



(51) МПК
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2016148735, 12.05.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 13.05.2014 JP 2014-099677

(43) Дата публикации заявки: 19.06.2018 Бюл. № 17

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 13.12.2016

(86) Заявка РСТ:
 JP 2015/063654 (12.05.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2015/174417 (19.11.2015)

Адрес для переписки:
 109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
 "Союзпатент"

(71) Заявитель(и):
ТЕЙДЗИН ФАРМА ЛИМИТЕД (JP)

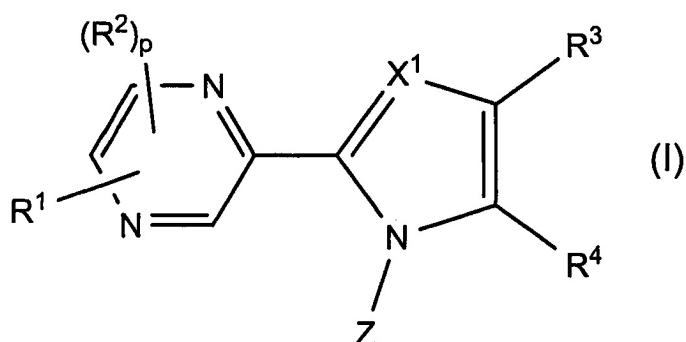
(72) Автор(ы):
МАРУЯМА Акинобу (JP),
ТАКЭУТИ Сусуму (JP),
ТАКАХАСИ Ёсимаса (JP)

A

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗИНА

(57) Формула изобретения

1. Производное пиразина, имеющее изображенную ниже формулу (I), или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват:



где X₁ представляет собой атом азота или CH;

R¹ представляет собой атом водорода, C₁-C₆ алкильную группу, C₃-C₆ циклоалкильную группу, C₂-C₆ алкенильную группу, C₂-C₆ алкинильную группу, атом галогена, трифторметильную группу, дифторметильную группу, циано-группу, C₂-C₇ алкилкарбонильную группу, C₁-C₆ алкилсульфонильную группу, нитро-группу, аминогруппу, ди(C₁-C₆ алкил)амино-группу, формильную группу, гидроксильную

RU 2016148735 A

R U 2 0 1 6 1 4 8 7 3 5 A

группу, C₁-C₆ алcoxси-группу, C₁-C₆ алкилтио-группу, или фенильную группу или фенокси-группу, которая может иметь 1-3 заместителя R^a;

R^a представляет собой атом галогена, C₁-C₆ алкильную группу, C₃-C₆ циклоалкильную группу или C₁-C₆ алcoxси-группу;

R² представляет собой C₁-C₆ алкильную группу, C₃-C₆ циклоалкильную группу или C₁-C₆ алcoxси-группу;

р представляет собой любое целое число от 0 до 2;

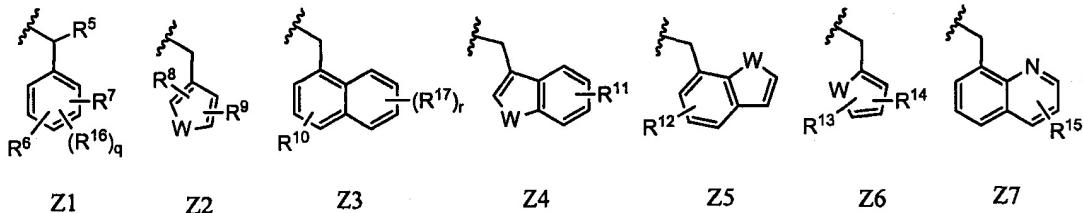
R³ представляет собой атом водорода, C₁-C₆ алкильную группу, C₃-C₆ циклоалкильную группу, C₂-C₆ алкенильную группу, C₂-C₆ алкинильную группу, C₁-C₆ алcoxси-группу, C₂-C₇ алкилкарбонильную группу, C₁-C₆ алкилтио-группу, атом галогена, трифторметильную группу, дифторметильную группу, циано-группу, фенильную группу, пиридильную группу, фенокси-группу или COOR^b;

R⁴ представляет собой тетразолильную группу, -COOR^c, -CONHSO₂-(C₁-C₆ алкил) или любую из перечисленных ниже групп:



R^b и R^c могут быть одинаковыми или разными и представляют собой атом водорода или C₁-C₆ алкильную группу;

Z представляет собой любую из перечисленных ниже групп Z1-Z7:



R⁵ представляет собой атом водорода или C₁-C₆ алкильную группу;

R⁶ и R⁷ могут быть одинаковыми или разными, и представляют собой атом водорода, атом галогена, C₁-C₆ алкильную группу, C₁-C₆ алcoxси-группу, трифторметильную группу, трифторметокси-группу, циано-группу, нитро-группу или фенокси-группу, или R⁶ и R⁷ вместе образуют C₁-C₃ алкилендиокси-группу;

R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ и R¹⁵ каждый независимо представляют собой атом водорода, атом галогена, C₁-C₆ алкильную группу, C₁-C₆ алcoxси-группу, дифторметильную группу, трифторметильную группу, циано-группу или ди(C₁-C₆ алкил)амино-группу;

R¹⁶ и R¹⁷ могут быть одинаковыми или разными, и представляют собой атом галогена; q и r независимо представляют собой 0 или 1;

W представляет собой атом серы, атом кислорода или NR^d; и

R^d представляет собой атом водорода, C₁-C₆ алкильную группу или бензильную группу.

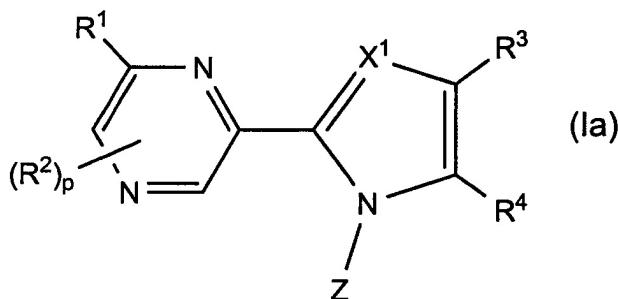
2. Производное пиразина или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват по п. 1, где X¹ представляет собой атом азота.

3. Производное пиразина или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват по п. 1, где X^1 представляет собой CH .

4. Производное пиразина или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват по любому из пп. 1-3, где R^1 представляет собой атом водорода, $C_1\text{-}C_6$ алкильную группу, $C_3\text{-}C_6$ циклоалкильную группу, атом галогена, трифторметильную группу, циано-группу, гидроксильную группу, $C_1\text{-}C_6$ алcoxси-группу, фенильную группу или фенокси-группу.

5. Производное пиразина или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват по любому из пп. 1-3, где R^1 представляет собой атом водорода, металльную группу, этильную группу, циклопропильную группу, изопропильную группу, метокси-группу, этокси-группу, циано-группу, гидроксильную группу, фенильную группу или фенокси-группу.

6. Производное пиразина, имеющее изображенную ниже формулу (1a), или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват по любому из пп. 1-5:



где X^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , p и Z имеют указанные выше значения.

7. Производное пиразина или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват по любому из пп. 1-6, где R^3 представляет собой атом водорода, $C_1\text{-}C_6$ алкильную группу или атом галогена.

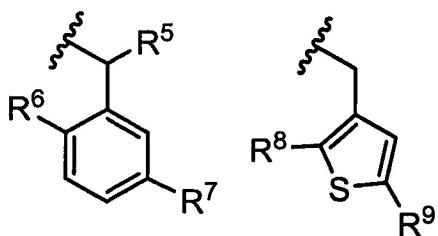
8. Производное пиразина или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват по любому из пп. 1-6, где R^3 представляет собой атом водорода, металльную группу или атом хлора.

9. Производное пиразина или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват по любому из пп. 1-8, где R^4 представляет собой $-\text{COOR}^c$.

10. Производное пиразина или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват по любому из пп. 1-8, где R^4 представляет собой карбоксильную группу.

11. Производное пиразина или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват по любому из пп. 1-10, где Z представляет собой $Z1$ или $Z2$, и W представляет собой атом серы.

12. Производное пиразина или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват по любому из пп. 1-10, где Z представляет собой следующую формулу $Z1a$ или $Z2a$:



Z1a

Z2a

где R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ имеют указанные выше значения.

13. Производное пиразина или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват по любому из пп. 1-12, где R⁵ представляет собой атом водорода; и R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ каждый независимо представляют собой атом водорода, атом галогена или C₁-C₆ алкильную группу.

14. Производное пиразина или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват по любому из пп. 1-13, где р равно 0.

15. Производное пиразина, выбранное из следующих соединений (1)-(14), или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват:

(1) 1-(2,5-дихлорбензил)-4-метил-2-(пиразин-2-ил)-1Н-имидазол-5-карбоновая кислота
(2) 1-(2,5-дихлорбензил)-4-метил-2-(6-метилпиразин-2-ил)-1Н-имидазол-5-карбоновая кислота

(3) 1-(2,5-дихлорбензил)-2-(6-этилпиразин-2-ил)-4-метил-1Н-имидазол-5-карбоновая кислота

(4) 1-(2,5-дихлорбензил)-4-метил-2-(6-фенилпиразин-2-ил)-1Н-имидазол-5-карбоновая кислота

(5) 1-(2,5-дихлорбензил)-2-(6-метоксилипразин-2-ил)-4-метил-1Н-имидазол-5-карбоновая кислота

(6) 1-(2,5-дихлорбензил)-4-метил-2-(6-феноксилипразин-2-ил)-1Н-имидазол-5-карбоновая кислота

(7) 1-(2,5-дихлорбензил)-2-(6-этоксилипразин-2-ил)-4-метил-1Н-имидазол-5-карбоновая кислота

(8) 2-(6-цианолипразин-2-ил)-1-(2,5-дихлорбензил)-4-метил-1Н-имидазол-5-карбоновая кислота

(9) 1-(2,5-дихлорбензил)-2-(6-изопропиллипразин-2-ил)-4-метил-1Н-имидазол-5-карбоновая кислота

(10) 2-(6-циклогексиллипразин-2-ил)-1-(2,5-дихлорбензил)-4-метил-1Н-имидазол-5-карбоновая кислота

(11) 1-((2,5-дихлортиофен-3-ил)метил)-4-метил-2-(липразин-2-ил)-1Н-имидазол-5-карбоновая кислота

(12) 1-((2,5-дихлортиофен-3-ил)метил)-4-метил-2-(6-метиллипразин-2-ил)-1Н-имидазол-5-карбоновая кислота

(13) 1-бензил-2-(6-(2-фтор-6-метоксилифенокси)липразин-2-ил)-4-метил-1Н-имидазол-5-карбоновая кислота

(14) 1-(2,5-дихлорбензил)-2-(липразин-2-ил)-1Н-пиррол-5-карбоновая кислота.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая производное пиразина или его фармацевтически приемлемую соль или его сольват по любому из пп. 1-15; и фармацевтически приемлемый носитель.

17. Ингибитор URAT1, содержащий в качестве активного вещества производное пиразина или его фармацевтически приемлемую соль или его сольват по любому из пп. 1-15.

18. Терапевтическое средство или средство профилактики для одного или больше заболеваний, выбранных из группы, состоящей из подагры, гиперурикемии, гипертензии, заболеваний почек, диабета, артериосклероза или синдрома Леша-Найхана, содержащее производное пиразина или его фармацевтически приемлемую соль или его сольват по любому из пп. 1-15.