



(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)**

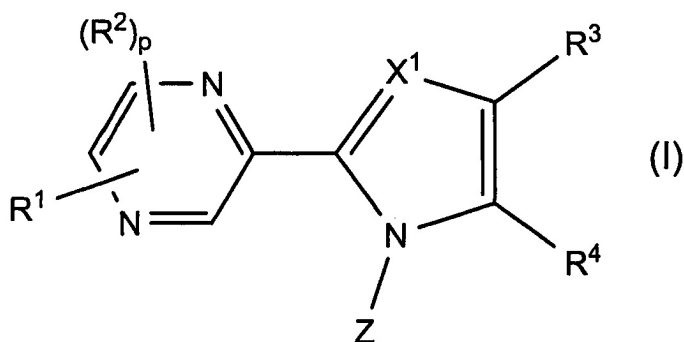
(72) Автор(ы):

**МАРУЯМА Акинобу (JP),  
 ТАКЭУТИ Сусуму (JP),  
 ТАКАХАСИ Ёсимаса (JP)**

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗИНА**

(57) **Формула изобретения**

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



где X<sub>1</sub> представляет собой атом азота или СН;

R<sup>1</sup> представляет собой атом водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильную группу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкильную группу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенильную группу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинильную группу, атом галогена, трифторметильную группу, дифторметильную группу, циано-группу, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкилкарбонильную группу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилсульфонильную группу, нитро-группу, аминогруппу, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)амино-группу, формильную группу, гидроксильную

группу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси-группу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилтио-группу, или фенильную группу или фенокси-группу, которая может иметь 1-3 заместителя R<sup>a</sup>;

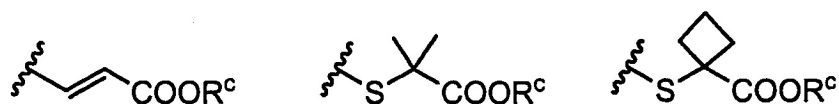
R<sup>a</sup> представляет собой атом галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильную группу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкильную группу или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси-группу;

R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильную группу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкильную группу или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси-группу;

r представляет собой любое целое число от 0 до 2;

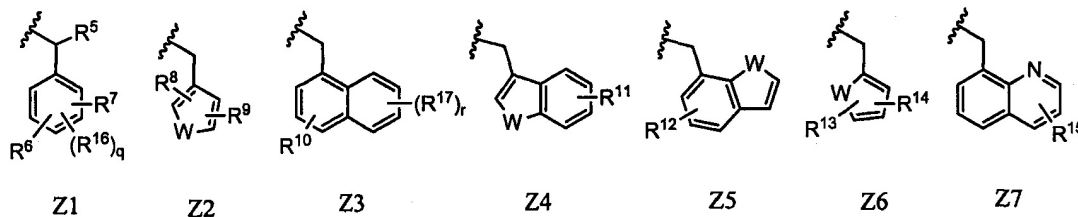
R<sup>3</sup> представляет собой атом водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильную группу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкильную группу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенильную группу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинильную группу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси-группу, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкилкарбонильную группу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилтио-группу, атом галогена, трифторметильную группу, дифторметильную группу, циано-группу, фенильную группу, пиридинильную группу, фенокси-группу или COOR<sup>b</sup>;

R<sup>4</sup> представляет собой тетразолилную группу, -COOR<sup>c</sup>, -CONHSO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил) или любую из перечисленных ниже групп:



R<sup>b</sup> и R<sup>c</sup> могут быть одинаковыми или разными и представляют собой атом водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильную группу;

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



R<sup>5</sup> представляет собой атом водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильную группу;

R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> могут быть одинаковыми или разными, и представляют собой атом водорода, атом галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильную группу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси-группу, трифторметильную группу, трифторметокси-группу, циано-группу, нитро-группу или фенокси-группу, или R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> вместе образуют C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилендиокси-группу;

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> и R<sup>15</sup> каждый независимо представляют собой атом водорода, атом галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильную группу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси-группу, дифторметильную группу, трифторметильную группу, циано-группу или ди(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)амино-группу;

R<sup>16</sup> и R<sup>17</sup> 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<sup>d</sup>; и

R<sup>d</sup> представляет собой атом водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильную группу или бензильную группу.

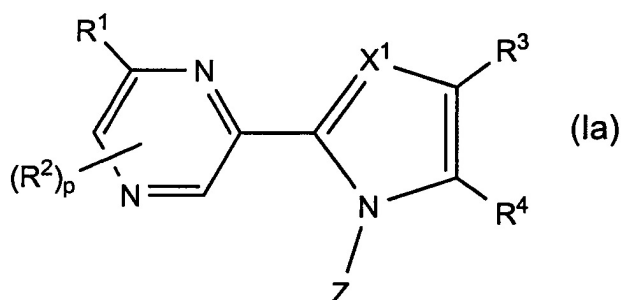
2. Производное пиразина или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват по п. 1, где X<sup>1</sup> представляет собой атом азота.

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

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

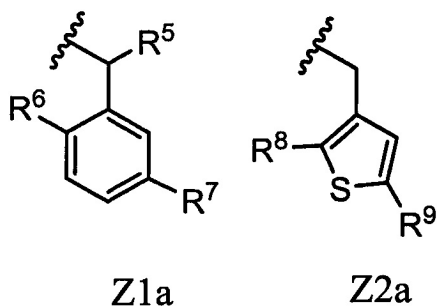
8. Производное пиразина или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват по любому из пп. 1-6, где  $R^3$  представляет собой атом водорода, металльную группу или атом хлора.

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

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:



где R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> имеют указанные выше значения.

13. Производное пиразина или его фармацевтически приемлемая соль или его сольват по любому из пп. 1-12, где R<sup>5</sup> представляет собой атом водорода; и R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> каждый независимо представляют собой атом водорода, атом галогена или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 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-метоксипиразин-2-ил)-4-метил-1Н-имидазол-5-карбоновая кислота

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

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

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

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

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

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

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

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

(14) 1-(2,5-дихлорбензил)-2-(пиразин-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.