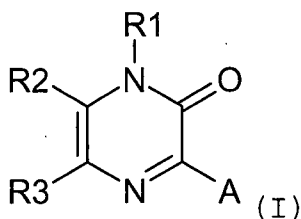
La solicitud de patente WO 2004099161 describe pirazinonas como antagonistas del receptor del factor de liberación de corticotropina (CRF1) para el tratamiento de trastornos del SNC y otros trastornos, en particular
25 trastornos relacionados con la ansiedad y trastornos del

humor.

La patente JP 63301874 describe quinoxalinas que exhiben una actividad inhibidora de la aldosa reductasa y son efectivas para remediar las complicaciones de diabetes, tales como defecto por calentamiento de la lesión córnea, catarata, enfermedad nerviosa, enfermedad de la membrana celular o enfermedad renal.

Síntesis de la invención

La presente invención se refiere a derivados de arilpirazinona de la fórmula (I). Dichos derivados son de utilidad para tratar diabetes y patologías asociadas con ella. Los derivados de arilpirazinona de acuerdo con la invención tienen la siguiente fórmula (I):



en donde:

R1 está seleccionado de Z;

R2 está seleccionado de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo;

R3 está seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo;

A está seleccionado de arilo, heteroarilo, arilalquilo,

en donde los grupos alquilo, arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios

71

sustituyentes seleccionados de Y;

Z es:

alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxialquilo, arilo,
arilalquilo, ariloxialquilo, arilalcoxialquilo,
5 ariltioalquilo, arilalquiltioalquilo, heteroarilalquilo,
heteroariloxialquilo, heteroarilalcoxialquilo,
heteroariltioalquilo, heteroarilalquiltioalquilo,
heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo,
heterocicloalquiloxialquilo, heterocicloalquilalcoxialquilo,
10 heterocicloalquiltioalquilo,
heterocicloalquilalquiltioalquilo, arilalquenilo,
arilalquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,
cicloalquiloxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo,
cicloalquiltioalquilo, cicloalquilalquiltioalquilo,

15 cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente
sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de
Y;

Y es:

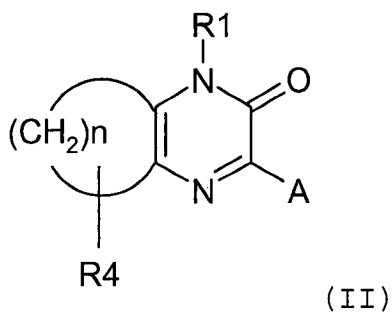
hidroxi, tio, halógeno, ciano, trifluorometoxi,
20 trifluorometilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo,
alquilo, alcoxí, alquilamino, arilo, arilsulfonilalquilo,
ariloxi, arilalcoxi, amino, NR5R6, azido, nitro, guanidino,
amidino, fosfono, oxo, carbamoilo, alquilsulfonilo,
alquilsulfinilo, alquiltio,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

R5 y R6 están seleccionados, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,

en donde los grupos alquilo, arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados de Y,

R5 y R6 pueden constituir juntos un heterociclo;

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



10

en donde:

R1 y A se definen como con anterioridad;

n = 3, 4, 5;

R4 representa uno o varios sustituyentes seleccionados de hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo,

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

R7 y R8 están seleccionados, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo;

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

En otra forma de realización preferida, la invención
5 provee derivados de arilpirazinona de la fórmula (I), en donde:

R1 está seleccionado de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alcoxialquilo,

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

R2 está seleccionado de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo;

R3 está seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo;

15 A está seleccionado de arilo, heteroarilo,

en donde los grupos arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados de Y;

Y es:

20 hidroxi, tio, halógeno, ciano, trifluorometoxi, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, alquilo, alcoxí, alquilamino, arilo, arilsulfonilalquilo, ariloxi, arilalcoxí, amino, NR⁵R⁶, azido, nitro, guanidino, amidino, fosfono, oxo, carbamoílo, alquilsulfonilo,
25 alquilsulfinilo, alquiltio, SF₅, dos grupos Y pueden formar

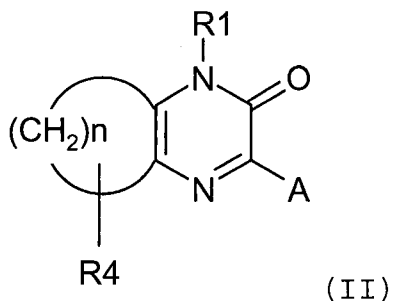
un metilendioxi;

R5 y R6 están seleccionados, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo;

5 en donde los grupos alquilo, arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados de Y;

R5 y R6 pueden constituir juntos un heterociclo;

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



en donde:

R1 y A se definen como con anterioridad;

n = 3, 4, 5;

15 R4 representa uno o varios sustituyentes seleccionados de hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo;

en donde los grupos alquilo, cicloalquilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes, seleccionados de hidroxí, halógeno, alquilo, 20 alcoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, alquilsulfonilo; así como sus formas racémicas, tautómeros, enantiómeros,

diastereómeros, epímeros y polimorfos y mezclas de ellos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

5 **R1** está seleccionado de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo;

cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxí;

10 con preferencia, **R1** es: etilo, propilo, isopropilo, butilo; sec-butilo, ter-butilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo;

R2 está seleccionado de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo;

R3 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, halógeno;

con preferencia, **R2** y **R3** están seleccionados, de modo
15 independiente, de hidrógeno, alquilo; con mayor preferencia, **R2** y **R3** son hidrógeno;

A está seleccionado de arilo, heteroarilo;

en donde los grupos arilo y heteroarilo pueden estar
opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes
20 seleccionados de Y;

con preferencia, **A** es: fenilo, indolilo, quinolinilo; cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios grupos seleccionados de Y;

Y es:

25 hidroxí, tio, halógeno, ciano, trifluorometoxí,

trifluorometilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, arilsulfonilalquilo, ariloxi, arilalcoxi, amino, NR₅R₆, azido, nitro, guanidino, amidino, fosfono, oxo, carbamoílo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alquiltio, SF₅, dos grupos Y pueden formar un metilendioxi

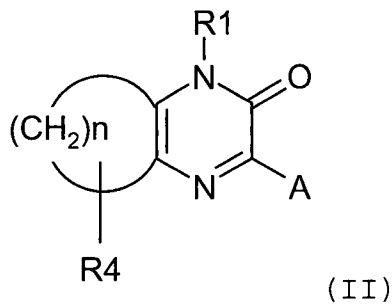
con preferencia, Y es: halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, carboxi, alquilo, alcoxi, alquilsulfonilo, dos grupos Y pueden formar un metilendioxi;

R₅ y R₆ están seleccionados, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo;

en donde los grupos alquilo, arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados de Y;

R₅ y R₆ pueden constituir juntos un heterociclo;

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



en donde:

R₁ y A se definen como con anterioridad;

$n = 3, 4, 5;$

R4 representa uno o varios sustituyentes seleccionados de hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo;

en donde los grupos alquilo, cicloalquilo y arilo pueden
 5 estar opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes, seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, alquilsulfonilo; con preferencia, **R2** y **R3** constituyen un ciclo que corresponde a tetrahydroquinoxalin-2(1H)-ona;

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

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

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

20 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden seleccionar de los siguientes compuestos:

1-ciclopropil-3-fenilpirazin-2(1H)-ona;

1-(ciclopropilmetil)-3-fenilpirazin-2(1H)-ona;

1-etil-3-(4-fluorofenil)pirazin-2(1H)-ona;

25 1-etil-3-(4-metoxifenil)pirazin-2(1H)-ona;

- 1-etil-3-(4-metilfenil)pirazin-2(1H)-ona;
1-etil-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirazin-2(1H)-ona;
1-etil-3-[4-(metilsulfonil)fenil]pirazin-2(1H)-ona;
1-etil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazin-2(1H)-ona;
5 1-etil-3-[4-(trifluorometil)fenil]pirazin-2(1H)-ona;
1-etil-3-fenilpirazin-2(1H)-ona;
1-etil-3-(1H-indol-5-il)pirazin-2(1H)-ona;
1-etil-3-(1H-indol-6-il)pirazin-2(1H)-ona;
1-etil-3-quinolin-6-ilpirazin-2(1H)-ona;
10 1-isopropil-3-fenilpirazin-2(1H)-ona;
1-butil-3-fenilpirazin-2(1H)-ona;
1-isobutil-3-fenilpirazin-2(1H)-ona;
3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-etilpirazin-2(1H)-ona;
3-(2-etoxifenil)-1-etilpirazin-2(1H)-ona;
15 3-(4-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)pirazin-2(1H)-ona;
3-(4-clorofenil)-1-etil-5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-2(1H)-
ona;
3-(4-clorofenil)-1-etilpirazin-2(1H)-ona;
3-(4-clorofenil)-1-isobutilpirazin-2(1H)-ona;
20 3-(4-ter-butilfenil)-1-etilpirazin-2(1H)-ona;
3-fenil-1-propilpirazin-2(1H)-ona;
ácido 4-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)benzoico;
así como sus formas racémicas, tautómeros, enantiómeros,
diastereómeros, epímeros y polimorfos y mezclas de ellos y
25 sus sales farmacéuticamente aceptables.

Con mayor preferencia, los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención se pueden seleccionar de:

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

3-(4-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)pirazin-2(1H)-ona;

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

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

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

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

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

La presente invención se refiere no sólo a las mezclas racémicas de estos compuestos, sino también a los 20 estereoisómeros y/o diastereoisómeros individuales de ellos, así como mezclas de ellos en todas las proporciones.

Los compuestos de la invención de la fórmula (I), tal como se definieron con anterioridad, con una función suficientemente ácida o una función suficientemente básica o 25 ambas, pueden incluir las correspondientes sales

farmacéuticamente aceptables de de un ácido orgánico o mineral o de una base orgánica o mineral.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales por adición de ácidos minerales y orgánicos relativamente no tóxicos y las sales por adición de bases, de los compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos.

En particular, las sales por adición de ácidos se pueden preparar haciendo reaccionar por separado 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, hidrógeno-sulfatos, dihidrógeno-fosfatos, citratos, maleatos, fumaratos, trifluoroacetatos, 2-naftalensulfonatos, para-toluensulfonatos.

La invención también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables con bases orgánicas o inorgánicas. En particular, las sales por adición de bases se pueden preparar haciendo reaccionar por separado 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, sales metálicas, en particular sales de metal alcalino, sales de metal alcalinotérreo y sales de metal de transición (tales como sodio, potasio,

calcio, magnesio, aluminio) o sales obtenidas con bases, tales como amoníaco o aminas secundarias o terciarias (tales como dietilamina, trietilamina, piperidina, piperazina, morfolina) o con aminoácidos básicos o con osaminas (tal como meglumina) o con aminoalcoholes (tales como 3-aminobutanol y 2-aminoetanol).

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

Como eje, se pueden usar los siguientes ácidos quirales: ácido (+)-D-di-O-benzoiltartárico, ácido (-)-L-di-O-benzoiltartárico, ácido (-)-L-di-O,O'-p-toluil-L-tartárico, ácido (+)-D-di-O,O'-p-toluil-L-tartárico, ácido (R)-(+)-málico, ácido (S)-(-)-málico, ácido (+)-canfórico, ácido (-)-canfórico, ácido R-(-)-1,1'-binaftalen-2,2'-diilhidrógenfosfónico, ácido (+)-canfánico, ácido (-)-canfánico, ácido (S)-(+)-2-fenilpropiónico, ácido (R)-(+)-2-fenilpropiónico, ácido D-(-)-mandélico, ácido L-(+)-mandélico, ácido D-tartárico, ácido L-tartárico o cualquier mezcla de ellos.

Como ejemplos, se pueden usar 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)-

82

fenilglicinol, (S)- α -metilbencilamina o cualquier mezcla de ellos.

También están incluidos dentro del alcance de la presente invención los profármacos de los compuestos de la
5 fórmula (I).

El término "profármaco" tal como se usa en la presente se refiere a cualquier compuesto que, cuando se administra a un sistema biológico, genera la sustancia "farmacológica" (un compuesto biológicamente activo) como resultado de
10 reacciones químicas espontáneas, reacciones químicas catalizadas por enzimas y/o reacciones químicas metabólicas.

De acuerdo con la presente invención y tal como se usa en la presente, los siguientes términos se definen con los siguientes significados, salvo que explícitamente se
15 establezca de otra manera.

El término "arilo" se refiere a grupos aromáticos que tienen 5-14 átomos del anillo y al menos un anillo con un sistema de electrones π conjugados e incluye grupos biarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente
20 sustituidos. Los grupos arilo apropiados incluyen fenilo, naftilo, bifenilo, antrilo, fenantrilo, indenilo y similares.

El término "heteroarilo" se refiere a heterociclos aromáticos de 5-14 átomos de anillo con 1 a 4 heteroátomos,
25 como átomos del anillo en el anillo aromático, siendo el

resto de los átomos del anillo átomos de carbono. Los heteroátomos apropiados incluyen O, S, N. Los grupos heteroarilo apropiados incluyen furanilo, benzofuranilo, tienilo, piridilo, N-óxido de piridilo, pirimidinilo, 5 pirazinilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, triazolilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, indazolilo, isotiazolilo, indolilo, oxadiazolilo y similares.

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 apropiados son: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, adamantilo y similares.

15 El término "heterocicloalquilo" se refiere a radicales monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos opcionalmente sustituidos que comprenden uno o varios heteroátomos, con preferencia, seleccionados de entre O, S y N, opcionalmente en estado oxidado (para S y N) y opcionalmente uno o varios 20 enlaces dobles. Al menos uno de los anillos comprende con preferencia de 1 a 4 heteroátomos endocíclicos, con mayor preferencia, de 1 a 3 heteroátomos. Con máxima preferencia, el radical heterocicloalquilo (o simplemente "heterocíclico" o "heterociclo") comprende uno o varios anillos, donde cada 25 uno tiene de 5 a 8 nodos. Los ejemplos de radicales

heterocíclicos son: morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, tetrahidrotienilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, pirrolidinilo, piranilo, dihidropiranilo, 5 isoxazolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo y similares.

El término "alquilo" se refiere a grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos de cadena lineal y grupos de cadena ramificada. Los grupos alquilo apropiados, que tienen 1 a 20 átomos de carbono, incluyen grupos metilo, etilo, 10 propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, octilo, decanoílo, dodecanoílo, hexadecilo, octadecilo y similares.

El término "alquenilo" se refiere a grupos insaturados que comprenden al menos un enlace doble carbono-carbono e 15 incluye grupos de cadena lineal, de cadena ramificada y cíclicos. Los grupos alquenilo apropiados, que tienen de 2 a 20 átomos de carbono, incluyen etenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo y similares.

20 El término "alquinilo" se refiere a grupos insaturados que comprenden al menos un enlace triple de carbono-carbono e incluye grupos de cadena lineal, de cadena ramificada y cíclicos; y opcionalmente incluye al menos un enlace doble carbono-carbono. Los grupos alquinilo apropiados, que tienen 25 2 a 20 átomos de carbono, incluyen etinilo, 2-propinilo, 2-

butinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo y similares.

El término "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo, con preferencia, un grupo alquilo que tiene 1 a 20 átomos de carbono, sustituido con un grupo arilo. Los grupos arilalquilo apropiados incluyen bencilo, picolilo y similares.

El término "arilalquenilo" se refiere a un grupo alquenilo, con preferencia, un grupo alquenilo que tiene 1 a 20 átomos de carbono, sustituido con un grupo arilo.

El término "arilalquinilo" se refiere a un grupo alquinilo, con preferencia, un grupo alquinilo que tiene 1 a 20 átomos de carbono, sustituido con un grupo arilo.

El término "alcoxi" se refiere al grupo alk-O-, en donde "alk" es un grupo alquilo.

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.

El término "arilalcoxi" se refiere al grupo aril-Alk-O-, en donde "Alk" es un grupo alquilo.

El término "ariltioalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo ariltio.

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-).

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

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

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

El término "heteroarilalcoxialquil" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilalcoxi.

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

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

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

El término "heterocicloalquiloxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterocicloalquiloxi.

El término "heterocicloalquilalcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterocicloalquilalcoxi.

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

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

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

El término "cicloalquiloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo cicloalquilo.

El término "cicloalquilalcoialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo cicloalquilalcoi.

El término "alquiltio" se refiere al grupo alquil-S-.

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.

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

El término "amidino" se refiere a $-C(NR_5)-NR_5R_6$, donde R_5R_6 es como se definió con anterioridad, todos excepto hidrógeno están opcionalmente sustituidos.

El término "carbamoílo" se refiere a un grupo aminocarbonilo no sustituido.

Los compuestos de la invención de acuerdo con la fórmula (I) exhiben una actividad hipoglucemiante y son de
5 utilidad en el tratamiento de patologías asociadas con el síndrome de la resistencia a la insulina.

La resistencia a la insulina se caracteriza por una reducción en la acción de la insulina (comp. "Presse Medicale", (1997), 26(14), 671-677) y está implicada en
10 muchas condiciones patológicas, tales como diabetes y más en particular, diabetes no insulino dependiente (diabetes de tipo II o NIDDM), dislipidemia, obesidad, hipertensión arterial y también ciertas complicaciones cardíacas, microvasculares y macrovasculares, por ejemplo,
15 aterosclerosis, retinopatía y neuropatía. En este sentido, 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.

La invención también se refiere a una composición
20 farmacéutica que contiene como ingrediente activo al menos un compuesto de la fórmula (I), tal como se definió con anterioridad y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con uno o varios portadores, adyuvantes, diluyentes o excipientes farmacéuticamente
25 aceptables. Un especialista en el arte está al tanto de una

gran variedad de tales compuestos portadores, adyuvantes, diluyentes o excipientes apropiados para formular una composición farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas de la presente
5 invención se pueden administrar por medio de una variedad de rutas que incluyen la vía oral, parenteral, intravenosa, intramuscular, rectal, permucosa o percutánea.

Así, se presentarán en forma de soluciones o suspensiones inyectables o botellas multidosis, en forma de
10 comprimidos lisos o recubiertos, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas en oblea, cápsulas de gel, píldoras, sachets, polvos, supositorios o cápsulas, soluciones o suspensiones rectales, para uso percutáneo en un solvente polar o para uso permucoso.

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

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

Para uso parenteral, el agua, las soluciones acuosas, las soluciones fisiológicas e isotónicas son los vehículos
25 más apropiadamente usados.

Por ejemplo, en el caso de una administración oral, por ejemplo en forma de gránulos, comprimidos o comprimidos recubiertos, píldoras, cápsulas, cápsulas de gel, geles, cachets o polvos, una posología apropiada de los compuestos
5 está entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg, con preferencia, entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg, con mayor preferencia, entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg y con máxima preferencia, entre aproximadamente 2 mg/kg y
10 aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día.

Si se consideran pesos corporales representativos de 10 kg y 100 kg, a fin de ilustrar el rango de dosificación oral diaria que se puede usar y, tal como se describió con anterioridad, las dosificaciones apropiadas de los com-
15 puestos de la fórmula (I) estarán entre aproximadamente 1-10 mg/por día y 1000-10000 mg/por día, con preferencia, entre aproximadamente 5-50 mg/por día y 500-5000 mg/por día, con mayor preferencia, entre 10-100 mg y 100-1000 mg/por día y con máxima preferencia, entre 20-200 mg y 50-500 mg/por día.

20 Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la diete del ser individual
25 tratado; el momento y la ruta de administración; la tasa de

excreción; otros fármacos que se administraron previamente; y la gravedad de la enfermedad particular sometida a terapia, tal como entienden los especialistas en el arte.

Tal como se indicó con anterioridad, las formulaciones
5 de la presente invención apropiadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas, tales como cápsulas, cachets o comprimidos, donde cada uno contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido
10 acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también se puede administrar como un bolo, electuario o pasta.

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

20 La presente invención también se refiere al compuesto de la fórmula general (I), así como a sus formas racémicas, tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, epímeros y polimorfos y mezclas de ellos y sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la
25 prevención y/o el tratamiento de patologías asociadas con

hiperglucemia; para la preparación de un medicamento que induce la secreción de insulina en respuesta a la concentración de glucosa, con preferencia, para el tratamiento de diabetes, con mayor preferencia, para la prevención y/o el tratamiento de diabetes de tipo II y patologías asociadas a trastornos metabólicos, hipercolesteremia, hiperlipidemia, que son incrementados por la hiperinsulinemia y la hiperglucemia; para el tratamiento de enfermedades seleccionadas de complicaciones microvasculares y macrovasculares relacionadas con la diabetes, tales como hipertensión arterial, procesos inflamatorios, microangiopatía, macroangiopatía, retinopatía y neuropatía; para reducir la hiperglucemia, para el tratamiento de dislipidemia y obesidad; o enfermedades tales como enfermedades cardiovasculares, que comprenden aterosclerosis, isquemia de miocardio.

La presente invención también se refiere al uso de al menos un compuesto de la fórmula general (I), así como a sus formas racémicas, tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, epímeros y polimorfos y mezclas de ellos y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus profármacos, para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de patologías asociadas con hiperglucemia, con preferencia, para el tratamiento de diabetes, con mayor preferencia, para la prevención y/o el tratamiento de diabetes de tipo II y patologías asociadas a trastornos

metabólicos, hipercolesteremia, hiperlipidemia, que están incrementados por hiperinsulinemia e hiperglucemia; para el tratamiento de enfermedades seleccionadas de complicaciones microvasculares y macrovasculares relacionadas con la diabetes, tales como hipertensión arterial, procesos inflamatorios, microangiopatía, macroangiopatía, retinopatía y neuropatía; para reducir hiperglucemia, para el tratamiento de dislipidemia y obesidad; o enfermedades tales como enfermedades cardiovasculares, que comprenden aterosclerosis, isquemia de miocardio.

La presente invención también se refiere a un proceso de preparación de compuestos de la fórmula (I), tal como se definieron con anterioridad, de acuerdo con los siguientes métodos representativos mostrados en el Esquema 1 (preparación de los intermediarios); esquema 2 (preparación de derivados de arilpirazinonas, Método A) o esquema 3 (preparación de derivados de arilpirazinona, Método B).

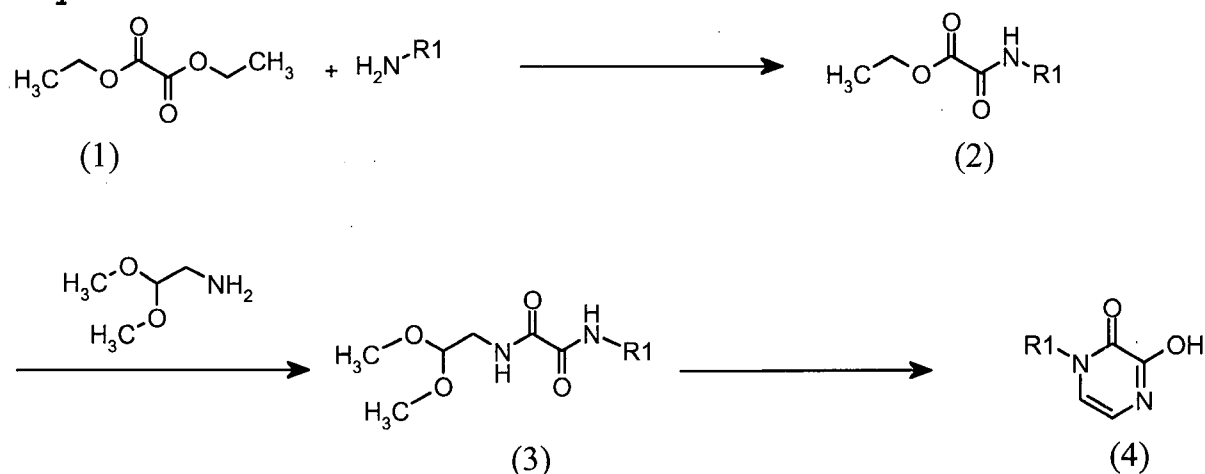
Los siguientes esquemas se brindan con fines representativos y únicamente con el fin de facilitar la representación. No hace falta decir que, según la naturaleza de los compuestos de la fórmula (I) por obtener, las metodologías presentadas pueden ser adaptadas por un especialista en el arte, seleccionando los materiales de partida apropiados, en los que se puede modificar la naturaleza de los sustituyentes R1, R2 y R3, en especial en

función de la naturaleza y la longitud de la cadena deseada.

Los compuestos de utilidad de acuerdo con la invención se pueden preparar, salvo que se diga específicamente, por aplicación o adaptación de métodos conocidos, los que implican los métodos usados en la presente con anterioridad o los descritos en la literatura, patentes o solicitudes de patente, los resúmenes químicos y en la Internet.

Preparación de los intermediarios

Esquema 1:



10

en donde R1 es como se definió con anterioridad 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 aliquat 336, en un solvente inerte, tales como cloroformo, tolueno o diclorometano, a una temperatura de entre 20 °C y reflujo durante 24 a 100 h.

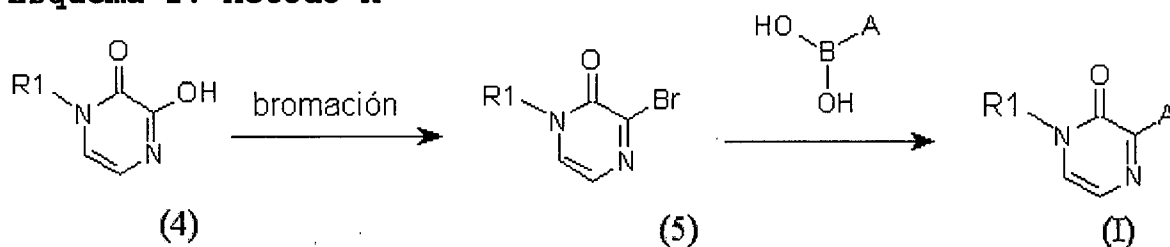
Los intermediarios (3), con una cadena lateral que contiene un aldehído protegido en forma de un acetal, se

preparan haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula (2) con un aminoacetaldehído dialquil-acetato protegido como (2,2-dimetoxietil)amina. La reacción se lleva a cabo en un solvente, como un alcohol, por ejemplo, 2-propanol, a una temperatura de entre 20 °C y reflujo, durante 1 a 24 h.

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

Preparación de derivados de arilpirazinona

Esquema 2: Método A



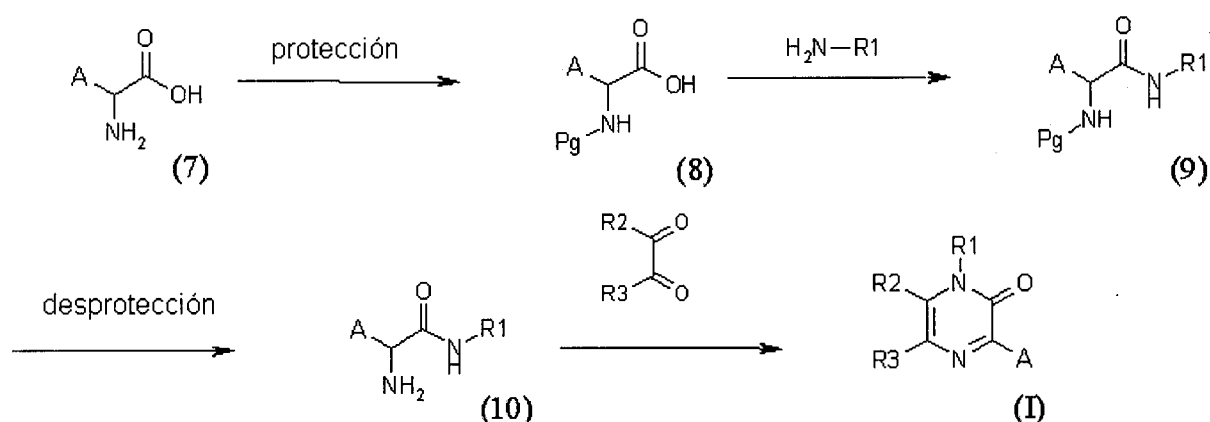
en donde R1 y A son como se definieron con anterioridad en la fórmula (I).

Las 3-bromopirazinonas (5) se preparan por 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, con mayor preferencia, reflujo, durante 1 a 24 h.

Las arilpirazinonas (I) se preparan haciendo reaccionar las 3-bromopirazinonas (5) con ácidos borónicos o ésteres

(cíclicos o no) de ácidos borónicos apropiados en presencia de una base, tales como carbonato de sodio o carbonato de potasio y un catalizador, como cloruro de bis(tri-fenilfosfina)paladio (II), en un solvente inerte, tales como
5 dimetilformamida o tolueno, a una temperatura de entre 20 °C y reflujo, con mayor preferencia, reflujo, durante 1 a 24 h.

Esquema 3: Método B:



10 en donde R1 , R2 , R3 y A son como se definieron con anterioridad en la fórmula (I).

El derivado de aminoácido se protege usando los métodos conocidos.

15 Pg son grupos protectores conocidos usados para la protección de aminos.

La función amino de los derivados de aminoácidos (7) se protege usando los métodos conocidos en el arte. En estas fórmulas, Pg es un grupo protector de la función amino, tales como los descritos por T. W. Greene, Protective groups

in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991), con preferencia, un radical ter-butoxicarbonilo o un radical benciloxicarbonilo (Cbz).

Por ejemplo, el aminoácido (7) se puede proteger usando di-ter-butildicarbonato para dar compuestos (8) en los que Pg es un radical ter-butoxicarbonilo.

Las amidas (9) se preparan haciendo reaccionar compuestos (8) con aminas seleccionadas. A fin de activar los ácidos carboxílicos, también se pueden usar agentes de acoplamiento, tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (PyBOP). También se pueden usar carbonildiimidazol (CDI) o dicitclohexilcarbodiimida (DCC) como agentes de acoplamiento.

Las amidas (9) también se pueden preparar directamente a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos (8) por generación in situ de anhídrido mixto. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo usualmente en presencia de una amina terciaria, tales como N-metilmorfolina (NMM), trietilamina (TEA) o diisopropiletilamina (DIPEA), en un solvente orgánico seleccionado de aquellos usados en general para la preparación de amidas. Los solventes preferidos para la reacción de acoplamiento son acetato de etilo (AcOEt), dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP) o tetrahidrofurano (THF). El anhídrido mixto preparado, por

ejemplo, por tratamiento de compuestos (8) con cloroformiato de isobutilo en presencia de 4-metilmorfolina por reacción de aminas da el compuesto (9). La reacción se puede llevar a cabo en un solvente, como tetrahidrofurano, a una
5 temperatura de entre -50 °C y 0 °C, durante 1 a 6 h.

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

Por ejemplo, la función amino de (9) se puede
15 desproteger en usando ácido clorhídrico en dioxano, a una temperatura de 0 °C a reflujo, con preferencia, a temperatura ambiente.

Las reacciones de desprotección también se pueden llevar a cabo por medio de hidrogenación catalítica.

20 Los compuestos (I) se preparan haciendo reaccionar compuestos (10) con derivados de 1,2-dicarbonilo, tales como oxaldehído o derivados cíclicos de 1,2-diona, tales como ciclohexan-1,2-diona o ciclopentan-1,2-diona, opcionalmente sustituidos. La ciclación se puede llevar a cabo en un
25 solvente, como metanol, en presencia de una base mineral,

como hidróxido de sodio, a una temperatura de entre -50°C y 0°C, durante 1 a 10 h, con preferencia, entre -40°C y -20°C.

Los ejemplos que siguen ilustran la invención, sin embargo, sin limitarla. Los materiales de partida usados son
5 productos conocidos o productos preparados de acuerdo con procedimientos conocidos. Los porcentajes se expresan sobre una base en peso, salvo que se mencione otra cosa.

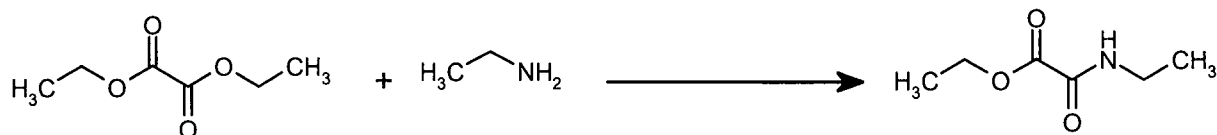
Los compuestos se caracterizaron en especial por medio de las siguientes técnicas analíticas.

10 Los espectros RMN se adquirieron usando un espectrómetro RMN Bruker Avance DPX 300 MHz.

Las masas se determinaron por medio de HPLC acoplada con un detector de masa Agilent Serie 1100. Los puntos de fusión (p. f.) se midieron en un Stuart Scientific Block.

15 **Ejemplos:**

Ejemplo 1: (etilamino) (oxo)acetato de etilo



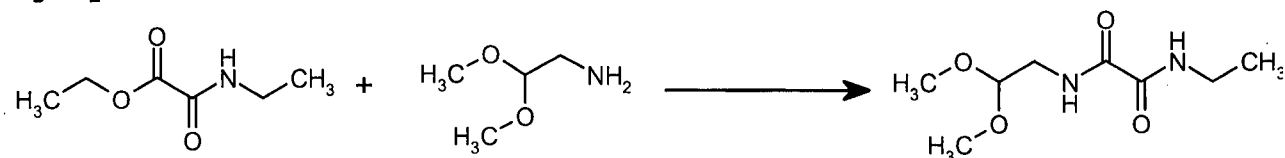
A 135,8 ml (1000 mM) de dietiloxalato y 1 g de aliquat
336, en 1000 ml de diclorometano, se añadieron 64 ml (1000
20 mM) de etilamina al 70% en agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó al vacío para dar un aceite, que luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice,

usando diclorometano/dimetilcetona (95/5) como eluyente, para dar 59,9 g de (etilamino)(oxo)acetato de etilo en forma de un aceite.

Rendimiento: 41,3%.

- 5 RMN ^1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 1,06 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 3,17 (m, 2H), 4,22 (q, 2H), 8,92 (s, 1H)

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

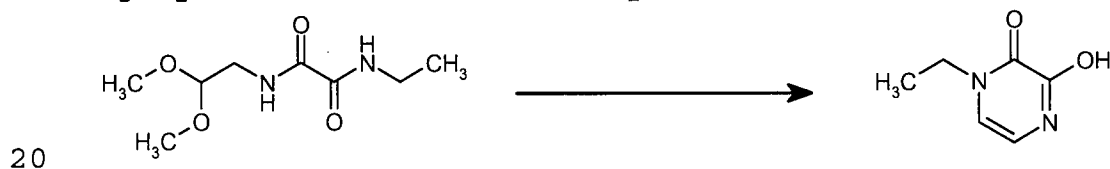


- 10 59,9 g (412,6 mM) de (etilamino)(oxo)acetato de etilo y 45 ml (412,6 mM) de (2,2-dimetoxietil)amina, en 480 ml de 2-propanol, se agitaron a temperatura ambiente durante 16 h. Un precipitado blanco se filtró, se lavó con 2-propanol y se secó al vacío para dar 67,8 g de N-(2,2-dimetoxietil)-N'-etiletandiamida.
- 15 etiletandiamida.

Rendimiento: 80,5%.

- RMN ^1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 1,07 (t, 3H), 3,15 (m, 2H), 3,27 (m, 8H), 4,51 (m, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,81 (m, 1H)

Ejemplo 3: 1-etil-3-hidroxipirazin-2(1H)-ona



67,5 g (330 mM) de N-(2,2-dimetoxietil)-N'-etiletandiamida y 2 ml de ácido clorhídrico concentrado, en 390 ml de ácido

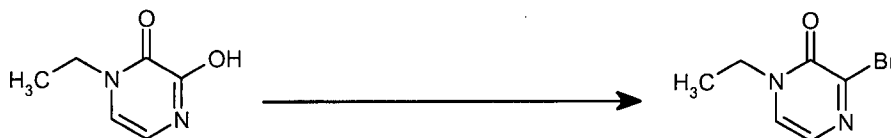
acético, se calentaron a reflujo bajo agitación durante 1 h. El solvente se eliminó al vacío para dar un aceite, que luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, usando diclorometano/metanol (95/5) como eluyente para dar 37 g de 1-etil-3-hidroxipirazin-2(1H)-ona en forma de un aceite.

Rendimiento: 79,5%.

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

10 **Método A:**

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



10,5 g (75 mM) de 1-etil-3-hidroxipirazin-2(1H)-ona y 23,1 g (80,5 mM) de oxibromuro de fósforo en 75 ml de dicloroetano se calentaron a reflujo bajo agitación durante 2 h. La mezcla de reacción luego se neutralizó hasta pH 7-8 con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio, mientras se mantenía la temperatura a 10 °C. La mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua y la fase orgánica se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó al vacío. El compuesto luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando

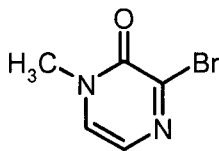
diclorometano como eluyente para dar 6,1 g de 3-bromo-1-etilpirazin-2(1H)-ona en forma de un sólido.

Rendimiento: 40,2%.

RMN ^1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 1,18 (t, 3H), 3,87 (q, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,75 (d, 1H)

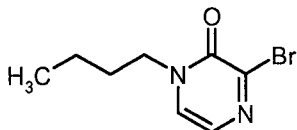
Se obtuvieron los siguientes compuestos usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4:

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



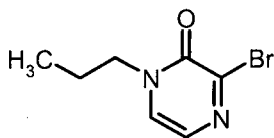
RMN ^1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 3,51 (s, 3H), 7,18 (d, 1H), 7,80 (d, 1H)

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



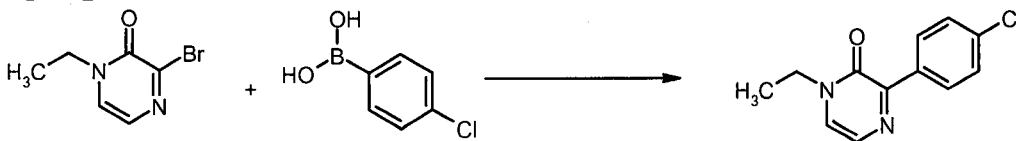
RMN ^1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 0,90 (t, 3H), 1,30 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 3,93 (t, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,79 (d, 1H)

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



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

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



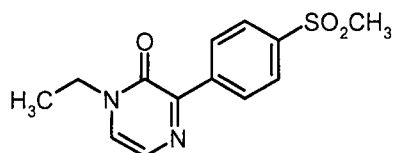
A 200 mg (0,98 mM) de 3-bromo-1-etilpirazin-2(1H)-ona y 57 mg (0,05 mM) de tetrakis(trifenilfosfina) paladio en 4 ml de tolueno se añadieron, bajo nitrógeno, 231,0 mg (1,48 mM) de ácido 4-clorofenilborónico y 2,9 ml de solución acuosa 2 M de carbonato de sodio; la mezcla se agitó durante 3 h a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno y luego a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El compuesto se purificó a través de un tapón de sílice, eluyendo con diclorometano, que dio como resultado 110 mg de 3-(4-clorofenil)-1-etilpirazin-2(1H)-ona en forma de un sólido.

Rendimiento: 56%.

RMN ^1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 1,31 (t, 3H), 4,03 (q, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,81 (d, 1H), 8,30 (m, 2H).

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

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

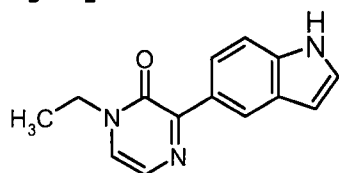


20

RMN ^1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 1,31 (t, 3H), 3,01 (s, 3H), 4,03 (q, 2H), 6,52 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 8,06 (d, 2H), 8,38 (d, 1H)

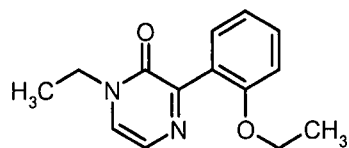
P. f.: 108-110 °C

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



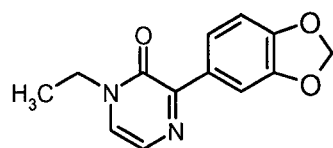
$C_{14}H_{13}N_3O = 239,27$ Masa $240,1$ (M+1)

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



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

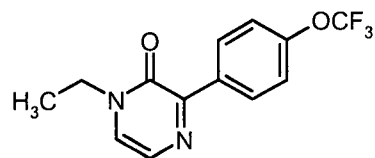
Ejemplo 5-5: 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-etilpirazin-2(1H)-ona



10

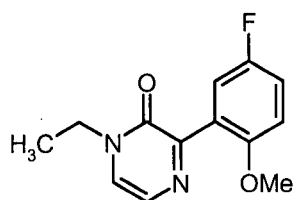
$C_{13}H_{12}N_2O_3 = 244,25$ Masa $245,1$ (M+1)

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



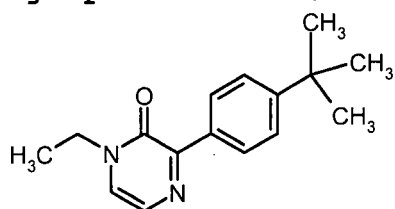
15 $C_{13}H_{11}F_3N_2O_2 = 284,23$ Masa $285,1$ (M+1)

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



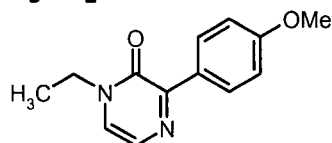
$C_{13}H_{13}FN_2O_2 = 248,25$ Masa 249,1 (M+1)

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



5 $C_{16}H_{20}N_2O = 256,34$ Masa 257,1 (M+1)

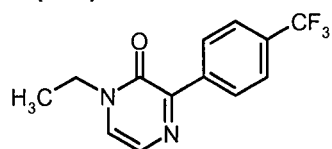
Ejemplo 5-9: 1-etil-3-(4-metoxifenil)pirazin-2(1H)-ona



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

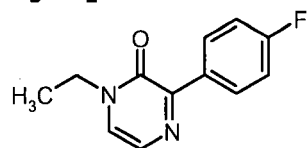
Ejemplo 5-10: 1-etil-3-[4-(trifluorometil)fenil]pirazin-

10 **2(1H)-ona**



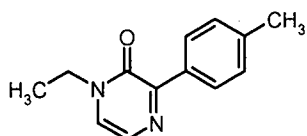
$C_{13}H_{11}F_3N_2O = 268,23$ Masa 269,0 (M+1)

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



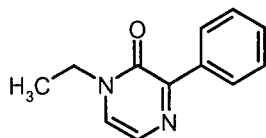
15 $C_{12}H_{11}FN_2O = 218,23$ Masa 219,0 (M+1)

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



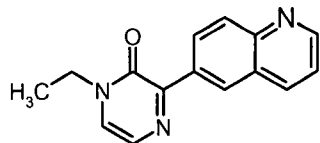
$C_{13}H_{14}N_2O = 214,26$ Masa 215,1 (M+1)

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



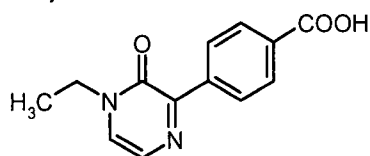
5 $C_{12}H_{12}N_2O = 200,24$ Masa 201,1 (M+1)

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



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

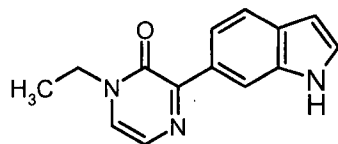
Ejemplo 5-15: ácido 4-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)benzoico



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

P. f.: 170 °C

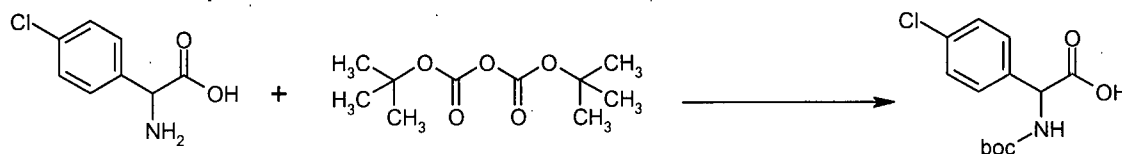
15 **Ejemplo 5-16: 1-etil-3-(1H-indol-6-il)pirazin-2(1H)-ona**



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

P. f.: 170 °C

Ejemplo 6: ácido [(ter-butoxicarbonil)amino] (4-clorofenil)acético

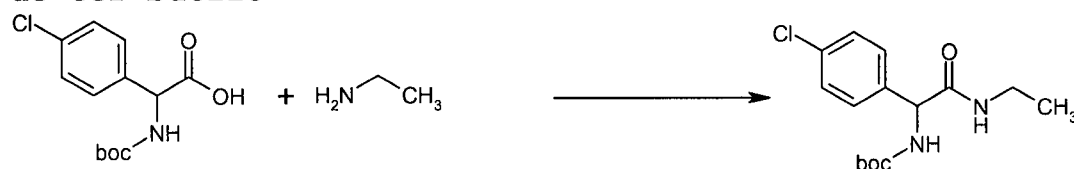


A 25 g (134,6 mM) de ácido amino(4-clorofenil)acético
 5 en 270 ml de una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio se añadieron 34 g (156 mM) de di-ter-butildicarbonato. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica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

Rendimiento: 89,2%.

15 RMN ^1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 1,40 (s, 9H), 5,14 (d, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,62 (d, 1H)

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



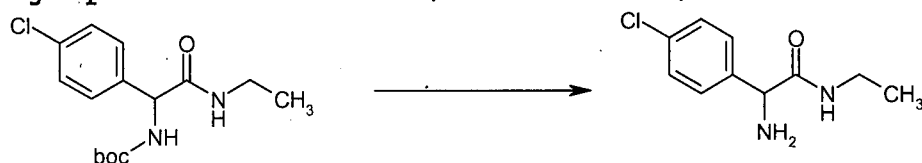
20 A 1,1 g (3,85 mM) de ácido [(ter-butoxicarbonil)amino] (4-clorofenil)acético en 10 ml de tetrahidrofurano se añadieron, bajo agitación a $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$, 0,5

ml (4,6 mM) de 4-metilmorfolina y 0,52 ml (4,0 mM) de cloroformiato de isobutilo. Después de 10 min, se añadieron a -25 °C bajo agitación 1,9 ml (3,85 mM) de etilamina 2 M en tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó a -25 °C
 5 durante 1 h y a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un aceite, que luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, usando diclorometano/ciclohexano (75/25) como eluyente, para dar
 10 520 mg de 1-(4-clorofenil)-2-(etilamino)-2-oxoetilcarbamato de ter-butilo en forma de un sólido blanco.

Rendimiento: 43%.

RMN ¹H (300 MHz / DMSO-d₆) δ (ppm): 0,99 (t, 3H), 1,39 (s, 9H), 3,08 (m, 2H), 5,14 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,42 (s, 4H),
 15 8,19 (t, 1H)

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



Una solución de 516 mg (1,65 mM) de 1-(4-clorofenil)-2-(etilamino)-2-oxoetilcarbamato de ter-butilo en 2 ml de
 20 solución de ácido clorhídrico 4 N-dioxano se agitaron a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa

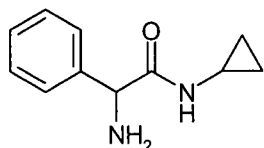
orgánica combinada se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó al vacío para dar 350 mg de 2-amino-2-(4-clorofenil)-N-etilacetamida en forma de un aceite.

5 Rendimiento: 99,8%.

RMN ^1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 1,01 (t, 3H), 2,27 (s, 2H), 3,08 (m, 2H), 4,32 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 7,39 (m, 4H), 8,09 (m, 1H)

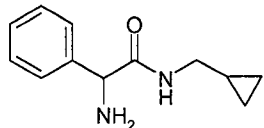
Se obtuvieron los siguientes compuestos usando el mismo
10 procedimiento que en el Ejemplo 8

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



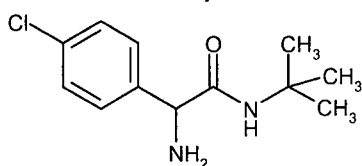
RMN ^1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 0,24 (m, 4H), 2,46 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,39 (m, 2H), 8,62 (s, 3H), 8,85 (d, 1H)

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



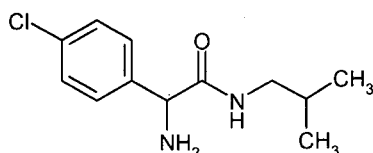
20 RMN ^1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 0,10 (m, 2H), 0,35 (m, 2H), 0,83 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 4,99 (s, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,49 (m, 2H), 8,72 (m, 4H)

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



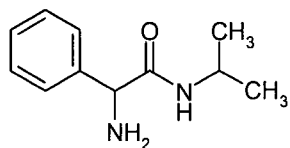
RMN ^1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 1,24 (s, 9H), 4,97 (s, 1H), 7,56 (s, 4H), 8,40 (s, 1H), 8,72 (s, 3H)

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



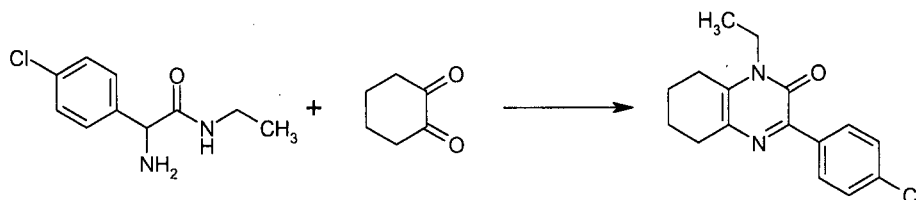
RMN ^1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 0,75 (dd, 6H), 1,68 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 3,59 (s, 1H), 7,57 (s, 4H), 8,60 (m, 1H), 8,70 (s, 3H)

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



RMN ^1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 0,96 (d, 3H), 1,13 (d, 3H), 3,85 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,57 (m, 2H), 8,82 (m, 4H)

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



A 330 mg (1,55 mM) de 2-amino-2-(4-clorofenil)-N-etilacetamida en 3,5 ml de metanol a -35 °C se añadieron 174,1 mg (1,55 mM) de ciclohexano-1,2-diona y 310 µl de una
 5 solución acuosa 10 N de hidróxido de sodio. Después de agitar a -35 °C durante una hora, la mezcla de reacción luego se agitó a 5 °C durante 3 h y a temperatura ambiente durante 16 h. Después de añadir agua, la mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico y se extrajo dos veces
 10 con diclorometano. La capa orgánica combinada se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó luego al vacío para dar un sólido marrón, que luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, usando diclorometano/ciclohexano (75/25)
 15 como eluyente, para dar 192 mg de 3-(4-clorofenil)-1-etil-5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-2(1H)-ona en forma de un sólido amarillo. Rendimiento: 42,8%.

RMN ¹H (300 MHz / DMSO-d₆) δ (ppm): 1,24 (t, 3H), 1,78 (m, 4H), 2,70 (t, 2H), 2,83 (t, 2H), 4,08 (q, 2H), 7,48 (d, 2H),
 20 8,37 (d, 2H)

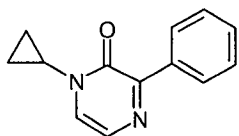
C₁₆H₁₇ClN₂O = 288,77 Masa 289,1 (M+1)

P. f.: 110-113 °C

Se obtuvieron los siguientes compuestos usando el mismo

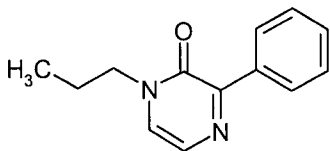
procedimiento que en el Ejemplo 9:

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



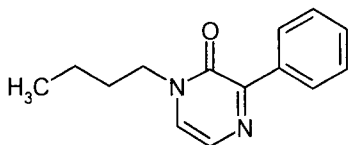
$C_{13}H_{12} N_2O = 212,25$ Masa $213,1$ (M+1)

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



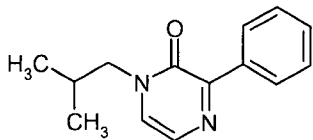
$C_{13}H_{14} N_2O = 214,26$ Masa $215,1$ (M+1)

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



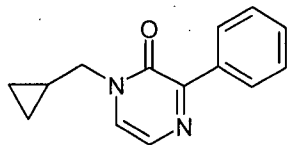
10 RMN ^1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 0,86 (t, 3H), 1,42 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 4,97 (m, 2H), 7,49 (m, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,31 (m, 2H)

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



15 $C_{14}H_{16} N_2O = 228,29$ Masa $229,1$ (M+1)

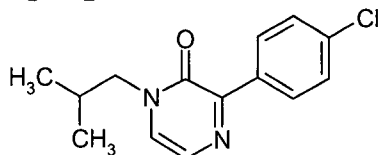
Ejemplo 9-6: 1-(ciclopropilmetil)-3-fenilpirazin-2(1H)-ona



RMN ^1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 0,21 (m, 2H), 0,30 (m,

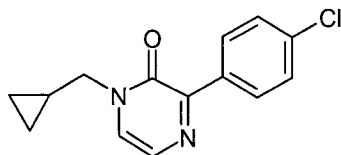
2H), 1,04 (m, 1H), 3,62 (d, 2H), 7,21 (m, 3H), 7,28 (d, 1H),
7,58 (d, 1H), 8,05 (m, 2H)

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



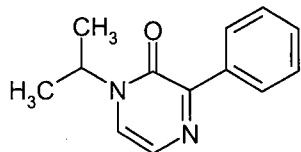
5 $C_{14}H_{15}Cl \ N_2O = 262,73$ Masa 263,1 (M+1)

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



$C_{14}H_{13}Cl \ N_2O = 260,72$ Masa 261,1 (M+1)

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



RMN ^1H (300 MHz / DMSO- d_6) δ (ppm): 1,43 (d, 6H), 5,15 (m,
1H), 7,49 (m, 3H), 7,59 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,30 (m, 2H)

Ensayos biológicos

15 Se seleccionaron células INS-1 para evaluar nuestros compuestos en cuanto a su superior respuesta a la glucosa y otros secretagogos de insulinas fisiológicos y farmacológicos.

Cultivo de células INS-1 pancreáticas

20 Se cultivaron células INS-1 en medio completo, RPMI1640

con 1 mM de piruvato de sodio, 50 μ M de 2-mercaptoetanol, 2 mM de glutamina, 10 mM de HEPES, 100 UI/mL de penicilina y 100 μ g/mL de estreptomicina (CM), suplementado con 10 mM de glucosa y 10% (vol/vol) de suero de ternero fetal inactivado por valor (FCS), tal como describieron Asfari et al. (Endocrinology 130: 167-178, 1992).

Ensayo de secreción de insulina

Se plaquearon y cultivaron células INS-1 en placas de 48 cavidades. Después de cultivar durante 2 días, el medio se retiró y las células se cultivaron durante 24 h con un cambio de medio a 5 mM de glucosa, 1% de FCS. Las células se lavaron luego con buffer HEPES de bicarbonato de Krebs-Ringer (KRBH; 135 mM de NaCl; 3,6 mM de KCl; 5 mM de NaHCO₃; 0,5 mM de NaH₂PO₄; 0,5 mM de MgCl₂; 1,5 mM de CaCl₂ y 10 mM de HEPES; pH 7,4) 0,1% de BSA con 2,8 mM de glucosa y se preincubaron durante 30 min a 37 °C en el mismo buffer. Las células se lavaron luego dos veces y se incubaron durante 1 h en KRBH 0,1% de BSA con 4,2 mM de glucosa y diferentes concentraciones de la molécula ensayada. Se midió la concentración de insulina en los sobrenadantes recolectados con ELISA usando anticuerpo de insulina de rata (Insulin Rat Elit PLUS, cat. ref 10-1145-01).

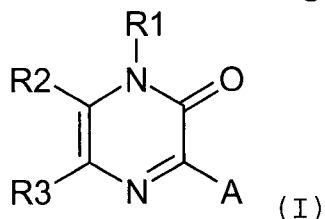
Los resultados de la secreción de insulina se expresan en % de control (glucosa 4,2 mM).

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

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (I)



en donde:

- 5 **R1** está seleccionado de Z;
- R2** está seleccionado de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo;
- R3** está seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo;
- A** está seleccionado de arilo, heteroarilo, arilalquilo,
- 10 en donde los grupos alquilo, arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados de Y;
- Z** es:
- alquilo, alqueno, alquino, alcoxialquilo, arilo,
- 15 arilalquilo, ariloxialquilo, arilalcoxialquilo, ariltioalquilo, arilalquiltioalquilo, heteroarilalquilo, heteroariloxialquilo, heteroarilalcoxialquilo, heteroariltioalquilo, heteroarilalquiltioalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo,
- 20 heterocicloalquiloxialquilo, heterocicloalquilalcoxialquilo, heterocicloalquiltioalquilo, heterocicloalquilalquiltioalquilo, arilalqueno, arilalquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,

cicloalquiloalquilo, cicloalquilalcoialquilo,
cicloalquiltioalquilo, cicloalquilalquiltioalquilo,

cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente
sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de
5 Y;

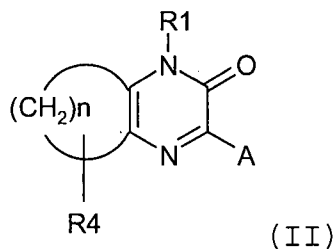
Y es:

hidroxi, tio, halógeno, ciano, trifluorometoxi, trifluo-
rometilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, alquilo,
alcoxi, alquilamino, arilo, arilsulfonilalquilo, ariloxi,
10 arilalcoxi, amino, NR₅R₆, azido, nitro, guanidino, amidino,
fosfono, oxo, carbamoilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo,
alquiltio, SF₅, dos grupos Y pueden formar un metilendioxi;
R₅ y R₆ están seleccionados, de modo independiente, de
hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo,
15 heteroarilalquilo,

en donde los grupos alquilo, arilo y heteroarilo pueden
estar opcionalmente sustituidos con uno o varios
sustituyentes seleccionados de Y,

R₅ y R₆ pueden constituir juntos un heterociclo;

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



en donde:

R1 y A se definen como con anterioridad;

n = 3, 4, 5;

R4 representa uno o varios sustituyentes seleccionados de
5 hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo,
en donde los grupos alquilo, cicloalquilo y arilo pueden
estar opcionalmente sustituidos con uno o varios
sustituyentes, seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo,
alcoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, alquilsulfonilo,
10 NR7R8;

R7 y R8 están seleccionados, de modo independiente, de
hidrógeno, alquilo, cicloalquilo;
así como sus formas racémicas, tautómeros, enantiómeros,
diastereómeros, epímeros y polimorfos y mezclas de ellos y
15 sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,
en donde:

R1 está seleccionado de alquilo, alqueno, alquino,
cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo,
20 heterocicloalquilalquilo, alcoxialquilo,
cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente
sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de
Y;

R2 está seleccionado de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo;

25 R3 está seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo,

cicloalquilo;

A está seleccionado de arilo, heteroarilo,

en donde los grupos arilo y heteroarilo pueden estar
opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes

5 seleccionados de **Y**;

Y es:

hidroxi, tio, halógeno, ciano, trifluorometoxi, trifluo-
rometilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, alquilo,
alcoxi, alquilamino, arilo, arilsulfonilalquilo, ariloxi,

10 arilalcoxi, amino, NR₅R₆, azido, nitro, guanidino, amidino,
fosfono, oxo, carbamoilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo,
alquiltio, SF₅, dos grupos **Y** pueden formar un metilendioxi;

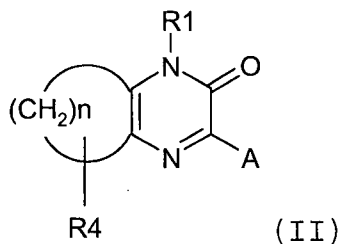
R₅ y **R₆** están seleccionados, de modo independiente, de
hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo,

15 heteroarilalquilo;

en donde los grupos alquilo, arilo y heteroarilo pueden
estar opcionalmente sustituidos con uno o varios
sustituyentes seleccionados de **Y**;

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

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



en donde:

R1 y A se definen como con anterioridad;

n = 3, 4, 5;

R4 representa uno o varios sustituyentes seleccionados de
5 hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo;

en donde los grupos alquilo, cicloalquilo y arilo pueden
estar opcionalmente sustituidos con uno o varios
sustituyentes, seleccionados de hidroxil, halógeno, alquilo,
alcoxi, trifluorometoxil, trifluorometil, alquilsulfonil;
10 así como sus formas racémicas, tautómeros, enantiómeros,
diastereómeros, epímeros y polimorfos y mezclas de ellos y
sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1
ó 2, en donde:

15 **R1** está seleccionado de alquilo, cicloalquilo,
cicloalquilalquilo, alcoxialquilo;

cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente
sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de
halógeno, hidroxil;

20 **R2** está seleccionado de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo;

R3 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, halógeno;

A está seleccionado de arilo, heteroarilo;

en donde los grupos arilo y heteroarilo pueden estar
opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes
25 seleccionados de Y;

Y es:

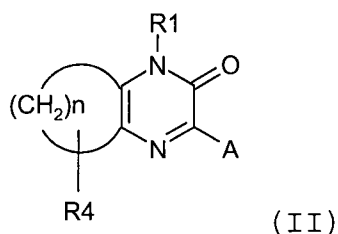
hidroxi, tio, halógeno, ciano, trifluorometoxi,
trifluorometilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo,
alquilo, alcoxi, alquilamino, arilo, arilsulfonilalquilo,
5 ariloxi, arilalcoxi, amino, NR₅R₆, azido, nitro, guanidino,
amidino, fosfono, oxo, carbamoilo, alquilsulfonilo,
alquilsulfinilo, alquiltio,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

R₅ y R₆ están seleccionados, de modo independiente, de
10 hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo,
heteroarilalquilo;

en donde los grupos alquilo, arilo y heteroarilo pueden
estar opcionalmente sustituidos con uno o varios
sustituyentes seleccionados de Y;

15 R₅ y R₆ pueden constituir juntos un heterociclo;

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



en donde:

20 R₁ y A se definen como con anterioridad;

n = 3, 4, 5;

R₄ representa uno o varios sustituyentes seleccionados de

hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo;
en donde los grupos alquilo, cicloalquilo y arilo pueden
estar opcionalmente sustituidos con uno o varios
sustituyentes, seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo,
5 alcoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, alquilsulfonilo;
así como sus formas racémicas, tautómeros, enantiómeros,
diastereómeros, epímeros y polimorfos y mezclas de ellos y
sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3,
10 en donde **R1** es: etilo, propilo, isopropilo, butilo; sec-
butilo, ter-butilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3,
en donde **R2** y **R3** están seleccionados, de modo independiente,
de hidrógeno, alquilo o constituyen un ciclo que corresponde
15 a tetrahydroquinoxalin-2(1H)-ona.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3,
en donde **R2** y **R3** son hidrógeno o constituyen un ciclo que
corresponde a tetrahydroquinoxalin-2(1H)-ona.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3,
20 en donde **A** es: fenilo, indolilo, quinolinilo; cada uno de
estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o
varios grupos seleccionados de **Y**, tal como se define en la
reivindicación 1.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3,
25 en donde **Y** es: halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo,

carboxi, alquilo, alcoxi, alquilsulfonilo, dos grupos Y pueden formar un metilendioxi.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, seleccionados de los
5 siguientes compuestos:

- 1-ciclopropil-3-fenilpirazin-2(1H)-ona;
- 1-(ciclopropilmetil)-3-fenilpirazin-2(1H)-ona;
- 1-etil-3-(4-fluorofenil)pirazin-2(1H)-ona;
- 1-etil-3-(4-metoxifenil)pirazin-2(1H)-ona;
- 10 1-etil-3-(4-metilfenil)pirazin-2(1H)-ona;
- 1-etil-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirazin-2(1H)-ona;
- 1-etil-3-[4-(metilsulfonil)fenil]pirazin-2(1H)-ona;
- 1-etil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazin-2(1H)-ona;
- 1-etil-3-[4-(trifluorometil)fenil]pirazin-2(1H)-ona;
- 15 1-etil-3-fenilpirazin-2(1H)-ona;
- 1-etil-3-(1H-indol-5-il)pirazin-2(1H)-ona;
- 1-etil-3-(1H-indol-6-il)pirazin-2(1H)-ona;
- 1-etil-3-quinolin-6-ilpirazin-2(1H)-ona;
- 1-isopropil-3-fenilpirazin-2(1H)-ona;
- 20 1-butil-3-fenilpirazin-2(1H)-ona;
- 1-isobutil-3-fenilpirazin-2(1H)-ona;
- 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-etilpirazin-2(1H)-ona;
- 3-(2-etoxifenil)-1-etilpirazin-2(1H)-ona;
- 3-(4-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)pirazin-2(1H)-ona;
- 25 3-(4-clorofenil)-1-etil-5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-2(1H)-

ona;

3-(4-clorofenil)-1-etilpirazin-2(1H)-ona;

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

3-(4-ter-butilfenil)-1-etilpirazin-2(1H)-ona;

5 3-fenil-1-propilpirazin-2(1H)-ona;

ácido 4-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)benzoico;

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

10 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, seleccionados de los siguientes compuestos:

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

3-(4-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)pirazin-2(1H)-ona;

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

15 ona;

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

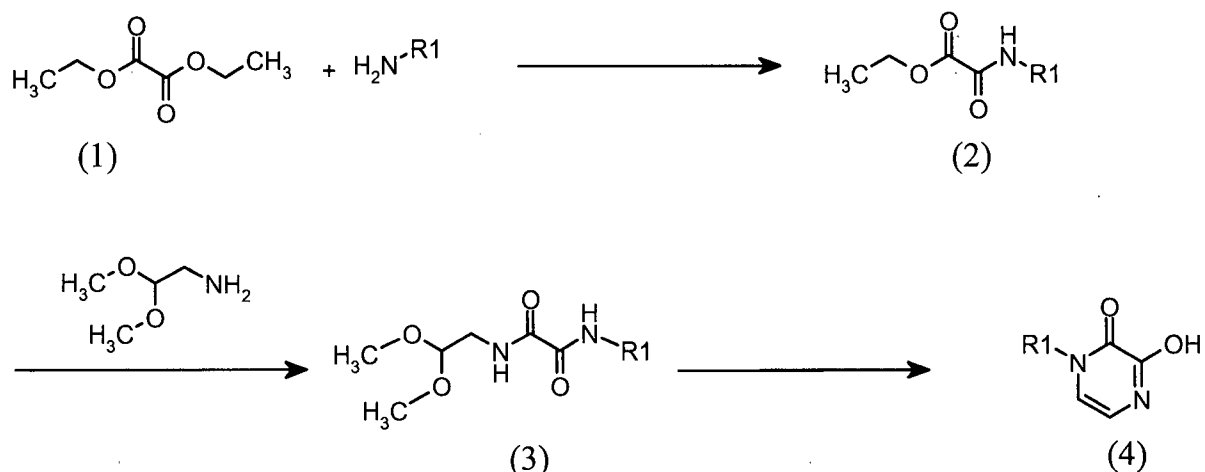
3-fenil-1-propilpirazin-2(1H)-ona;

así como sus formas racémicas, tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, epímeros y polimorfos y mezclas de ellos y

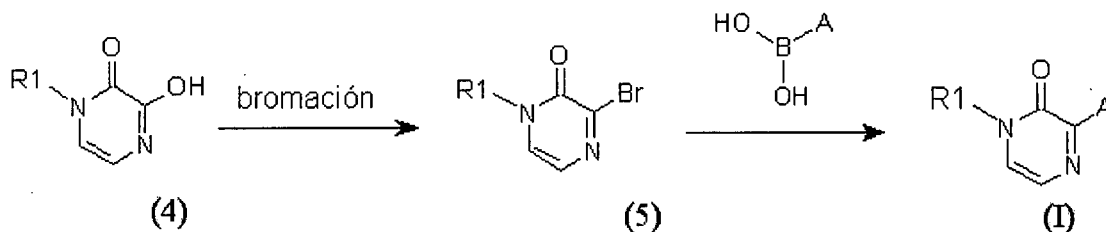
20 sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. Proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (1)



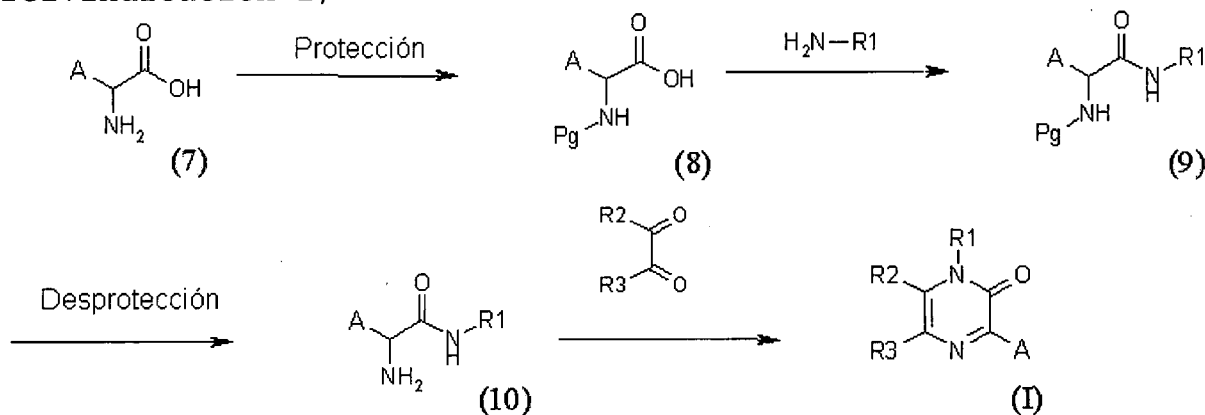
- con una amina $\text{R}_1\text{-NH}_2$, en donde R_1 es tal como se define en la reivindicación 1, en presencia de una sal de amonio cuaternario, como aliquat 336, en un solvente inerte, para
- 5 dar un compuesto de la fórmula (2);
- hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (2) con un aminoacetaldehído dialquilacetato protegido, como (2,2-dimetoxietil)amina, en un alcohol como 2-propanol, para dar un compuesto de la fórmula (3);
- 10 ciclar un compuesto de la fórmula (3) en condiciones ácidas, en un solvente, como ácido acético y una cantidad catalítica de ácido clorhídrico concentrado, para dar un compuesto de la fórmula (4);
- b) bromar el compuesto de la fórmula (4), en donde R_1 es
- 15 tal como se define en la reivindicación 1, usando un agente de bromación, como POBr_3 , en un solvente inerte para dar un compuesto de la fórmula (5);



C)

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (5) con ácidos borónicos o ésteres de ácidos borónicos, en donde A es tal como se define en la reivindicación 1, en presencia de una base, tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio y un catalizador, como cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), en un solvente inerte, para dar compuestos de la fórmula (I), así como sus formas racémicas, tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, epímeros y polimorfos y mezclas de ellos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. Proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende:
proteger la función amino de los derivados de aminoácidos de la fórmula (7), en donde A es tal como se define en la reivindicación 1,



con un grupo protector de la función amina, Pg, con preferencia, un grupo ter-butoxicarbonilo o un grupo benciloxicarbonilo, para dar un compuesto de la fórmula (8); hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (8) con una
5 amina $R1-NH_2$, en donde R1 es tal como se define en la reivindicación 1, en presencia de agentes de acoplamiento, tales como 1-hidroxibenzotriazol, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio, carbonildiimidazol o dicitclohexilcarbodiimida o por
10 generación in situ de anhídrido mixto, por reacción con, por ejemplo, cloroformiato de isobutilo, en presencia de una amina terciaria, tales como N-metilmorfolina, trietilamina o diisopropiletilamina, en un solvente orgánico, para dar una amida de la fórmula (9);
15 desproteger la función amino de compuestos de la fórmula (9), usando ácido orgánico como ácido trifluoroacético o ácido mineral, como ácido clorhídrico o por hidrogenación catalítica, en un solvente, para dar un compuesto de la fórmula (10);
20 ciclar un compuesto de la fórmula (10) con derivados de 1,2-dicarbonilo tales como oxaldehído o derivados cíclicos de 1,2-diona, tales como ciclohexan-1,2-diona o ciclopentan-1,2-diona, opcionalmente sustituido, en donde R2 y R3 son tal como se definen en la reivindicación 1, en un solvente,
25 en presencia de una base mineral, como hidróxido de sodio,

para dar compuestos de la fórmula (I), así como sus formas racémicas, tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, epímeros y polimorfos y mezclas de ellos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 13. Una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la fórmula general (I), y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 14. Un compuesto de la fórmula general (I), en donde R1, R2, R3 y A son tal como se define en la reivindicación 1, así como sus formas racémicas, tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, epímeros y polimorfos y mezclas de ellos y sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación
15 de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de patologías asociadas con hiperglucemia.

 15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, para la preparación de un medicamento que induce la secreción de insulina en respuesta a la concentración de
20 glucosa.

 16. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 14 ó 15, para la preparación de un medicamento apropiado para el tratamiento de diabetes.

 17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación
25 16, para la preparación de un medicamento apropiado para el

tratamiento de diabetes de tipo II.

18. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 14 ó 15, para la preparación de un medicamento apropiado para el tratamiento de enfermedades seleccionadas de
5 dislipidemia y obesidad.

19. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 14 a 17, para la preparación de un medicamento apropiado para el tratamiento de enfermedades seleccionadas de complicaciones microvasculares y macrovasculares
10 relacionadas con la diabetes.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, para el cual dichas complicaciones incluyen hipertensión arterial, aterosclerosis, procesos inflamatorios, microangiopatía, macroangiopatía, retinopatía y neuropatía.

15 21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, para la preparación de un medicamento apropiado para reducir hiperglucemia.

22. Uso de un compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en
20 donde **R1**, **R2**, **R3** y **A** son tal como se define en la reivindicación 1, así como sus formas racémicas, tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, epímeros y polimorfos y mezclas de ellos y sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento, para la prevención y/o el
25 tratamiento de patologías asociadas con hiperglucemia.

RESUMEN

La presente invención se refiere a derivados de arilpirazinona de la fórmula (I), en donde R1, R2, R3 y A son tal como se define en la reivindicación 1, como
5 estimulantes de la secreción de insulina. La invención también se refiere a la preparación y al uso de estos derivados de pirazinona para la prevención y/o el tratamiento de diabetes y patologías asociadas.

130

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/002328

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D241/18 C07D241/38 C07D401/04 C07D403/04 C07D405/04
 A61K31/4965 A61K31/497 A61K31/498 A61P16/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NISHIO, TAKEHIKO ET AL: "Photochemical reactions of tetrahydroquinoxalin-2(1H)-ones and related compounds" HELVETICA CHIMICA ACTA, 74(1), 225-31 CODEN: HCACAV; ISSN: 0018-019X, 1991, XP002533409 page 227; compounds 1A,1D	1-8
X	AZZAM, RASHA ET AL: "Expanding the substitution pattern of 2(1H)-pyrazinones via Suzuki and Heck reactions" TETRAHEDRON, 61(16), 3953-3962 CODEN: TETRAB; ISSN: 0040-4020, 2005, XP025383160 page 3954; compound 7A	1-8



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 June 2009

Date of mailing of the international search report

14/07/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Samsam Bakhtiary, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/002328

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ROMBOUTS, FREDERIK J. R. ET AL: "Synthesis and conformational analysis of Substance P antagonist analogues based on a 1,7-naphthyridine scaffold" TETRAHEDRON, 59(26), 4721-4731 CODEN: TETRAB; ISSN: 0040-4020, 2003, XP004431645 page 4723; compound 11 -----	1-8
X	BERGMAN, JAN ET AL: "Synthesis of 5H-pyrazino[2,3-b]indoles from indole-2,3-dione derivatives" ACTA CHEMICA SCANDINAVICA, 51(6/7), 742-752 CODEN: ACHSE7; ISSN: 0904-213X, 1997, XP002533410 page 744; compound 27B -----	1-8
X	HABIB, M. S. ET AL: "Mechanism and scope of an N-oxide rearrangement" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY 3371-83 CODEN: JCSOA9; ISSN: 0368-1769, 1960, XP000615499 page 3372; compound VI -----	1-8
X	CHEESEMAN ET AL: "Pyrazines. IV. 2,6-Dihydroxy-3,5-diphenylpyrazine and related compounds" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH., GB, vol. 18, 1 January 1971 (1971-01-01), pages 2977-2979, XP002077515 ISSN: 0368-1769 page 2978; compound 10B -----	1-8
X	NISHIO T: "[4+2]Cycloaddition of 2(1H)-pyrazinones and 1,2,4-triazoline-3,5-diones" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, HETEROCORPORATION. PROVO, US, vol. 35, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 655-658, XP002290218 ISSN: 0022-152X page 655; compound 1H -----	1-8
X	BUYSENS K J ET AL: "Synthesis of New Pyrrolo[3,4-b]- and [3,4-c]pyridin(on)es and Related 1,7-Naphthyridinones and 2,7-Naphthyridines via Intramolecular Diels-Alder Reactions of 2(1H)-Pyrazinones" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 52, no. 27, 1 July 1996 (1996-07-01), pages 9161-9178, XP004104003 ISSN: 0040-4020 page 9162; compounds 2C,2D,3C,3D ----- -/--	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/002328

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BUYSENS K J ET AL: "GENERATION OF 6-ALKYLIDENE/BENZYLIDENE-3,6-2(1H)-ONES Y REACTION OF 6-BROMOMETHYLPYRAZIN-2(1H)-ONES WITH METHOXIDE AND FURTHER CONVERSION INTO SPECIFIC PIPERAZINE-2,5-DIONES AND PYRAZIN-2(1H)-ONES" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH, GB, vol. 3, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 231-238, XP009034546 ISSN: 0300-922X page 231; compounds 5C, 5E	1-8
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; KOCEVAR, M. ET AL: "Syntheses and transformations of some 1,2,4-oxadiazolylpyrazines" XP002533411 retrieved from STN Database accession no. 1983:143377 abstract RN=85124-07-8 & JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, 19(6), 1397-402 CODEN: JHTCAD; ISSN: 0022-152X, 1982,	1-8
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HABIB, M. S. ET AL: "Rearrangement of certain quinoxalinecarboxanilides. Isolation of an intermediate in a related N-oxido rearrangement" XP002533412 retrieved from STN Database accession no. 1962:46026 abstract RN= 88614-00-0 & PROCEEDINGS OF THE CHEMICAL SOCIETY, LONDON 167-8 CODEN: PCSLAW; ISSN: 0369-8718, 1961,	1-8
X	EP 0 242 957 A (TOYO JOZO KK [JP]) 28 October 1987 (1987-10-28) page 3, line 1 - page 8, line 12 compounds 110,291-297,374-387,467-480	1-8, 13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/002328

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/092090 A (BRISTOL MYERS SQUIBB PHARMA CO [US]) 21 November 2002 (2002-11-21) tables 2a, 2b, 3, 4 claim 1	1-8, 13
A	----- WO 2004/009586 A (BIOVITRUM AB [SE]; NILSSON BJOERN [SE]; THOR MARKUS [SE]; CERNERUD MAG) 29 January 2004 (2004-01-29) claims 1, 16	1-22
A	----- WO 2005/097136 A (MERCK & CO INC [US]; LIANG JUN [US]; CHAKRAVARTY PRASUN K [US]; PAN DE) 20 October 2005 (2005-10-20) claims 1, 27	1-22
A	----- WO 2007/071646 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; ANDRES-GIL JOSE IGNACIO [ES]; ALCAZAR-V) 28 June 2007 (2007-06-28) claims 1, 24	1-22

134

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

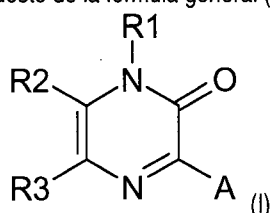
PCT/EP2009/002328

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0242957	A	28-10-1987	DE 3764852 D1	18-10-1990
			JP 62198671 A	02-09-1987
			US 4837319 A	06-06-1989
			US 4877875 A	31-10-1989
			US 4877877 A	31-10-1989
WO 02092090	A	21-11-2002	BG 108425 A	30-12-2004
			BR 0209575 A	20-04-2004
			CA 2446980 A1	21-11-2002
			CN 1527710 A	08-09-2004
			CZ 20033053 A3	12-05-2004
			EE 200300546 A	15-04-2004
			EP 1392309 A1	03-03-2004
			HK 1059220 A1	26-10-2007
			HU 0304048 A2	28-04-2004
			IS 7017 A	07-11-2003
			JP 2004533447 T	04-11-2004
			MX PA03010324 A	17-02-2004
			PL 366577 A1	07-02-2005
			SK 13752003 A3	03-11-2004
			YU 90503 A	03-03-2006
			ZA 200308729 A	10-02-2005
WO 2004009586	A	29-01-2004	AT 353693 T	15-03-2007
			AU 2003243101 A1	09-02-2004
			BR 0312789 A	03-05-2005
			CA 2492924 A1	29-01-2004
			CN 1675198 A	28-09-2005
			DE 60311822 T2	06-12-2007
			DK 1534391 T3	11-06-2007
			EP 1534391 A1	01-06-2005
			ES 2281666 T3	01-10-2007
			HK 1080859 A1	27-07-2007
			JP 2005533847 T	10-11-2005
			KR 20050025628 A	14-03-2005
			MX PA05000784 A	17-06-2005
			NZ 537629 A	31-05-2007
			PT 1534391 E	31-05-2007
			US 2004063693 A1	01-04-2004
WO 2005097136	A	20-10-2005	AU 2005231332 A1	20-10-2005
			CA 2560796 A1	20-10-2005
			CN 1938031 A	28-03-2007
			EP 1732564 A1	20-12-2006
			JP 2007530694 T	01-11-2007
			US 2008280873 A1	13-11-2008
WO 2007071646	A	28-06-2007	AU 2006328558 A1	28-06-2007
			CA 2626220 A1	28-06-2007
			CN 101341135 A	07-01-2009
			EP 1966164 A1	10-09-2008
			US 2009012062 A1	08-01-2009

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl:	C07D 241/018
22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s)	MERCK PATENT GMBH
(30) Prioridad	(31) Prioridad	(32) Fecha
	08008165.6	29/04/2008
	(33) País	EP
	(72) Inventor(es)	GERARD BOTTON Y OTROS
	(74) Apoderado:	LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85) Fecha limite inicio fase nacional:	(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha:	05/11/2009
Fecha de presentación de la solicitud:	N° publicación:	WO 2009/132739 A1
No. de solicitud PCT/EP2009/002328		
(54) Título: DERIVADOS DE ARILPIRAZINONA COMO ESTIMULANTES DE LA SECRECIÓN DE INSULINA, MÉTODOS PARA OBTENERLOS Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE DIABETES		

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de la fórmula general (I)



en donde:

R1 está seleccionado de **Z**:

R2 está seleccionado de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo;

R3 está seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo:

A está seleccionado de arilo, heteroarilo, arilalquilo, en donde los grupos alquilo, arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados de Y;

Z es:

alquilo, alquenido, alquinilo, alcoxialquilo, arilo, arilalquilo,
ariloxialquilo, arilalcoxialquilo, arilitoalquilo, arilalquilitoalquilo,
heteroarilalquilo, heteroariloxialquilo, heteroarilalcoxialquilo,
heteroarilitoalquilo, heteroarilalquilitoalquilo, heterocicloalquilo,
heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquiloxialquilo,
heterocicloalquilalcoxialquilo, heterocicloalquilitoalquilo,
heterocicloalquilalquilitoalquilo, arilalquenido, arilalquenido,
cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquiloxialquilo,
cicloalquilalcoxialquilo, cicloalquilitoalquilo,
cicloalquilalquilitoalquilo,

cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de Y;

Yes:

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

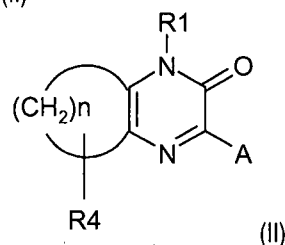
R5 y R6 están seleccionados, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo.

en donde los grupos alquilo, arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes

seleccionados de Y ,

R5 y R6 pueden constituir juntos un heterociclo:

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



en donde:

R1 y **A** se definen como con anterioridad:

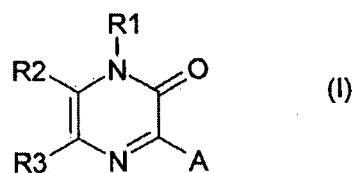
 $n = 3, 4, 5;$

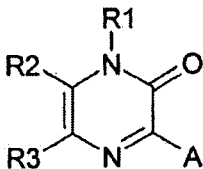
R4 representa uno o varios sustituyentes seleccionados de hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo,

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

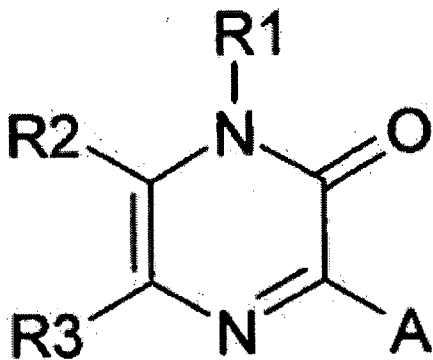
R7 y R8 están seleccionados, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo;

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

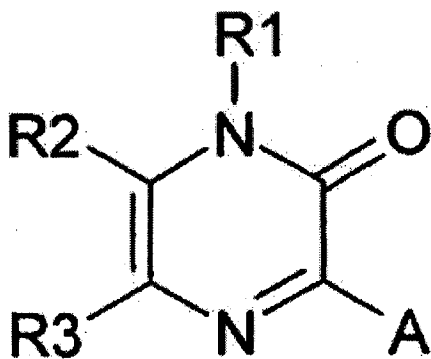




(I)



(I)



(I)

137

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-131722-00000-0000

Fecha: 2010-10-25 11:18:13 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 138

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 88,009
FECHA : OCTUBRE 20 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146325060	19/10/2010	84,872,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 09266-841-025-8

138

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 90017

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 85,453
FECHA : OCTUBRE 11 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-131722-00000-0000

Fecha: 2010-10-25 11:18:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 138

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	156798843	11/10/2010	45,865,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		113 PTC CAP-I EXAMEN DE PATENTIBILIDA	314,000.00
		TOTAL :	\$ 314,000.00

SON: TRESCIENTOS CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 09266-841-025-8



No. 10-131722- -00000-0000

Fecha: 2010-10-25 11:18:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 138

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐ Indicación que se solicita una patente.
☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐ Descripción de la invención
☐ Dibujos de ser estos pertinentes
☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐ Indicación que se solicita una PCT
☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐ Dibujos de ser estos pertinentes
☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
MERCK PATENT GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	10 131722
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/002328
	Fecha inicio fase nacional	29/11/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

00594

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 24 ENE. 2011
adpall

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia