



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 280 599**

51 Int. Cl.:
C07D 241/24 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02788143 .2**
86 Fecha de presentación : **18.12.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1458690**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **22.09.2004**

54 Título: **Derivados de 5,6-diaril-pirazin-2-amida como antagonistas de CB₁.**

30 Prioridad: **19.12.2001 SE 0104330**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.09.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.09.2007

73 Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es: **Berggren, Anna, Ingrid, Kristina;**
Bostrom, Stig, Jonas;
Elebring, Stig, Thomas;
Greasley, Peter;
Terricabras, Emma y
Wilstermann, Johan, Michael

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 280 599 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de 5,6-diaril-pirazin-2-amida como antagonistas de CB₁.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a ciertos compuestos de pirazincarboxamida de fórmula I, a procedimientos para preparar tales compuestos, a su uso en el tratamiento de la obesidad, de trastornos psiquiátricos y neurológicos, a métodos para su uso terapéutico, y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

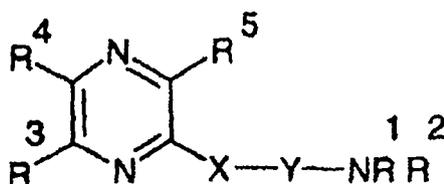
10 **Antecedentes de la invención**

Se sabe que ciertos moduladores de CB₁ (conocidos como antagonistas, o agonistas inversos) son útiles en el tratamiento de la obesidad, de trastornos psiquiátricos y neurológicos (documentos WO 01/70700 y EP 656354). Sin embargo, existe la necesidad de moduladores de CB₁ con propiedades fisicoquímicas y/o propiedades DMPK y/o propiedades farmacodinámicas mejoradas.

Se afirma que las pirazincarboxamidas poseen propiedades antitrombóticas (documento WO 92/02513). Los compuestos descritos en este documento son rechazados de las reivindicaciones de compuestos de la presente invención. En el documento CH 458.361 se describe el ácido 5,6-difenil-2-pirazincarboxílico.

20 **Descripción de la invención**

La invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I)



35 y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y formas cristalinas de los mismos, en la que

R¹ y R² representan independientemente:

40 un grupo alquilo C₁₋₆;

un grupo (amino)alquilo C₁₋₄- en el que el amino está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₃;

45 un grupo carbocíclico C₃₋₁₅ no aromático, opcionalmente sustituido;

un grupo (cicloalquil C₃₋₁₂)alquilo C₁₋₃-;

50 un grupo -(CH₂)_r(fenil)_s en el que r es 0, 1, 2, 3 ó 4, s es 1 cuando r es 0, o de otro modo s es 1 ó 2, y los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno, dos o tres grupos representados por Z;

naftilo;

55 antraceno;

un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros saturado que contiene un nitrógeno, y opcionalmente uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional, en el que el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₃, hidroxilo o bencilo;

1-adamantilmetilo;

65 un grupo -(CH₂)_tHet en el que t es 0, 1, 2, 3 ó 4, y la cadena alquilenos está opcionalmente sustituida con uno o más grupos alquilo C₁₋₃, y Het representa un heterociclo aromático opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₅, un grupo alcoxi C₁₋₅ o halo;

ES 2 280 599 T3

o R¹ representa H, y R² es como se define anteriormente;

o R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros saturado que contiene un nitrógeno y opcionalmente uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional; en el que el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₃, hidroxilo o bencilo;

X es CO o SO₂;

Y está ausente o representa NH opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃;

R³ y R⁴ representan independientemente fenilo, tienilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos representados por Z;

Z representa un grupo alquilo C₁₋₃, un grupo alcoxi C₁₋₃, hidroxilo, halo, trifluorometilo, trifluorometiltio, trifluorometoxi, trifluorometilsulfonilo, nitro, amino, mono- o di-alquil C₁₋₃-amino, mono- o di-alquil C₁₋₃-amido, alquil C₁₋₃-sulfonilo, alcoxi C₁₋₃-carbonilo, carboxi, ciano, carbamoilo, mono- o di-alquilo C₁₋₃, carbamoilo, sulfamoilo y acetilo; y

R⁵ es H, un grupo alquilo C₁₋₃, un grupo alcoxi C₁₋₃-metilo, trifluorometilo, un grupo hidroxilo-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-carbonilo, carboxi, ciano, carbamoilo, mono- o di-alquil C₁₋₃-carbamoilo, acetilo, o hidrazinocarbonilo de fórmula -CONHR^aR^b, en la que R^a y R^b son como se definen anteriormente para R¹ y R² respectivamente;

con la condición de que cuando R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan 4-metilpiperazin-1-ilo, o R¹ representa H y R² representa metilo o 1-bencilpiperidin-4-ilo, X es CO, Y está ausente y R⁵ es H, entonces R³ y R⁴ no representen ambos 4-metoxifenilo.

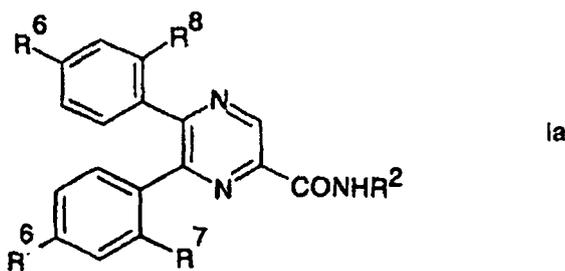
A continuación se dan valores adicionales para R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ en compuestos de fórmula I. Se entenderá que tales valores se pueden usar, cuando sea apropiado, con cualquiera de las definiciones reivindicaciones o realizaciones definidas aquí anteriormente o en lo sucesivo.

En un grupo de compuestos de fórmula I, R¹ representa H, R² representa ciclohexilo, X es CO e Y está ausente.

En un segundo grupo de compuestos de fórmula I, R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan 1-piperidinilo.

En un tercer grupo de compuestos de fórmula I, R¹ representa H y R² representa fenilo.

Un cuarto grupo de compuestos de fórmula I se representa mediante la fórmula Ia



y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y formas cristalinas de los mismos, en la que

R² representa ciclohexilo, 1-piperidinilo o fenilo;

R⁶ representa H, cloro, bromo, metilo o metoxi; y

cuando R⁷ representa H, R⁸ representa H o cloro; y

cuando R⁷ representa cloro, R⁸ representa H o cloro.

En un quinto grupo de compuestos de fórmula I, R⁵ es H.

En un sexto grupo de compuestos de fórmula I, X es CO.

ES 2 280 599 T3

En un séptimo grupo de compuestos de fórmula I, X es SO₂.

En un octavo grupo de compuestos de fórmula I, Y está ausente.

5 “Sal farmacéuticamente aceptable”, cuando tales sales sean posibles, incluyen tanto sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables como sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables. Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de Fórmula I es, por ejemplo, una sal de adición de ácidos de un compuesto de Fórmula I que sea suficientemente básico, por ejemplo una sal de adición de ácidos con un ácido inorgánico u orgánico, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, trifluoroacético, cítrico o maleico; o, por ejemplo, una
10 sal de un compuesto de Fórmula I que sea suficientemente básico, por ejemplo una sal de metal alcalino o alcalino-térreo, tal como una sal de sodio, de calcio o de magnesio, o una sal de amonio, o una sal con una base orgánica tal como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris(2-hidroxiethyl)amina.

A lo largo de toda la memoria descriptiva y de las reivindicaciones anejas, una fórmula o nombre químico dado deberá englobar todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y sus racematos, así como mezclas en diferentes
15 proporciones de los enantiómeros individuales, cuando existan tales isómeros y enantiómeros, así como sus sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos, tales como, por ejemplo, hidratos. Los isómeros se pueden separar usando técnicas convencionales, por ejemplo cromatografía o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden aislar mediante separación del racemato, por ejemplo mediante cristalización fraccionada, resolución o mediante HPLC. Los
20 diastereómeros se pueden aislar por separación de mezclas de isómeros, por ejemplo mediante cristalización fraccionada, HPLC o mediante cromatografía ultrarrápida. Como alternativa, los estereoisómeros se pueden obtener mediante síntesis quirales a partir de materiales de partida quirales, en condiciones que no provocarán la racemización o epimerización, o mediante derivatización, con un reactivo quiral. Todos los estereoisómeros están incluidos dentro del alcance de la invención. Todos los tautómeros, cuando sea posible, están incluidos dentro del alcance de la invención.

25 Las siguientes definiciones se aplicarán a lo largo de toda la memoria descriptiva y de las reivindicaciones anejas.

Excepto que se establezca o se indique de otro modo, el término “alquilo” significa un grupo alquilo lineal o ramificado. Los ejemplos de dicho alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo,
30 y t-butilo. Los grupos alquilo preferidos son metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo terciario.

Excepto que se establezca o se indique de otro modo, el término “alcoxi” representa un grupo O-alquilo, en el que alquilo es como se define anteriormente.

35 Excepto que se establezca o se indique de otro modo, el término “halógeno” debe significar flúor, cloro, bromo o yodo.

Los compuestos específicos de la invención son uno o más de los siguientes:

40 *N*-(1-piperidinil)-5,6-difenil-2-pirazincarboxamida;
N-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-bromofenil)-2-pirazincarboxamida;
N-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-metilfenil)-2-pirazincarboxamida;
45 *N*-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-metoxifenil)-2-pirazincarboxamida;
N-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-clorofenil)-2-pirazincarboxamida;
50 *N*-(1-piperidinil)-5,6-bis(2-clorofenil)-2-pirazincarboxamida;
N-ciclohexil-5,6-difenil-2-pirazincarboxamida;
N-ciclohexil-5,6-bis(4-bromofenil)-2-pirazincarboxamida;
55 *N*-ciclohexil-5,6-bis(4-metilfenil)-2-pirazincarboxamida;
N-ciclohexil-5,6-bis(4-metoxifenil)-2-pirazincarboxamida;
60 *N*-ciclohexil-5,6-bis(4-clorofenil)-2-pirazincarboxamida;
N-ciclohexil-5,6-bis(2-clorofenil)-2-pirazincarboxamida;
N,5,6-trifenil-2-pirazincarboxamida;
65 *N*-fenil-5,6-bis(4-metilfenil)-2-pirazincarboxamida;
N-fenil-5,6-bis(4-metoxifenil)-2-pirazincarboxamida;

ES 2 280 599 T3

N-fenil-5,6-bis(4-clorofenil)-2-pirazincarboxamida;

N-fenil-5,6-bis(2-clorofenil)-2-pirazincarboxamida;

5 *N*-(1-piperidinil)-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-pirazincarboxamida; y

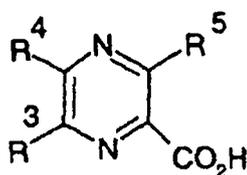
N-(1-piperidinil)-6-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-2-pirazincarboxamida;

10 y, cuando sea aplicable, sus isómeros ópticos, tautómeros, estereoisómeros y racematos, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y formas cristalinas.

Métodos de preparación

15 Los compuestos de la invención se pueden preparar como se esquematiza más abajo, según cualquiera de los siguientes métodos. Sin embargo, la invención no se limita a estos métodos, y los compuestos también se pueden preparar como se describió en la técnica anterior para compuestos estructuralmente relacionados.

20 Los compuestos de fórmula I, en la que X es CO, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II



II

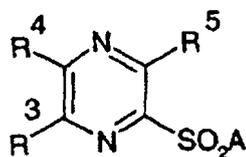
35 en la que R³, R⁴ y R⁵ son como se definen previamente, con una amina de fórmula III



III

40 en un disolvente inerte, por ejemplo diclorometano, en presencia de un agente de acoplamiento, por ejemplo una carbodiimida, por ejemplo, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, y opcionalmente en presencia de un catalizador, por ejemplo un catalizador básico, por ejemplo 4-dimetilamino-piridina, en una temperatura en el intervalo de -25°C hasta 150°C.

45 Los compuestos de fórmula I, en la que X es SO₂, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV



IV

60 en la que R³, R⁴ y R⁵ son como se definen anteriormente, y A representa halo, con una amina de fórmula V



V

65 en un disolvente inerte, por ejemplo diclorometano, y opcionalmente en presencia de un catalizador, por ejemplo un catalizador básico, por ejemplo 4-dimetilamino-piridina, a una temperatura en el intervalo de -25°C hasta 150°C.

Los compuestos de fórmulas II, III, IV y V se pueden preparar como se describe en los Ejemplos y mediante otros métodos conocidos por los expertos en la técnica. Algunos compuestos de fórmulas II, III, IV y V son nuevos, y se

ES 2 280 599 T3

reivindican como un aspecto adicional de la presente invención como intermedios útiles. Se reivindican específicamente compuestos de fórmula II en la que R³, R⁴ y R⁵ son como se definen previamente, con la excepción de ácido 5,6-difenil-2-pirazincarboxílico y ácido 5,6-bis(4-metoxifenil)-2-pirazincarboxílico.

5 Los compuestos de la invención se pueden aislar a partir de sus mezclas de reacción usando técnicas convencionales.

Las personas expertas en la técnica apreciarán que, a fin de obtener compuestos de la invención de una manera alternativa y en algunas ocasiones más conveniente, las etapas individuales del procedimiento mencionadas aquí
10 anteriormente se pueden realizar en orden diferente, y/o las reacciones individuales se pueden realizar en una etapa diferente en la ruta global (es decir, las transformaciones químicas se pueden realizar con intermedios diferentes a los asociados aquí anteriormente con una reacción particular).

La expresión “disolvente inerte” se refiere a un disolvente que no reacciona con los materiales de partida, reactivos,
15 intermedios ni productos de manera que pueda afectar adversamente al rendimiento del producto deseado.

Preparaciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención se administrarán normalmente mediante las vías oral, parenteral, intravenosa,
20 intramuscular, subcutánea o mediante otras vías inyectables, mediante la vía bucal, rectal, vaginal, transdérmica y/o nasal, y/o vía inhalación, en forma de preparaciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente activo o una sal de adición farmacéuticamente aceptable, en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del trastorno y del paciente a tratar, y de la vía de administración, las composiciones se pueden administrar a dosis variables.

Las dosis diarias adecuadas de los compuestos de la invención en el tratamiento terapéutico de seres humanos son
25 de alrededor de 0,001-10 mg/kg de peso corporal, preferiblemente 0,01-1 mg/kg de peso corporal.

Se prefieren las formulaciones orales, particularmente comprimidos o cápsulas que se pueden formular mediante
30 métodos conocidos por los expertos en la técnica y que proporcionan dosis del compuesto activo en el intervalo de 0,5 mg a 500 mg, por ejemplo 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg y 250 mg.

Un compuesto de la invención también se puede combinar con otros agentes contra la obesidad, tal como Orlistat,
35 o un inhibidor de la recaptación de la monoamina, por ejemplo Sibutramina. Además, un compuesto de la invención también se puede combinar con agentes terapéuticos que son útiles en el tratamiento de trastornos o patologías asociadas con la obesidad (tales como diabetes tipo II, síndrome metabólico, dislipidemia, tolerancia alterada a la glucosa, hipertensión, cardiopatía coronaria, hepatitis esteatorreica no alcohólica, osteoartritis y algunos cánceres) y patologías psiquiátricas y neurológicas.

Según un aspecto adicional de la invención, también se proporciona una formulación farmacéutica que incluye
40 cualquiera de los compuestos de la invención, o sus derivados farmacéuticamente aceptables, en mezcla con adyuvantes, diluyentes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Propiedades farmacológicas

Los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento de obesidad, trastornos psiquiátricos tales como trastornos
45 psicóticos, esquizofrenia, trastornos bipolares, ansiedad, trastornos ansio-depresivos, depresión, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, trastornos obsesivo-compulsivos, anorexia, bulimia, trastornos de la atención como ADHD, epilepsia, y patologías relacionadas, y trastornos neurológicos tales como demencia, trastornos neurológicos (por ejemplo, esclerosis múltiple), síndrome de Raynaud, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer. Los compuestos también son potencialmente útiles para el tratamiento de trastornos inmunitarios, cardiovasculares, reproductivos y endocrinos, choque séptico y enfermedades relacionadas con los sistemas respiratorio y gastrointestinal (por ejemplo, diarrea). Los compuestos son también potencialmente útiles como agentes en el
50 tratamiento de indicaciones de abuso prolongado, adicción y/o recaída, por ejemplo para tratar una dependencia de una droga (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc.) y/o para tratar síntomas de la retirada de las drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc.). Los compuestos también pueden eliminar el aumento de peso que normalmente acompaña al abandono del tabaquismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, como se define previamente, para
60 uso como un medicamento.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I (incluyendo los
65 compuestos de la condición de exclusión) en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de obesidad, trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos, esquizofrenia, trastornos bipolares, ansiedad, trastornos ansio-depresivos, depresión, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, trastornos obsesivo-compulsivos, anorexia, bulimia, trastornos de la atención, como ADHD, epilepsia, y patologías relacionadas, trastornos neurológicos tales como demencia, trastornos neurológicos (por ejemplo, esclerosis múltiple), enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer, trastornos inmunitarios, cardiovasculares, reproductivos y endocrinos,

choque séptico, enfermedades relacionadas con los sistemas respiratorio y gastrointestinal (por ejemplo, diarrea), e indicaciones de abuso prolongado, adicción y/o recaída, por ejemplo para tratar la dependencia de las drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc.) y/o para tratar los síntomas de la retirada de las drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc.).

5

En aún un aspecto adicional, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I para uso en el tratamiento de obesidad, trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos, tales como esquizofrenia y trastornos bipolares, ansiedad, trastornos ansio-depresivos, depresión, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, trastornos obsesivo-compulsivos, anorexia, bulimia, trastornos de la atención como ADHD, epilepsia, y patologías relacionadas, trastornos neurológicos tales como demencia, trastornos neurológicos (por ejemplo, esclerosis múltiple), enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer, trastornos inmunitarios, cardiovasculares, reproductivos y endocrinos, choque séptico, enfermedades relacionadas con los sistemas respiratorio y gastrointestinal (por ejemplo, diarrea), e indicaciones de abuso prolongado, adicción y/o recaída, por ejemplo para tratar la dependencia de las drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc.) y/o para tratar los síntomas de la retirada de las drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiáceos, etc.), que comprende administrar una cantidad farmacológicamente eficaz de un compuesto de fórmula I

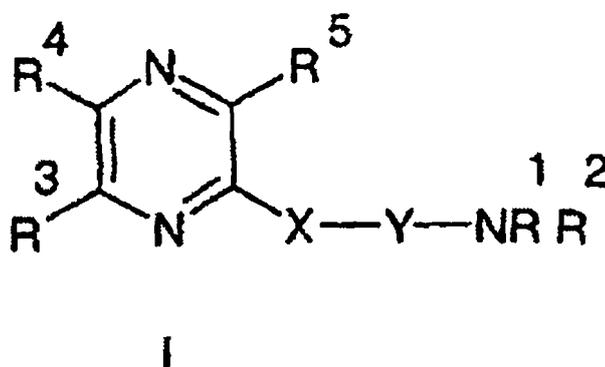
10

15

20

25

30



y sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y formas cristalinas del mismo, en la que

35

R¹ y R² representan independientemente:

un grupo alquilo C₁₋₆;

40

un grupo (amino)alquilo C₁₋₄ en el que el amino está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₃;

un grupo carboxílico C₃₋₁₅ no aromático opcionalmente sustituido;

45

un grupo (cicloalquil C₃₋₁₂)alquilo C₁₋₃;

un grupo -(CH₂)_r(fenilo)_s en el que r es 0, 1, 2, 3 ó 4, s es 1 cuando r es 0, o de otro modo s es 1 ó 2, y el grupo fenilo está, de forma opcional, independientemente sustituido con uno, dos o tres grupos representados por Z;

50

naftilo;

antraceno;

55

un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros saturado que contiene un nitrógeno y, opcionalmente, uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional, en el que el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₃, hidroxilo o bencilo;

1-adamantilmetilo;

60

un grupo -(CH₂)_tHet en el que t es 0, 1, 2, 3 ó 4, y la cadena alquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos alquilo C₁₋₃, y Het representa un heterociclo aromático opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₅, un grupo alcoxi C₁₋₅ o halo;

65

o R¹ representa H y R² es como se define anteriormente;

o R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros saturado que contiene un nitrógeno y, opcionalmente, uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un

ES 2 280 599 T3

nitrógeno adicional; en el que el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₃, hidroxilo o bencilo;

X es CO o SO₂;

Y está ausente o representa NH opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃;

R³ y R⁴ representan independientemente fenilo, tienilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos representados por Z;

Z representa un grupo alquilo C₁₋₃, un grupo alcoxi C₁₋₃, hidroxilo, halo, trifluorometilo, trifluorometiltio, trifluorometoxi, trifluorometilsulfonilo, nitro, amino, mono- o di-alquil C₁₋₃-amino, mono- o di-alquil C₁₋₃-amido, alquil C₁₋₃-sulfonilo, alcoxi C₁₋₃-carbonilo, carboxi, ciano, carbamoilo, mono- o di-alquil C₁₋₃-carbamoilo, sulfamoilo y acetilo; y

R⁵ es H, un grupo alquilo C₁₋₃, un grupo alcoxi C₁₋₃-metilo, trifluorometilo, un grupo hidroxilo-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-carbonilo, carboxi, ciano, carbamoilo, mono- o di-alquil C₁₋₃-carbamoilo, acetilo, o hidrazinocarbonilo de la fórmula -CONHNR^aR^b, en la que R^a y R^b son como se definen anteriormente para R¹ y R² respectivamente;

a un paciente que lo necesite.

Los compuestos de la presente invención son particularmente adecuados para el tratamiento de la obesidad, por ejemplo reduciendo el apetito y el peso corporal, manteniendo la reducción del peso y previniendo la recaída.

Ejemplos

Abreviaturas

DCM - diclorometano

DMF - dimetilformamida

DMAp - 4-dimetilaminopiridina

EDC - 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

TEA - trietilamina

TFA - ácido trifluoroacético

DMSO - dimetilsulfóxido

DEA - dietilamina

PCC - clorocromato de piridinio

DCM - diclorometano

t triplete

s singlete

d doblete

q cuartete

quint quintete

m multiplete

br ancho

bs singlete ancho

dm doblete de multipletes

bt triplete ancho

dd doblete de dobletes.

ES 2 280 599 T3

Procedimientos Experimentales Generales

Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas de cuadrupolo individual Micromass ZQ o de cuadrupolo individual Micromass LCZ, ambos equipados con una interfaz de electropulverización asistida neumáticamente (LC-MS). Las medidas de RMN ¹H se realizaron en un aparato Varian Mercury 300 o en un Varian Inova 500, que funciona a frecuencias de ¹H de 300 y 500 MHz, respectivamente. Los desplazamientos químicos se dan en ppm, con CDCl₃ como patrón interno.

La purificación se realizó en una HPLC semipreparativa con un colector de fracción accionado por masas, espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo Shimadzu QP 8000 equipado con una columna C8 de 19 x 100 mm. La fase móvil usada fue, si no se afirma nada más, acetonitrilo y tampón (0,1 M de NH₄Ac:acetonitrilo 95:5).

Para aislar los isómeros, se usó una columna Kromasil CN E9344 (250 x 20 mm i.d.). Como fase móvil, se usó heptano:acetato de etilo:DEA 95:5:0,1 (1 ml/min.). La recogida de fracciones fue guiada usando un detector de UV (330 nm).

Síntesis de intermedios

Los siguientes intermedios no están comercialmente disponibles, y por lo tanto se prepararon como se describió en la Preparación A (Chem. Ber., 100, 1967, p. 555).

Preparación A

(a) *Ácido 5,6-difenil-pirazin-2-carboxílico*

Se añadieron el monohidrocloruro del ácido 2,3-diaminopropiónico (500 mg, 3,56 mmoles) y bencilo (890 mg, 4,23 mmoles) a una disolución de hidróxido sódico (677 mg, 16,93 mmoles) en metanol (10 ml). Se añadió una porción extra de metanol (5 ml), y la mezcla de reacción se puso a reflujo durante 20 minutos. La mezcla se enfrió hasta 25°C, y se burbujeó aire a su través durante 30 minutos. Se añadió ácido clorhídrico (ac., 2 M) hasta que la mezcla de reacción alcanzó pH 2. La disolución se extrajo con éter dietílico. Las fases del éter dietílico combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el producto bruto. MS *m/z* 277 (M+H)⁺. El producto bruto se usó en las etapas descritas a continuación, sin purificación adicional.

(b) *Ácido 5,6-bis-(4-bromofenil)-pirazin-2-carboxílico*

El compuesto del título se preparó esencialmente como se describe en la Preparación A, etapa (a), usando monohidrocloruro de ácido 2,3-diaminopropiónico (600 mg, 4,26 mmoles) y 4,4'-dibromobencilo (1,745 g, 4,26 mmoles, 90%) como materiales de partida. La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 2 horas, y se burbujeó aire a su través durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico (ac., 2 M) hasta pH 2. La mezcla se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en agua. Las disoluciones se extrajeron con éter dietílico, las fases del éter dietílico combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto (500 mg, 27%) se usó en las etapas descritas a continuación sin purificación adicional. MS *m/z* 435, 437, 439 (M+H)⁺.

(c) *Ácido 5,6-di-p-tolil-pirazin-2-carboxílico*

El compuesto del título se preparó como se describe en la Preparación A, etapa (a), usando 4,4'-dimetilbencilo (848 mg, 3,56 mmoles). La mezcla de reacción se puso a reflujo, sin embargo, durante 1 hora, y se burbujeó aire a través de la mezcla de reacción durante alrededor de 7 horas. La mezcla se evaporó, y el residuo se disolvió en agua. Se añadió ácido clorhídrico (ac., 2 M) hasta que se alcanzó pH 2. La disolución se extrajo con éter dietílico. Las fases del éter dietílico combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto (918 mg, 85%) se usó en las etapas descritas a continuación, sin purificación adicional. MS *m/z* 305 (M+H)⁺.

(d) *Ácido 5,6-bis-(4-metoxifenil)pirazin-2-carboxílico*

El compuesto del título se preparó como se describe en la Preparación A, etapa (c), usando 4,4'-dimetoxibencilo (961 mg, 3,56 mmoles) como material de partida. La mezcla de reacción se puso a reflujo toda la noche, y se burbujeó aire a través de la mezcla durante 8 horas. El producto bruto (435 mg, 36%) se usó en las etapas descritas a continuación, sin purificación adicional. MS *m/z* 335 (M+H)⁺.

(e) *Ácido 5,6-bis-(4-clorofenil)pirazin-2-carboxílico*

El compuesto del título se preparó como se describe en la Preparación A, etapa (c), usando 4,4'-diclorobencilo (993 mg, 3,56 mmoles). El reflujo durante 1 hora dio directamente el producto bruto (923 mg, 75%), que se usó en las etapas descritas más abajo, sin purificación adicional. MS *m/z* 343, 345, 347 (M-H)⁻.

ES 2 280 599 T3

(f) *Ácido 5,6-bis-(2-clorofenil)pirazin-2-carboxílico*

El compuesto del título se preparó como se describe en la Preparación A, etapa (c), usando 2,2'-diclorobencilo (993 mg, 3,56 mmoles). El producto bruto (895 mg, 73%) se usó en las etapas descritas a continuación, sin purificación adicional. MS m/z 343, 345, 347 (M-H)⁻.

(h) *1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)etano-1,2-diona*

Se disolvió 2-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-etanona (2,7 g, 9,01 mmoles) en 1,2-dicloroetano (25 ml), y se añadieron PCC recientemente preparado (3,89 g, 18,02 mmoles), piridina (1,43 g, 18,02 mmoles) y tamices moleculares. La mezcla de reacción se puso a reflujo toda la noche en una atmósfera inerte. La disolución se enfrió hasta 25°C, se filtró a través de sílice, y después se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto bruto (1,9 g, 66%) se usó directamente en la siguiente etapa. RMN ¹H (500 MHz) δ 7,97 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,44 (d, 1H).

(i) *Ácido 5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)pirazin-2-carboxílico* y *ácido 6-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)pirazin-2-carboxílico*

Los compuestos del título se prepararon como se describe en la Preparación A, etapa (a), usando 1-(4-clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)etano-1,2-diona (1,85 g; 5,90 mmoles) procedente de la Preparación A, etapa (g), y el monocloruro de ácido 2,3-diaminopropiónico (0,61 g, 5,90 mmoles), como materiales de partida. La mezcla se puso a reflujo durante 30 minutos, y después se trató directamente. El producto bruto se dejó reposar toda la noche para que se aromatizase. La cromatografía ultrarrápida (SiO₂, DCM:metanol 10:1, 1% de ácido acético) dio la mezcla de isómeros (0,2 g, 10%). MS m/z 377, 379, 381 (M-H)⁻.

Ejemplos de la invención

Ejemplo 1

N-(1-piperidinil)-5,6-difenil-2-pirazincarboxamida

Se disolvió ácido 5,6-difenil-pirazin-2-carboxílico (500 mg, 1,81 mmoles), procedente de la Preparación A, etapa (a), en DCM (4 ml) y DMF (150 μ l). Se añadieron DMAP (22 mg, 0,18 mmoles) y 1-aminopiperidina (218 mg, 2,17 mmoles), y la disolución se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota una suspensión de EDC (1,99 mmoles, en 2 ml de DCM y 100 μ l de DMF). La mezcla de reacción se agitó a 25°C. Después de 17 horas, se añadió 1-aminopiperidina adicional (40 mg, 0,40 mmoles) y EDC (76 mg, 0,40 mmoles), y la mezcla se agitó durante 3 horas adicionales. El producto bruto se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida (SiO₂, acetato de etilo:hexano 2:1) dio el compuesto del subtítulo (160 mg, 25%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (300 MHz) δ 9,41 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,50-7,29 (m, 10H), 2,94 (t, 4H), 1,81 (m, 4H), 1,50 (m, 2H).

MS m/z 359 (M+H)⁺.

Ejemplo 2

N-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-bromofenil)-2-pirazincarboxamida

Se añadieron DMAP (0,025 mmoles, en 500 μ l de DCM), 1-aminopiperidina (0,25 mmoles, en 1100 μ l de DCM), y EDC (0,27 mmoles, en 1100 μ l de DCM y enfriado hasta 8°C) a ácido 5,6-bis-(4-bromofenil)-pirazin-2-carboxílico (108 mg, 0,25 mmoles) procedente de la Preparación A, etapa (b). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 20 h, después se lavó con disolución saturada de NaHCO₃, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. La HPLC semipreparativa (0,01% de TEA en la fase tamponada) dio el compuesto del subtítulo (6,7 mg, 5,4%).

RMN ¹H (300 MHz) δ 9,41 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 2,94 (t, 4H), 1,81 (m, 4H), 1,55-1,45 (m, 2H).

MS m/z 515, 517, 519 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

N-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-metilfenil)-2-pirazincarboxamida

Se usó el ácido 5,6-di-*p*-tolil-pirazin-2-carboxílico (76 mg, 0,25 mmoles) procedente de la Preparación A, etapa (c), como se describe en el Ejemplo 2, para dar el compuesto del título (27 mg, 28%).

ES 2 280 599 T3

RMN ¹H (300 MHz) δ 9,35 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,38 (d, 4H), 7,18 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 2,92 (t, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,86-1,75 (m, 4H), 1,54-1,44 (m, 2H).

MS m/z 387 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 4

N-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-metoxifenil)-2-pirazincarboxamida

10 Se usó el ácido 5,6-bis-(4-metoxifenil)-pirazin-2-carboxílico (84 mg, 0,25 mmoles) procedente de la Preparación A, etapa (d), como se describe en el Ejemplo 2, para dar el compuesto del título (20 mg, 19%).

RMN ¹H (300 MHz) δ 9,31 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,93 (t, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,54-1,45 (m, 2H).

15

MS m/z 419 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

N-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-clorofenil)-2-pirazincarboxamida

20 Se usó el ácido 5,6-bis-(4-clorofenil)-pirazin-2-carboxílico (86 mg, 0,25 mmoles) procedente de la Preparación A, etapa (e), como se describe en el Ejemplo 2, para dar el compuesto del subtítulo (16 mg, 15%).

25 RMN ¹H (300 MHz) δ 9,40 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,45-7,31 (m, 8H), 2,94 (t, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,54-1,45 (m, 2H).

MS m/z 427, 429, 431 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

30

N-(1-piperidinil)-5,6-bis(2-clorofenil)-2-pirazincarboxamida

35 Se usó el ácido 5,6-bis-(2-clorofenil)-pirazin-2-carboxílico (86 mg, 0,25 mmoles) procedente de la Preparación A, etapa (f), como se describe en el Ejemplo 2, para dar el compuesto del subtítulo (6 mg, 6%).

RMN ¹H (300 MHz) δ 9,52 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,44-7,17 (d, 8H), 2,94-2,88 (t, 4H), 1,85-1,70 (m, 4H), 1,52-1,44 (m, 2H).

35

MS m/z 427, 429, 431 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 7

N-ciclohexil-5,6-difenil-2-pirazincarboxamida

45 Se hizo reaccionar el ácido 5,6-difenil-pirazin-2-carboxílico (70 mg, 0,25 mmoles) procedente de la Preparación A, etapa (a), esencialmente como se describe en el Ejemplo 2, pero con ciclohexilamina (0,25 mmoles, en 1 ml de DCM), DMAP (0,025 mmoles, en 0,5 ml de DCM), EDC (0,28 mmoles, en 1 ml de DCM, y enfriado hasta 8°C) y DMF (100 μl). La HPLC semipreparativa (0,15% de TFA/agua:acetonitrilo 95:5 en lugar de la fase tampón) dio el compuesto del título (7 mg, 8%) después de lavar con disolución de Na₂CO₃.

50

RMN ¹H (300 MHz) δ 9,41 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,49-7,28 (m, 10H), 4,12-3,97 (m, 1H), 2,13-1,23 (m, 10H).

MS m/z 358 (M+H)⁺.

Ejemplo 8

N-ciclohexil-5,6-bis(4-bromofenil)-2-pirazincarboxamida

60 Se usó el ácido 5,6-bis-(4-bromofenil)-pirazin-2-carboxílico (109 mg, 0,25 mmoles) procedente de la Preparación A, etapa (b), como se describe en el Ejemplo 7. La HPLC semipreparativa (0,15% de TFA/agua:acetonitrilo 95:5 en lugar de la fase tampón) dio el compuesto del título (7 mg, 8%) después de lavar con disolución de Na₂CO₃.

RMN ¹H (300 MHz) δ 9,41 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 4,11-3,96 (m, 1H), 2,12-1,20 (m, 10H).

65

MS m/z 514, 516, 518 (M+H)⁺.

ES 2 280 599 T3

Ejemplo 9

N-ciclohexil-5,6-bis(4-metilfenil)-2-pirazincarboxamida

5 Se usó el ácido 5,6-di-*p*-tolil-pirazin-2-carboxílico (76 mg, 0,25 mmoles) a partir de la preparación A, etapa (c), como se describe en el Ejemplo 7. La HPLC semipreparativa (0,01% de TEA en la fase tampón) dio el compuesto del subtítulo (4 mg, 4%).

10 RMN ¹H (300 MHz) δ 9,36 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,39 (d, 4H), 7,18 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,10-3,96 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,09-1,20 (m, 10H).

MS *m/z* 386 (M+H)⁺.

Ejemplo 10

15

N-ciclohexil-5,6-bis(4-metoxifenil)-2-pirazincarboxamida

20 El ácido 5,6-bis-(4-metoxifenil)-pirazin-2-carboxílico (76 mg, 0,25 mmoles) procedente de la Preparación A, etapa (d), se usó esencialmente como se describe en el Ejemplo 7, pero la mezcla de reacción se agitó primero toda la noche, después se añadió más ciclohexilamina (25 mg, 0,25 mmoles), y la mezcla se agitó durante dos días adicionales antes del tratamiento. La HPLC semipreparativa (0,15% de TFA en la fase tamponada) dio el compuesto del título (12 mg, 11%).

25 RMN ¹H (300 MHz) δ 9,32 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 4,10-3,96 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,09-1,17 (m, 10H).

MS *m/z* 418 (M+H)⁺.

Ejemplo 11

30

N-ciclohexil-5,6-bis(4-clorofenil)-2-pirazincarboxamida

35 Se usó el ácido 5,6-bis-(4-clorofenil)pirazin-2-carboxílico (86 mg, 0,25 mmoles) procedente de la Preparación A, etapa (e), como se describe en el Ejemplo 10, para dar el compuesto del título (7 mg, 8%) después de lavar con una disolución de Na₂CO₃.

RMN ¹H (300 MHz) δ 9,41 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47-7,30 (m, 8H), 4,10-3,97 (m, 1H), 2,10-1,18 (m, 10H).

MS *m/z* 426, 428, 430 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 12

N-ciclohexil-5,6-bis(2-clorofenil)-2-pirazincarboxamida

45 Se usó el ácido 5,6-bis-(2-clorofenil)-pirazin-2-carboxílico (86 mg, 0,25 mmoles) procedente de la Preparación A, etapa (f), como se describe en el Ejemplo 10, para dar el compuesto del título (14 mg, 13%).

RMN ¹H (300 MHz) δ 9,51 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,41-7,18 (m, 8H), 4,10-3,97 (m, 1H), 2,07-1,14 (m, 10H).

50 MS *m/z* 426, 428, 430 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

N,5,6-trifenil-2-pirazincarboxamida

55

60 Al ácido 5,6-difenil-pirazin-2-carboxílico (70 mg, 0,25 mmoles) procedente de la Preparación A, etapa (a), se añadieron DMAP (0,025 mmoles, en 0,5 ml de DCM), anilina (0,25 mmoles, en 1 ml de DCM), EDC (0,28 mmoles, en 1 ml de DCM, enfriado hasta 8°C) y DMF (100 μl). La mezcla de reacción se agitó a 25°C toda la noche, y después se trató como se describe en el Ejemplo 2. La HPLC semipreparativa (0,15% de TFA/agua:acetonitrilo 95:5 en lugar de la fase tampón) dio el compuesto del título (27 mg, 30%) después de lavar con disolución de Na₂CO₃.

RMN ¹H (300 MHz) δ 9,75 (s, 1H), 9,52 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,55-7,32 (m, 12H), 7,20 (t, 1H).

MS *m/z* 352 (M+H)⁺.

65

ES 2 280 599 T3

Ejemplo 14

N-fenil-5,6-bis(4-metilfenil)-2-pirazincarboxamida

- 5 Se usó el ácido 5,6-di-*p*-tolil-pirazin-2-carboxílico (77 mg, 0,25 mmoles) procedente de la Preparación A, etapa (c), como se describe en el Ejemplo 13, para dar el compuesto del subtítulo (28 mg, 29%).

RMN ¹H (500 MHz) δ 9,78 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,47-7,43 (m, 6H), 7,25-7,17 (m, 5H), 2,45 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

10

MS *m/z* 380 (M+H)⁺.

Ejemplo 15

- 15 *N-fenil-5,6-bis(4-metoxifenil)-2-pirazincarboxamida*

Se usó el ácido 5,6-bis-(4-metoxifenil)-pirazin-2-carboxílico (85 mg, 0,25 mmoles) procedente de la Preparación A, etapa (d), como se describe en el Ejemplo 13, para dar el compuesto del título (33 mg, 32%).

- 20 RMN ¹H (300 MHz) δ 9,74 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,50 (d, 4H), 7,42 (t, 2H), 7,19 (t, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

MS *m/z* 412 (M+H)⁺.

- 25 Ejemplo 16

N-fenil-5,6-bis(4-clorofenil)-2-pirazincarboxamida

- 30 Se usó el ácido 5,6-bis-(4-clorofenil)-pirazin-2-carboxílico (87 mg, 0,25 mmoles) procedente de la Preparación A, etapa (e), como se describe en el Ejemplo 13, para dar el compuesto del subtítulo (6 mg, 6%).

RMN ¹H (300 MHz) δ 9,66 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,48-7,35 (m, 10H), 7,21 (t, 1H).

MS *m/z* 420, 422, 424 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 17

N-fenil-5,6-bis(2-clorofenil)-2-pirazincarboxamida

- 40 Se trató el ácido 5,6-bis-(2-cloro-fenil)-pirazin-2-carboxílico (87 mg, 0,25 mmoles) procedente de la Preparación A, etapa (f), como se describe en el Ejemplo 13, para dar el compuesto del título (27 mg, 25%).

RMN ¹H (500 MHz) δ 9,73 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,46-7,22 (m, 11H).

- 45 MS *m/z* 420, 422, 424 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

- 50 *Piperidin-1-ilamida del ácido 5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)pirazin-2-carboxílico y piperidin-1-ilamida del ácido 6-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)pirazin-2-carboxílico*

- La mezcla de ácido 5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)pirazin-2-carboxílico y ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2,4-diclorofenil)pirazin-2-carboxílico (78 mg, 0,205 mmoles) procedente de la Preparación A, etapa (i), y cloruro de tionilo (147 mg, 1,23 mmoles) se puso a reflujo en tolueno (2 ml) durante 3 horas. El disolvente y los reactivos se evaporaron a presión reducida, y los intermedios se disolvieron en DCM (1 ml). Se disolvieron TEA (42 mg, 0,41 mmoles) y 1-aminopiperidina (21 mg, 0,205 mmoles) en DCM (1 ml), y se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a 25°C toda la noche, y después se evaporó a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (SiO₂, heptano:acetato de etilo 1:1) dio una mezcla de los compuestos del título (45 mg, 47%, relación de isómeros 0,5:1). RMN ¹H (300 MHz) δ 9,46 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,47-7,28 (m, 7H), 3,02-2,84 (m, 4H), 1,89-1,73 (m, 4H), 1,57-1,41 (m, 2H) y 9,42 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,47-7,28 (m, 7H), 3,02-2,84 (m, 4H), 1,89-1,73 (m, 4H), 1,57-1,41 (m, 2H).

60

Ejemplo 18 (a)

N-(1-piperidinil)-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-pirazincarboxamida

65

El compuesto del título se aisló de la mezcla preparada en el Ejemplo 18 (35 mg) mediante cromatografía preparativa (9 mg, 26%). RMN ¹H (300 MHz) δ 9,46 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,46-7,24 (m, 7H), 2,89 (t, 4H), 1,78 (p, 4H), 1,52-1,40 (m, 2H).

ES 2 280 599 T3

Ejemplo 18 (b)

N-(1-piperidinil)-6-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-2-pirazincarboxamida

5 El compuesto del título se aisló de la mezcla preparada en el Ejemplo 18 (35 mg) mediante cromatografía preparativa (11 mg, 31%). RMN ¹H (300 MHz) δ 9,42 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,39-7,30 (m, 7H), 2,93 (t, 4H), 1,80 (p, 4H), 1,54-1,43 (m, 2H).

Actividad Farmacológica

10

Los compuestos de la presente invención son activos contra el producto del receptor del gen CB1. La afinidad de los compuestos de la invención por los receptores centrales de cannabinoides es demostrable en los métodos descritos en Devane *et al.*, Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605, o aquellos descritos en los documentos WO 01/70700 o EP 656354. Como alternativa, el ensayo se puede realizar según lo siguiente.

15

Se suspendieron 10 μg de membranas preparadas a partir de células transfectadas establemente con el gen CB1, en 200 μl de 100 mM de NaCl, 5 mM de MgCl₂, 1 mM de EDTA, 50 mM de HEPES (pH 7,4), 1 mM de DTT, 0,1% de BSA y 100 μM de GDP. A esto se añadió una concentración EC80 de agonista (CP55940), la concentración requerida de compuesto de ensayo y 0,1 μCi de [³⁵S]-GTPγS. La reacción se dejó transcurrir a 30°C durante 45 min. 20 Las muestras se transfirieron entonces sobre filtros GF/B, usando una cosechadora de células, y se lavaron con tampón de lavado (50 mM de Tris (pH 7,4), 5 mM de MgCl₂, 50 mM de NaCl). Los filtros se cubrieron entonces con líquido de centelleo, y se contaron para determinar la cantidad de [³⁵S]-GTPγS retenida por el filtro.

25

La actividad se mide en ausencia de todos los ligandos (actividad mínima), o en presencia de una concentración EC80 de CP55940 (actividad máxima). Estas actividades se ajustan como la actividad de 0% y 100%, respectivamente. A diversas concentraciones de nuevo ligando, la actividad se calcula como un porcentaje de la actividad máxima, y se representa gráficamente. Los datos se ajustan usando la ecuación $y = A + \frac{(B-A)}{1 + ((C/x)UD)}$, y se determina el valor de IC50 como la concentración requerida para dar la inhibición semimáxima de la unión a GTPγS en las condiciones usadas.

30

Los compuestos de la presente invención son activos en el receptor de CB1 (IC50 < 1 micromolar). Los compuestos más preferidos tienen IC50 < 200 nanomolar.

35

40

45

50

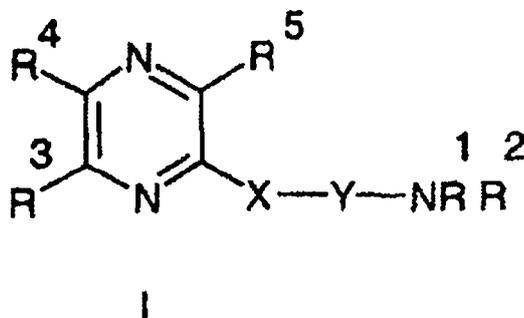
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y formas cristalinas del mismo, en la que

R¹ y R² representan independientemente:

un grupo alquilo C₁₋₆;

un grupo (amino)alquilo C₁₋₄- en el que el amino está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₃;

un grupo carbocíclico C₃₋₁₅ no aromático, opcionalmente sustituido;

un grupo (cicloalquil C₃₋₁₂)alquilo C₁₋₃-;

un grupo -(CH₂)_r(fenil)_s en el que r es 0, 1, 2, 3 ó 4, s es 1 cuando r es 0, o de otro modo s es 1 ó 2, y los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno, dos o tres grupos representados por Z;

naftilo;

antraceno;

un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros saturado que contiene un nitrógeno, y opcionalmente uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional, en el que el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₃, hidroxilo o bencilo;

1-adamantilmetilo;

un grupo -(CH₂)_tHet en el que t es 0, 1, 2, 3 ó 4, y la cadena alqueno está opcionalmente sustituida con uno o más grupos alquilo C₁₋₃, y Het representa un heterociclo aromático opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₅, un grupo alcoxi C₁₋₅ o halo;

o R¹ representa H, y R² es como se define anteriormente;

o R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros saturado que contiene un nitrógeno y opcionalmente uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional; en el que el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₃, hidroxilo o bencilo;

X es CO o SO₂;

Y está ausente o representa NH opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃;

R³ y R⁴ representan independientemente fenilo, tienilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos representados por Z;

Z representa un grupo alquilo C₁₋₃, un grupo alcoxi C₁₋₃, hidroxilo, halo, trifluorometilo, trifluorometiltio, trifluorometoxi, trifluorometilsulfonilo, nitro, amino, mono- o di-alquil C₁₋₃-amino, mono- o di-alquil C₁₋₃-amido, alquil

ES 2 280 599 T3

C₁₋₃-sulfonilo, alcoxi C₁₋₃-carbonilo, carboxi, ciano, carbamoilo, mono- o di-alquilo C₁₋₃, carbamoilo, sulfamoilo y acetilo; y

R⁵ es H, un grupo alquilo C₁₋₃, un grupo alcoxi C₁₋₃-metilo, trifluorometilo, un grupo hidroxialquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-carbonilo, carboxi, ciano, carbamoilo, mono- o di-alquil C₁₋₃-carbamoilo, acetilo, o hidrazinocarbonilo de fórmula -CONHR^aR^b, en la que R^a y R^b son como se definen anteriormente para R¹ y R² respectivamente; y

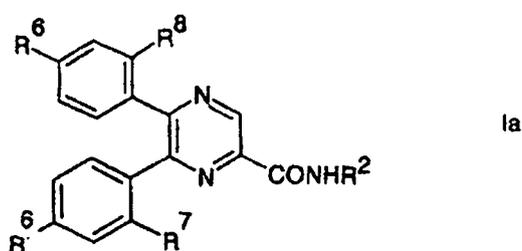
con la condición de que cuando R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan 4-metilpiperazin-1-ilo, o R¹ representa H y R² representa metilo o 1-bencilpiperidin-4-ilo, X es CO, Y está ausente y R⁵ es H, entonces R³ y R⁴ no representen ambos 4-metoxifenilo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ representa H, R² representa ciclohexilo, X es CO e Y está ausente.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan 1-piperidinilo.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ representa H y R² representa fenilo.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, tal como se representa mediante la fórmula Ia



y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y formas cristalinas del mismo, en la que

R² representa ciclohexilo, 1-piperidinilo o fenilo;

R⁶ representa H, cloro, bromo, metilo o metoxi; y

cuando R⁷ representa H, R⁸ representa H o cloro; y

cuando R⁷ representa cloro, R⁸ representa H o cloro.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R⁵ es H.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que X es CO.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que X es SO₂.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Y está ausente.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de:

N-(1-piperidinil)-5,6-difenil-2-pirazincarboxamida;

N-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-bromofenil)-2-pirazincarboxamida;

N-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-metilfenil)-2-pirazincarboxamida;

N-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-metoxifenil)-2-pirazincarboxamida;

N-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-clorofenil)-2-pirazincarboxamida;

N-(1-piperidinil)-5,6-bis(2-clorofenil)-2-pirazincarboxamida;

N-ciclohexil-5,6-difenil-2-pirazincarboxamida;

ES 2 280 599 T3

N-ciclohexil-5,6-bis(4-bromofenil)-2-pirazincarboxamida;

N-ciclohexil-5,6-bis(4-metilfenil)-2-pirazincarboxamida;

5 *N*-ciclohexil-5,6-bis(4-metoxifenil)-2-pirazincarboxamida;

N-ciclohexil-5,6-bis(4-clorofenil)-2-pirazincarboxamida;

10

N,5,6-trifenil-2-pirazincarboxamida;

N-fenil-5,6-bis(4-metilfenil)-2-pirazincarboxamida;

15

N-fenil-5,6-bis(4-metoxifenil)-2-pirazincarboxamida;

N-fenil-5,6-bis(4-clorofenil)-2-pirazincarboxamida;

20

N-fenil-5,6-bis(2-clorofenil)-2-pirazincarboxamida;

N-(1-piperidinil)-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-pirazincarboxamida; y

N-(1-piperidinil)-6-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-2-pirazincarboxamida;

25

y, cuando sea aplicable, sus isómeros ópticos, tautómeros, estereoisómeros y racematos, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y formas cristalinas.

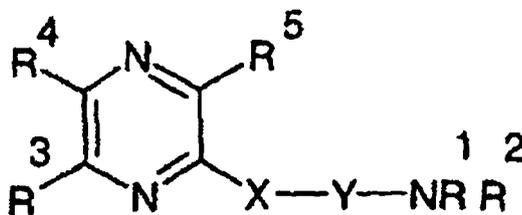
11. Un compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para uso como medicamento.

30

12. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Uso de un compuesto de fórmula I

35



I

50

y sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, solvatos y formas cristalinas del mismo, en la que

R^1 y R^2 representan independientemente:

55

un grupo alquilo C_{1-6} ;

un grupo (amino)alquilo C_{1-4} en el que el amino está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-3} ;

60

un grupo carboxílico C_{3-15} no aromático opcionalmente sustituido;

un grupo (cicloalquil C_{3-12})alquilo C_{1-3} ;

65

un grupo $-(CH_2)_r$ (fenilo) $_s$ en el que r es 0, 1, 2, 3 ó 4, s es 1 cuando r es 0, o de otro modo s es 1 ó 2, y el grupo fenilo está, de forma opcional, independientemente sustituido con uno, dos o tres grupos representados por Z;

naftilo;

ES 2 280 599 T3

antraceno;

un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros saturado que contiene un nitrógeno y, opcionalmente, uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional, en el que el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-3} , hidroxilo o bencilo;

1-adamantilmetilo;

un grupo $-(CH_2)_t$ Het en el que t es 0, 1, 2, 3 ó 4, y la cadena alquileo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos alquilo C_{1-3} , y Het representa un heterociclo aromático opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de un grupo alquilo C_{1-5} , un grupo alcoxi C_{1-5} o halo;

o R^1 representa H y R^2 es como se define anteriormente;

o R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros saturado que contiene un nitrógeno y, opcionalmente, uno de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional; en el que el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-3} , hidroxilo o bencilo;

X es CO o SO_2 ;

Y está ausente o representa NH opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} ;

R^3 y R^4 representan independientemente fenilo, tienilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos representados por Z;

Z representa un grupo alquilo C_{1-3} , un grupo alcoxi C_{1-3} , hidroxilo, halo, trifluorometilo, trifluorometiltio, trifluorometoxi, trifluorometilsulfonilo, nitro, amino, mono- o di-alquil C_{1-3} -amino, mono- o di-alquil C_{1-3} -amido, alquil C_{1-3} -sulfonilo, alcoxi C_{1-3} -carbonilo, carboxi, ciano, carbamoilo, mono- o di-alquil C_{1-3} -carbamoilo, sulfamoilo y acetilo; y

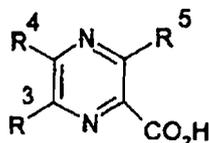
R^5 es H, un grupo alquilo C_{1-3} , un grupo alcoxi C_{1-3} -metilo, trifluorometilo, un grupo hidroxilo-alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} -carbonilo, carboxi, ciano, carbamoilo, mono- o di-alquil C_{1-3} -carbamoilo, acetilo, o hidrazinocarbonilo de la fórmula $-CONHNR^aR^b$, en la que R^a y R^b son como se definen anteriormente para R^1 y R^2 respectivamente;

en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de obesidad, trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos, esquizofrenia y trastornos bipolares, ansiedad, trastornos ansio-depresivos, depresión, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, trastornos obsesivo-compulsivos, anorexia, bulimia, trastornos de la atención, epilepsia, y patologías relacionadas, y trastornos neurológicos tales como demencia, trastornos neurológicos, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer, trastornos inmunitarios, cardiovasculares, reproductivos y endocrinos, choque séptico, enfermedades relacionadas con los sistemas respiratorio y gastrointestinal, e indicaciones de abuso prolongado, adicción y/o recaída.

14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en el tratamiento de obesidad.

15. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



II

en la que R^3 , R^4 y R^5 son como se definen previamente, con una amina de fórmula III

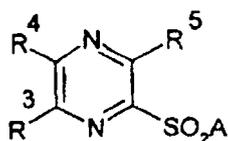


III

en un disolvente inerte, en presencia de un agente de acoplamiento, y opcionalmente en presencia de un catalizador, en una temperatura en el intervalo de -25°C hasta 150°C para dar un compuesto de fórmula I en la que X es CO; o.

ES 2 280 599 T3

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV



IV

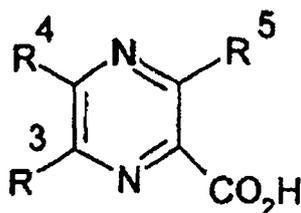
15 en la que R^3 , R^4 y R^5 son como se definen anteriormente, y A representa halo, con una amina de fórmula V



V

en un disolvente inerte, y opcionalmente en presencia de un catalizador, a una temperatura en el intervalo de -25°C hasta 150°C , para dar un compuesto de fórmula I en la que X es SO_2 .

16. Un compuesto de fórmula II



35

II

40 en la que R^3 , R^4 y R^5 son como se definen previamente, con la excepción de ácido 5,6-difenil-2-pirazincarboxílico y ácido 5,6-bis(4-metoxifenil)-2-pirazincarboxílico.

45

50

55

60

65