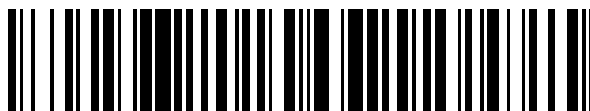


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 926**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 13/04 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 19/06 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2011 E 11829191 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 2623505**

54 Título: **Derivados (aza)indolizínicos como inhibidores de la xantina-oxidasa**

30 Prioridad:

29.09.2010 JP 2010219600

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

03.11.2015

73 Titular/es:

**KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
19-48, Yoshino
Matsumoto-shi, Nagano 399-8710, JP**

72 Inventor/es:

**IIZUKA, MASATO y
SHIMIZU, KAZUO**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 549 926 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 (aza)indolizínicos como inhibidores de la xantina-oxidasa

5 Campo técnico

[0001] La presente invención se refiere a derivados (aza)indolizínicos útiles como medicamentos.

[0002] Más en particular, la presente invención se refiere a derivados (aza)indolizínicos con actividades
10 inhibidoras de la xantina-oxidasa y útiles como agentes para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con niveles anormales de ácido úrico sérico, o a profármacos de los mismos o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o similares.

Técnica anterior

15

[0003] El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas en los humanos. En muchos mamíferos, a diferencia de los humanos, la urato-oxidasa (uricasa) degrada adicionalmente el ácido úrico en el hígado a alantoína, que se excreta a través del riñón. En los humanos, la ruta principal de excreción del ácido úrico es el riñón, con aproximadamente dos tercios del ácido úrico excretados en la orina. El resto se excreta en las
20 heces. Una excesiva producción de ácido úrico o una reducción de su excreción causan hiperuricemia. La hiperuricemia se clasifica como del tipo de hiperproducción de ácido úrico, del tipo de infraexcreción de ácido úrico y de un tipo mixto de los anteriores. Esta clasificación de la hiperuricemia tiene importancia clínica. Con el objetivo de reducir los efectos adversos de los agentes terapéuticos, dichos agentes terapéuticos se eligen de acuerdo a cada clase (por ejemplo, véase la referencia no de patente 1).

25

[0004] En la hiperuricemia del tipo de hiperproducción de ácido úrico, la excreción urinaria de ácido úrico aumenta y cuando la excreción de ácido úrico aumenta aún más por el uso de un fármaco uricosúrico, puede presentarse la complicación de cálculos urinarios. Por lo tanto, en principio, para el tipo de hiperproducción de ácido úrico, se usa alopurinol, un inhibidor de la producción de ácido úrico (o a veces llamado inhibidor de la síntesis de
30 ácido úrico, denominado en adelante "inhibidor de la producción de ácido úrico").

[0005] El ácido úrico se produce a partir de las bases purínicas que derivan de la dieta y sintetizadas endógenamente, con oxidación final de la xantina por la xantina-oxidasa. El alopurinol se ha desarrollado como un inhibidor de la xantina-oxidasa y es el único inhibidor de la producción de ácido úrico usado en la práctica médica.
35 Sin embargo, aunque se ha descrito que el alopurinol es eficaz en la hiperuricemia y diversas enfermedades causadas por esta, también se han descrito efectos adversos graves como el síndrome de intoxicación (vasculitis de hipersensibilidad), síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, anemia aplásica, disfunción hepática y similares (por ejemplo, véase la referencia no de patente 2). Como una de las causas, se ha señalado que el alopurinol tiene una estructura similar a los ácidos nucleicos e inhibe una ruta del metabolismo de las pirimidinas (por
40 ejemplo, véase la referencia no de patente 3).

[0006] Por otro lado, en la hiperuricemia del tipo de infraexcreción de ácido úrico, la excreción de ácido úrico disminuye. Se ha descrito que cuando se usa alopurinol, que se metaboliza a oxipurinol para ser excretado por el riñón por el mismo mecanismo que el ácido úrico, la excreción de oxipurinol también disminuye y que aumenta la
45 incidencia de trastornos hepáticos (por ejemplo, véase la referencia no de patente 4). Por consiguiente, en principio, para el tipo de infraexcreción de ácido úrico, se usan fármacos uricosúricos como probenecida, benzbromarona y similares. Sin embargo, estos fármacos uricosúricos también producen efectos adversos tales como trastornos gastrointestinales, cálculos urinarios o similares. En particular, se sabe que benzbromarona puede causar hepatitis fulminante en pacientes idiosincrásicos (por ejemplo, véanse las referencias no de patente 5 y 6).

50

[0007] Por lo tanto, se dice que tanto el inhibidor de la producción de ácido úrico existente como los fármacos uricosúricos presentan restricciones de uso en los pacientes o graves efectos adversos. Por consiguiente, se ha deseado el desarrollo de un agente fácil de usar para el tratamiento de la hiperuricemia o similares.

[0008] El ácido úrico es eliminado principalmente por el riñón y, hasta ahora, la dinámica del urato en el riñón se ha investigado en algunos experimentos mediante vesículas de membrana de borde en cepillo (BBMV) preparadas a partir de la corteza renal (por ejemplo, véanse las referencias no de patente 7 y 8). Es sabido que, en los humanos, el ácido úrico pasa libremente a través de los glomérulos renales y existen mecanismos de reabsorción y secreción de ácido úrico en el túbulo proximal (por ejemplo, véase la referencia no de patente 9).

[0009] En los últimos años, se ha identificado el gen (SLC22A12) que codifica el transportador de urato del riñón humano (por ejemplo, véase la referencia no de patente 10). El transportador codificado por este gen (transportador de urato 1, denominado en adelante "URAT1") es una molécula con 12 dominios transmembranarios que pertenece a la familia OAT. El ARNm de URAT1 se ha expresado específicamente en el riñón y se ha observado la localización de URAT1 en el lado apical del túbulo proximal en una sección de tejido de riñón humano. En un experimento con el uso del sistema de expresión de ovocitos de *Xenopus*, se observó la absorción de ácido úrico a través de URAT1. Además, se ha demostrado que el ácido úrico absorbido se transporta por intercambio con aniones orgánicos como ácido láctico, ácido pirazincarboxílico (PZA), ácido nicotínico y similares y que la absorción de ácido úrico a través de URAT1 es inhibida por los fármacos uricosúricos probenecida y benzbromarona. Por lo tanto, según lo esperado por el experimento de las vesículas de membrana, se sugiere con insistencia que URAT1 es un intercambiador urato/anión. Es decir, se ha demostrado que URAT1 es un transportador que desempeña un papel importante en la reabsorción de ácido úrico en el riñón (por ejemplo, véase la referencia no de patente 10).

[0010] Además, se ha aclarado la relación entre URAT1 y algunas enfermedades. La hipouricemia renal idiopática es una enfermedad en la que aumenta la excreción de ácido úrico debido a una dinámica anormal del urato en el riñón, lo que da lugar a un bajo nivel de ácido úrico sérico. Se sabe que la enfermedad está asociada a menudo con cálculos urinarios o insuficiencia renal aguda después de hacer ejercicio. Como gen causante de la hipouricemia renal, se ha identificado URAT1 (por ejemplo, véase la referencia no de patente 10). Esto también sugiere con insistencia que URAT1 es responsable del control del nivel de ácido úrico en la sangre.

[0011] Por consiguiente, una sustancia con actividad inhibitora de URAT1 es útil como agente para el tratamiento y la prevención de enfermedades asociadas con altos niveles de ácido úrico sérico, es decir, hiperuricemia, tofo gotoso, artritis gotosa, trastornos renales asociados con hiperuricemia, cálculos urinarios o similares.

[0012] En el tratamiento de la hiperuricemia, se ha descrito que una combinación de alopurinol, un inhibidor de la producción de ácido úrico y un agente con actividad uricosúrica disminuyen el nivel de ácido úrico sérico en mayor medida que el uso de alopurinol en solitario (por ejemplo, véanse las referencias no de patente 11 y 12). Por consiguiente, cuando el tratamiento con un único agente existente no puede producir un efecto suficiente, puede esperarse un efecto terapéutico mayor mediante el uso combinado de un inhibidor de la producción de ácido úrico y un agente uricosúrico. Además, en la hiperuricemia del tipo de infraexcreción de ácido úrico, se considera que, dado que la excreción urinaria de ácido úrico puede disminuirse disminuyendo el nivel de ácido úrico sérico, el riesgo de cálculos urinarios causados por el monotratamiento con un agente uricosúrico puede reducirse. Adicionalmente, se espera un efecto terapéutico elevado en la hiperuricemia del tipo mixto. Por lo tanto, se espera que un agente que tenga a la vez una actividad inhibitora de la producción de ácido úrico y una actividad uricosúrica sea un agente extremadamente útil para la prevención y el tratamiento de la hiperuricemia o similares.

[0013] Como compuesto que tiene a la vez actividad inhibitora de la xantina-oxidasa y actividad inhibitora de URAT1, se conoce la morina, un producto natural (véase la referencia no de patente 13).

[0014] Se conocen derivados del ácido benzoico o del ácido salicílico con actividad inhibitora de la xantina-oxidasa (véanse las referencias de patente 1-5). Sin embargo, en las referencias no se describe ni sugiere nada sobre un derivado (aza)indolizínico de la presente invención.

Referencia de patente 1: folleto de publicación internacional n.º WO 2007/043400

Referencia de patente 2: folleto de publicación internacional n.º WO 2007/043401

Referencia de patente 3: folleto de publicación internacional n.º WO 2008/126898

Referencia de patente 4: folleto de publicación internacional n.º WO 2008/126899

Referencia de patente 5: folleto de publicación internacional n.º WO 2008/126901

Referencia no de patente 1: Atsuo Taniguchi y una persona, Modern Physicians, 2004, vol. 24, n.º 8, págs. 1309-1312

Referencia no de patente 2: Kazuhide Ogino y dos personas, Nihon Rinsho (Japan Clinical), 2003, vol. 61, edición

extraordinaria 1, págs. 197-201

Referencia no de patente 3: Hideki Horiuchi y seis personas, Life Science, 2000, vol. 66, n.º 21, págs. 2051-2070

5 Referencia no de patente 4: Hisashi Yamanaka y dos personas, Konyosankessyo to Tsufu (Hyperuricemia and gout), publicada por Medical Review Co., 1994, vol. 2, n.º 1, págs. 103-111

Referencia no de patente 5: Robert A. Terkeltaub, N. Engl. J. Med., 2003, vol. 349, págs. 1647-1655

10 Referencia no de patente 6: Ming-Han H. Lee y tres personas, Drug Safety, 2008, vol. 31, págs. 643-665

Referencia no de patente 7: Françoise Roch-Ramel y dos personas, Am. J. Physiol., 1994, vol. 266 (Renal Fluid Electrolyte Physiol. Volumen 35), F797-F805

15 Referencia no de patente 8: Françoise Roch-Ramel y dos personas, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1997, vol. 280, págs. 839-845

Referencia no de patente 9: Gim Gee Teng y dos personas, Drugs, 2006, vol. 66, págs. 1547-1563

20 Referencia no de patente 10: Atsushi Enomoto y 18 personas, Nature, 2002, vol. 417, págs. 447-452

Referencia no de patente 11: S. Takahashi y cinco personas, Ann. Rheum. Dis., 2003, vol. 62, págs. 572-575

Referencia no de patente 12: M. D. Feher y cuatro personas, Rheumatology, 2003, vol. 42, págs. 321-325

25

Referencia no de patente 13: Zhifeng Yu y dos personas, J. Pharmacol. Exp. Ther., 2006, vol. 316, págs. 169-175

El documento WO 2010/113942 A1 se refiere a compuestos útiles como agente profiláctico o terapéutico para enfermedades asociadas con la anormalidad de los niveles de ácido úrico sérico y otras enfermedades. Se desvela específicamente un derivado indolizínico, o un profármaco o una sal del mismo, que tiene actividad inhibidora de la xantina-oxidasa y es útil como agente profiláctico o terapéutico para enfermedades asociadas con la anormalidad de los niveles de ácido úrico sérico y otras.

30

Descripción de la invención

35

Problema que intenta resolver la invención

[0015] La presente invención tiene como objetivo proporcionar un agente con una actividad inhibidora de la producción de ácido úrico para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con un nivel anormal de ácido úrico sérico.

40

Modo de resolver el problema

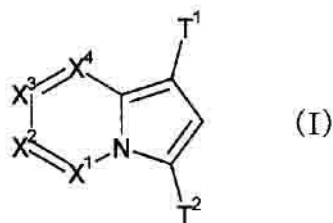
[0016] Los presentes inventores han trabajado intensamente para resolver el problema anterior. Como resultado, se ha encontrado que los derivados (aza)indolizínicos representados por la fórmula (I) siguiente ejercen una excelente actividad inhibidora de la xantina-oxidasa y disminuyen extremadamente los niveles de ácido úrico sérico y, por lo tanto, pueden ser un nuevo agente para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con un nivel anormal de ácido úrico sérico, con lo que forman la base de la presente invención.

45

50 [0017] Es decir, la presente invención se refiere a:

[1] un derivado (aza)indolizínico representado por la fórmula (I):

[fórmula química 1]

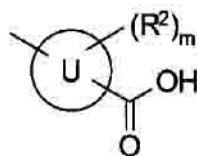


en el que

5 ninguno a dos de X¹, X², X³ y X⁴ son átomos de nitrógeno y los demás son CR¹;

uno de T¹ y T² representa ciano y el otro representa un grupo representado por la fórmula:

[fórmula química 2]



10

con la condición de que cuando T¹ es ciano, al menos uno de X¹ a X⁴ es un átomo de nitrógeno;

R¹ representa independientemente uno cualquiera de los siguientes (1) a (7):

15 (1) un átomo de hidrógeno;

(2) un átomo de halógeno;

(3) un grupo hidroxilo;

20

(4) amino;

(5) ciano;

25 (6) carboxi;

(7) alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, mono(di)alquilamino C₁₋₆, acilo C₂₋₇, acilamino C₂₋₇, mono(di)alquilcarbamoilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, mono(di)alquilsulfamoilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo de tres a ocho miembros, cicloalqueno C₅₋₈, heterocicloalqueno de cinco a ocho miembros, cicloalquiloxi C₃₋₈, cicloalquilamino C₃₋₈, arilo C₆, heteroarilo de cinco o seis miembros, ariloxi C₆, arilamino C₆, arilcarbonilo C₆ o arilcarbonilamino C₆, cada uno de los cuales puede tener cualquier grupo seleccionado del grupo de sustituyentes G;

30

en que el grupo de sustituyentes G consta de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo hidroxilo, amino, carboxi, carbamóilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y mono(di)alquilamino C₁₋₆;

35

el anillo U representa un anillo bencénico o un heteroarilo de cinco o seis miembros;

40 m representa un número entero de 0 a 2; y

R² representa un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, amino, metilo o trifluorometilo y, cuando m es 2, dos R² son

opcionalmente diferentes entre sí,

o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en que "profármaco" indica un compuesto en el que uno cualquiera o más grupos seleccionados entre un grupo hidroxilo y un grupo carboxi de un compuesto representado por la fórmula (I) anterior están sustituidos por un grupo que forma un profármaco, en que el grupo que forma el profármaco se selecciona del grupo que consta de:

(en un grupo hidroxilo) alquilo C₁₋₆-CO-, arilo C₆₋₁₀-CO-, alquilo C₁₋₆-O-alquilenilo C₁₋₆-CO-, alquilo C₁₋₆-OCO-alquilenilo C₁₋₆-CO-, alquilo C₁₋₆-OCO-, alquilo C₁₋₆-O-alquilenilo C₁₋₆-OCO-, alquilo C₁₋₆-COO-alquilenilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-OCOO-alquilenilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈-OCOO-alquilenilo C₁₋₆ y un éster o una amida con un aminoácido;

(en un grupo carboxi) alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-COO-alquilenilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-OCOO-alquilenilo C₁₋₆ y

cicloalquilo C₃₋₈-OCOO-alquilenilo C₁₋₆.

15

[0018] Además se describe un derivado (aza)indolizínico representado por la fórmula (I), en el que R¹ representa independientemente uno cualquiera de los siguientes (1) a (8):

(1) un átomo de hidrógeno;

20

(2) un átomo de halógeno;

(3) un grupo hidroxilo;

25 (4) amino;

(5) carbamoilo;

(6) ciano;

30

(7) carboxi;

(8) alquilo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, alquilenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, mono(di)alquilamino C₁₋₆, acilo C₂₋₇, acilamino C₂₋₇, mono(di)alquilcarbamoilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, mono(di)alquilsulfamoilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo de tres a ocho miembros, cicloalquilenilo C₅₋₈, heterocicloalquilenilo de cinco a ocho miembros, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquiloxi C₃₋₈, cicloalquilamino C₃₋₈, arilo C₆, heteroarilo de cinco o seis miembros, ariloxi C₆, arilamino C₆, arilcarbonilo C₆ o arilcarbonilamino C₆, cada uno de los cuales puede tener cualquier grupo seleccionado del grupo de sustituyentes G;

40 en que el grupo de sustituyentes G consta de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y mono(di)alquilamino C₁₋₆;

el anillo U representa un anillo bencénico o un heteroarilo de cinco o seis miembros;

45 m representa un número entero de 0 a 2; y

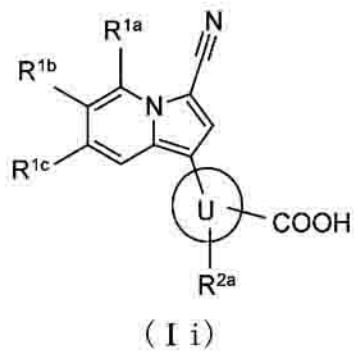
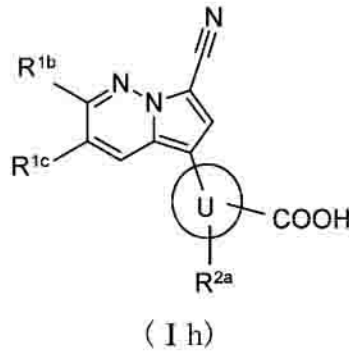
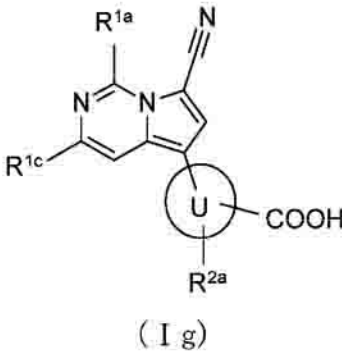
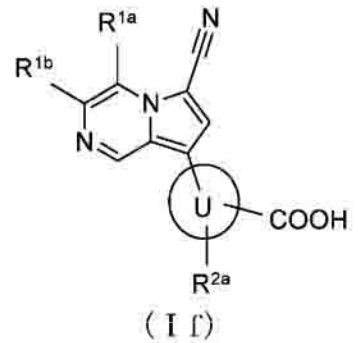
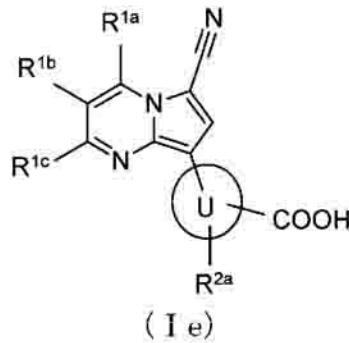
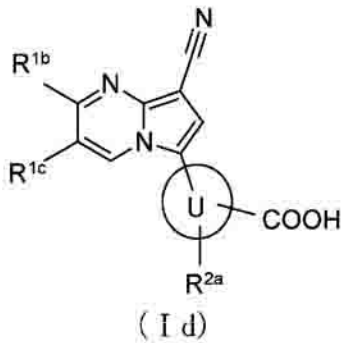
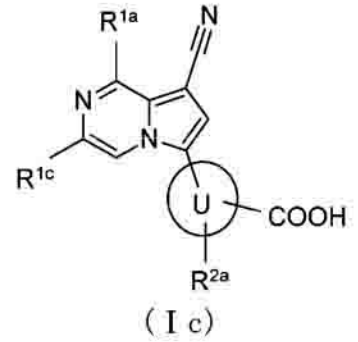
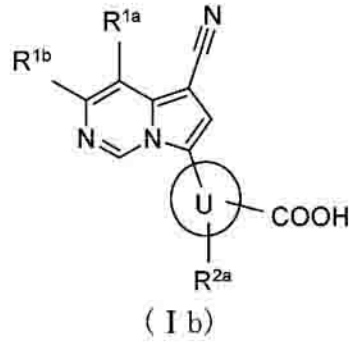
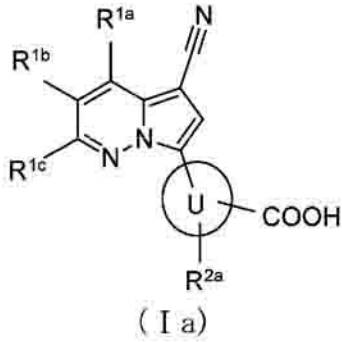
R² representa un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, amino, metilo o trifluorometilo y, cuando m es 2, dos R² son opcionalmente diferentes entre sí,

50 o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0019] La presente invención se refiere además a

[2] el derivado (aza)indolizínico según se describe anteriormente en [1], en que el derivado (aza)indolizínico representado por la fórmula (I) es un compuesto representado por las fórmulas siguientes (Ia) a (Ii):

[fórmulas químicas 3]



en el que

5 R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} representan independientemente uno cualquiera de los siguientes (a1) a (a4):

(a1) un átomo de hidrógeno;

(a2) un átomo de halógeno;

10

(a3) un grupo hidroxilo;

(a4) alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, mono(di)alquilamino C₁₋₆, acilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo de tres a ocho miembros, arilo C₆ o heteroarilo de cinco o seis miembros, cada uno de los cuales puede tener cualquier grupo

15 seleccionado del grupo de sustituyentes G;

R^{2a} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo hidroxilo o amino; y

el anillo U y el grupo de sustituyentes G tienen el mismo significado que se describe anteriormente en [1],

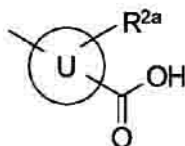
5 o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[3] el derivado (aza)indolizínico según se describe anteriormente en [2], en el que el anillo U representa un anillo bencénico, un anillo piridínico o un anillo tiazólico, o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

10

[4] el derivado (aza)indolizínico según se describe anteriormente en [3], en el que el grupo representado por la fórmula:

[fórmula química 4]



15

es un grupo representado por la fórmula:

[fórmula química 5]



20 y R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[5] el derivado (aza)indolizínico según se describe anteriormente en [3] o [4], en el que R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} representan independientemente uno cualquiera de los siguientes (b1) a (b4):

25

(b1) un átomo de hidrógeno;

(b2) un átomo de halógeno;

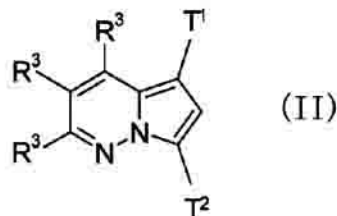
30 (b3) un grupo hidroxilo;

(b4) alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, mono(di)alquilamino C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales puede estar sustituido con un átomo de flúor,

35 o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[6] el derivado (aza)indolizínico según se describe anteriormente en [1], representado por la fórmula (II):

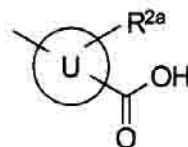
[fórmula química 6]



en el que

5 uno de T¹ y T² representa ciano y el otro representa un grupo representado por la fórmula:

[fórmula química 7]



R³ representa independientemente uno cualquiera de los siguientes (c1) a (c4):

10

(c1) un átomo de hidrógeno;

(c2) un átomo de halógeno;

15 (c3) un grupo hidroxilo;

(c4) alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, mono(di)alquilamino C₁₋₆, acilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo de tres a ocho miembros, arilo C₆ o heteroarilo de cinco o seis miembros, cada uno de los cuales puede tener cualquier grupo seleccionado del grupo de sustituyentes G;

20

R²ᵃ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo hidroxilo o amino; y

el anillo U y el grupo de sustituyentes G tienen el mismo significado que se describe anteriormente en [1],

25 o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[7] el derivado (aza)indolizínico según se describe anteriormente en [6], en el que R³ representa independientemente uno cualquiera de los siguientes (d1) a (d4):

30 (d1) un átomo de hidrógeno;

(d2) un átomo de halógeno;

(d3) un grupo hidroxilo;

35

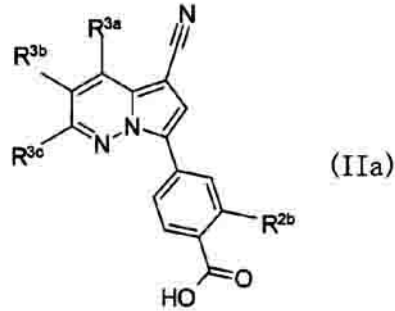
(d4) alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, mono(di)alquilamino C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales puede estar sustituido con un átomo de flúor,

o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

40

[8] el derivado (aza)indolizínico descrito anteriormente en [7], representado por la fórmula (IIa):

[fórmula química 8]



en el que

5 R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo;

R^{3a}, R^{3b} y R^{3c} representan independientemente uno cualquiera de los siguientes (e1) a (e4):

(e1) un átomo de hidrógeno;

10

(e2) un átomo de halógeno;

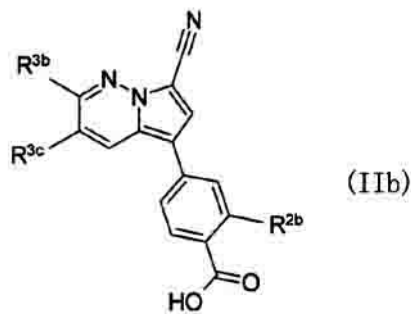
(e3) un grupo hidroxilo;

15 (e4) alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, mono(di)alquilamino C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales puede estar sustituido con un átomo de flúor,

o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

20 [9] el derivado (aza)indolizínico según se describe anteriormente en [7], representado por la fórmula (IIb)

[fórmula química 9]



en el que

25

R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo; y

R^{3b} y R^{3c} representan independientemente uno cualquiera de los siguientes (f1) a (f4):

30 (f1) un átomo de hidrógeno;

(f2) un átomo de halógeno;

(f3) un grupo hidroxilo;

(f4) alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, mono(di)alquilamino C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales puede estar
5 sustituido con un átomo de flúor,

o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[10] el derivado (aza)indolizínico según se describe anteriormente en [8], en el que
10 R^{2b} es un grupo hidroxilo;

R^{3a} es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

15 R^{3b} es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, metilo, etilo o metoxi; y

R^{3c} es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo o trifluorometilo,

o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

20 [11] el derivado (aza)indolizínico según se describe anteriormente en [9], en el que

R^{2b} es un grupo hidroxilo;

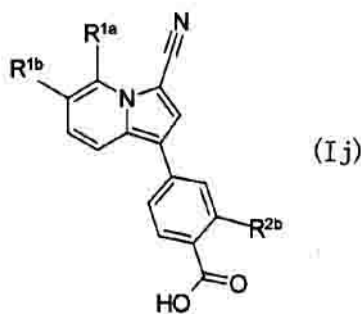
25 R^{3b} es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, metilo, etilo o metoxi; y

R^{3c} es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo o trifluorometilo,

o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

30 [12] el derivado (aza)indolizínico según se describe anteriormente en [5], representado por la fórmula (Ij):

[fórmula química 10]



35 en el que

R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo; y

40 R^{1a} y R^{1b} tienen el mismo significado que se describe anteriormente en [5],

o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[13] el derivado (aza)indolizínico según se describe anteriormente en [12], en el que

45 R^{2b} es un grupo hidroxilo;

R^{1a} es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o metilo; y

R^{1b} es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, metilo, etilo o metoxi,

5 o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[14] un inhibidor de la xantina-oxidasa que comprende un compuesto según se describe anteriormente en uno cualquiera de [1] a [13], o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como principio activo;

10

[15] una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se describe anteriormente en uno cualquiera de [1] a [13], o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como principio activo;

15 [16] La composición farmacéutica según se describe anteriormente en [15], para la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consta de hiperuricemia, tofo gotoso, artritis gotosa, trastornos renales asociados con hiperuricemia y cálculos urinarios;

[17] la composición farmacéutica según se describe anteriormente en [16], para la prevención o el tratamiento de la
20 hiperuricemia;

[18] la composición farmacéutica según se describe anteriormente en [15], que es un agente para disminuir el nivel de ácido úrico sérico;

25 [19] la composición farmacéutica según se describe anteriormente en [15], que es un inhibidor de la producción de ácido úrico; y similares.

[0020] Como otra realización, la presente invención se refiere a:

30 [20] el derivado (aza)indolizínico, o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según se describe anteriormente en [1]:

en el que

35 R¹ representa independientemente uno de los siguientes (1) a (7):

(1) un átomo de hidrógeno;

(2) un átomo de halógeno;

40

(3) un grupo hidroxilo;

(4) amino;

45 (5) ciano;

(6) carboxi;

(7) alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, mono(di)alquilamino C₁₋₆, acilo C₂₋₇, acilamino C₂₋₇,
50 mono(di)alquilcarbamoilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, mono(di)alquilsulfamoilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo de tres a ocho miembros, cicloalquenilo C₅₋₈, heterocicloalquenilo de cinco a ocho miembros, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilamino C₃₋₈, arilo C₆, heteroarilo de cinco o seis miembros, arilo C₆, arilamino C₆, arilcarbonilo C₆ o arilcarbonilamino C₆, cada uno de los cuales puede tener cualquier grupo seleccionado del grupo de sustituyentes G;

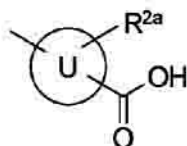
55

y el derivado (aza)indolizínico, o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según se describe anteriormente en [2] a [19], en que [1] se sustituye por [20], y similares.

[0021] Como otra realización, la presente invención se refiere a:

[22] el derivado azaindólico, o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según se describe anteriormente en [21], en el que el grupo representado por la fórmula:

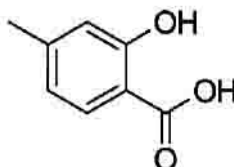
[fórmula química 12]



5

es un grupo representado por la fórmula:

[fórmula química 13]



10

y R^{1b} es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, metilo o metoxi;

R^{1c} es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo o trifluorometilo;

15 y el derivado azaindólico, o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según se describe anteriormente en [14] a [19], en que [1] a [13] se sustituyen por [21] o [22], o similares.

[0022] En la presente invención, cada término tiene el significado siguiente, a menos que se especifique lo contrario.

20

[0023] El término "heteroarilo de cinco o seis miembros" indica un grupo heterocíclico aromático de cinco o seis miembros con los mismos o diferentes uno a tres heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, y pueden mencionarse tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazoólo y similares.

25

[0024] El término "átomo de halógeno" indica un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

[0025] El término "alquilo C₁₋₆" indica un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con uno a seis átomos de carbono, por ejemplo, pueden mencionarse metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo y similares.

[0026] El término "alquileo C₁₋₆" indica un grupo divalente derivado del alquilo C₁₋₆ anterior.

35 **[0027]** El término "alquenilo C₂₋₆" indica un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada con dos a seis átomos de carbono y pueden mencionarse vinilo, alilo, 1-propenilo y similares.

[0028] El término "alquinilo C₂₋₆" indica un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada con dos a seis átomos de carbono y pueden mencionarse etinilo, 2-propinilo y similares.

40

[0029] El término "alcoxi C₁₋₆" indica un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada con uno a seis átomos de carbono y pueden mencionarse metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y similares.

[0030] El término "mono(di)alquilamino C₁₋₆" indica un grupo amino mono o disustituido con el alquilo C₁₋₆

anterior.

- 5 **[0031]** El término “acilo C₂₋₇” indica un grupo representado por (alquilo C₁₋₆)-C(O)- y pueden mencionarse acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pivaloilo y similares.
- [0032]** El término “acilamino C₂₋₇” indica un grupo representado por (alquilo C₁₋₆)-C(O)NH-.
- 10 **[0033]** El término “mono(di) alquilcarbamoilo C₁₋₆” indica un grupo carbamoilo mono o disustituido con el alquilo C₁₋₆ anterior.
- [0034]** El término “alquilsulfonilo C₁₋₆” indica un grupo representado por (alquilo C₁₋₆)-SO₂- y pueden mencionarse metilsulfonilo, etilsulfonilo y similares.
- 15 **[0035]** El término “alquilsulfonilamino C₁₋₆” indica un grupo representado por (alquilo C₁₋₆)-SO₂-NH- y pueden mencionarse metilsulfonilamino, etilsulfonilamino y similares.
- [0036]** El término “mono(di)alquilsulfamoilo C₁₋₆” indica un grupo sulfamoilo mono o disustituido con el alquilo C₁₋₆ anterior.
- 20 **[0037]** El término “alquiltio C₁₋₆” indica un grupo alquiltio de cadena lineal o ramificada con uno a seis átomos de carbono y pueden mencionarse metiltio, etiltio y similares.
- [0038]** El término “cicloalquilo C₃₋₈” indica un grupo hidrocarburo cíclico saturado de tres a ocho miembros y pueden mencionarse ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.
- 25 **[0039]** El término “heterocicloalquilo de tres a ocho miembros” indica un grupo heterocicloalquilo de tres a ocho miembros con uno o dos heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo y pueden mencionarse aziridino, azetidino, morfolino, 2-morfolinilo, tiomorfolino, 1-pirrolidinilo, piperidino, 4-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo y similares.
- 30 **[0040]** El término “cicloalquenilo C₅₋₈” indica un grupo cicloalquenilo de cinco a ocho miembros y pueden mencionarse ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo y similares.
- [0041]** El término “heterocicloalquenilo de cinco a ocho miembros” indica un grupo heterocicloalquenilo de cinco a ocho miembros con uno o dos heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo y pueden mencionarse 2,3-dihidrofurilo, 2,5-dihidrofurilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo y similares.
- 35 **[0042]** El término “cicloalquiloxi C₃₋₈” indica un grupo representado por (cicloalquilo C₃₋₈)-O- y pueden mencionarse ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclohexiloxi y similares.
- [0043]** El término “cicloalquilamino C₃₋₈” indica un grupo representado por (cicloalquilo C₃₋₈)-NH-.
- 45 **[0044]** El término “arilo C₆” indica fenilo.
- [0045]** El término “arilo C₆₋₁₀” indica fenilo o naftilo.
- [0046]** El término “ariloxi C₆” indica un grupo representado por (arilo C₆)-O- y pueden mencionarse feniloxi y similares.
- 50 **[0047]** El término “arilamino C₆” indica un grupo representado por (arilo C₆)-NH-.
- [0048]** El término “arilcarbonilo C₆” indica un grupo representado por (arilo C₆)-C(O)- y pueden mencionarse el grupo benzoilo y similares.
- 55 **[0049]** El término “arilcarbonilamino C₆” indica un grupo representado por (arilo C₆)-C(O)NH-.
- [0050]** El término “hidroxialquilo C₁₋₆” indica el alquilo C₁₋₆ anterior mono o disustituido con un grupo hidroxilo.

[0051] La expresión "puede estar sustituido con un átomo de flúor" indica que tiene opcionalmente uno a cinco átomos de flúor como sustituyentes. Y con la condición de que, cuando el grupo que puede estar sustituido con un átomo de flúor es metilo, metoxi o N-metilamino, indica que tiene opcionalmente uno a tres átomos de flúor o, en el caso de hidroximetilo, indica que tiene opcionalmente uno o dos átomos de flúor.

5

[0052] La expresión "puede tener cualquier grupo seleccionado del grupo de sustituyentes G" indica que tiene opcionalmente uno a tres de los mismos o diferentes grupos seleccionados del grupo de sustituyentes G, y se prefiere ninguno o un sustituyente. Con la condición de que cuando el grupo seleccionado del grupo de sustituyentes G es un átomo de flúor, tiene el mismo significado que anteriormente "puede estar sustituido con un átomo de flúor".

10

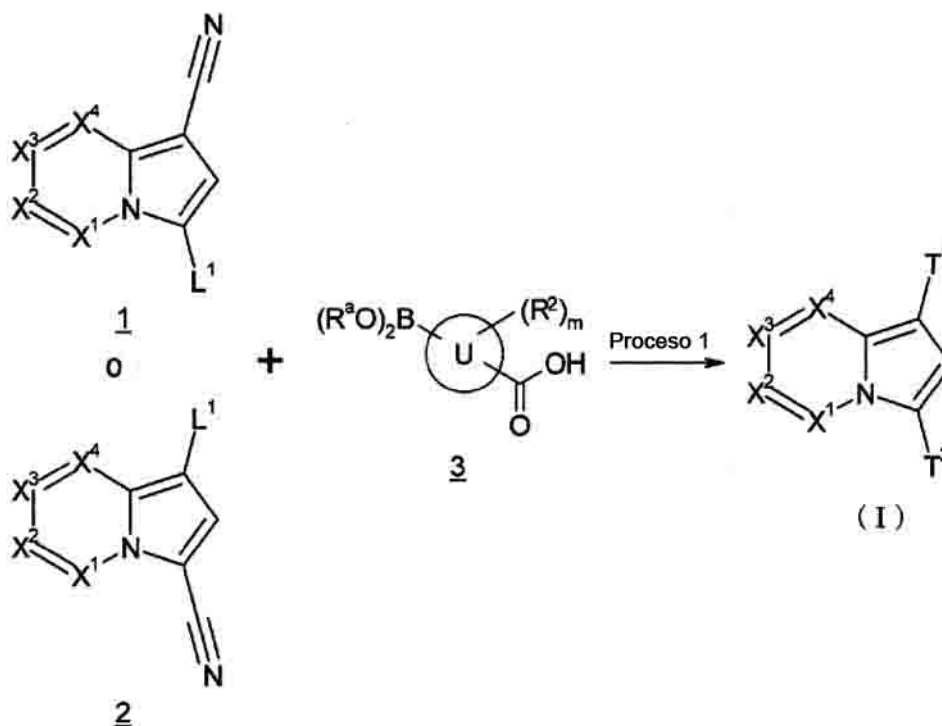
[0053] El derivado (aza)indolizínico representado por la fórmula (I) de la presente invención puede prepararse también, por ejemplo, por un procedimiento descrito en los procedimientos de síntesis 1 a 4 siguientes o por un procedimiento similar a los mismos, un procedimiento descrito en la bibliografía o un procedimiento similar al mismo o similares. Además, cuando se necesita un grupo protector, pueden llevarse también a cabo, opcionalmente en combinación, operaciones para su introducción y para desprotección, de acuerdo con un procedimiento general descrito, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta edición". Cada reacción puede llevarse también a cabo opcionalmente usando un recipiente de reacción resistente a la presión. Además, el calentamiento en cada reacción puede llevarse también a cabo opcionalmente con irradiación de microondas.

20 **[0054]** El derivado (aza)indolizínico representado por la fórmula (I) de la presente invención también puede prepararse por el procedimiento de síntesis 1 siguiente.

[Procedimiento de síntesis 1]

25 **[0055]**

[fórmula química 14]



30 **[0056]** En la fórmula, L¹ representa un grupo saliente como un átomo de yodo, un átomo de bromo, un átomo de cloro o similares, R^a representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆, con la condición de que dos R^a son opcionalmente distintos entre sí y opcionalmente se unen entre sí para formar un anillo y X¹ a X⁴, el anillo U, R², m,

T¹ y T² tienen el mismo significado que se define anteriormente.

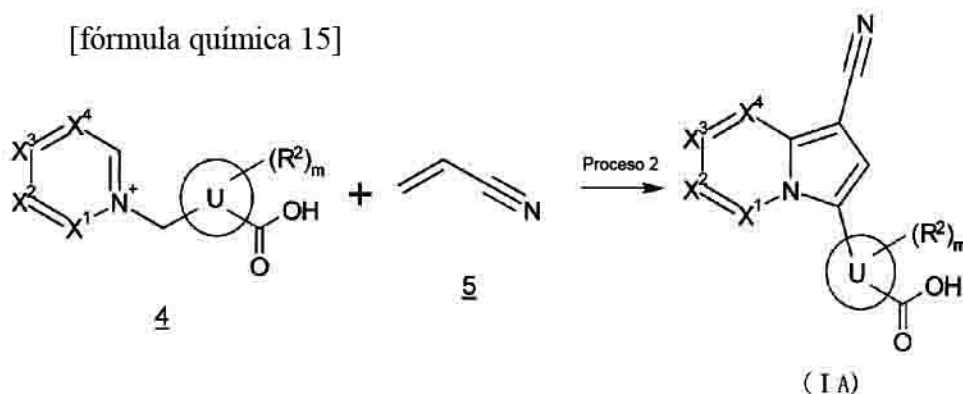
Proceso 1

5 **[0057]** El derivado (aza)indolizínico (I) de la presente invención también puede prepararse llevando a cabo una reacción de acoplamiento de un compuesto (aza)indolizínico (1) o (2) y un compuesto de boro (3) en un disolvente inerte en presencia de una base y un catalizador de paladio. Como disolvente inerte, pueden mencionarse benceno, tolueno, xileno, dietiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, agua, un disolvente mezcla de los mismos y
10 similares. Como base, pueden mencionarse acetato de sodio, acetato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, etóxido de sodio, metóxido de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 2,6-lutidina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno y similares. Como catalizador de paladio, pueden mencionarse tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), bis(dibencilidena)paladio (0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de paladio (II), dicloruro de
15 [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]níquel (II) y similares. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a siete días, variando en función del material de partida usado, el disolvente y la temperatura de reacción o similares.

[0058] Entre los derivados (aza)indolizínicos representados por la fórmula (I) de la presente invención, un
20 derivado (aza)indolizínico (IA) en el que T¹ es ciano también puede prepararse por el procedimiento de síntesis 2 siguiente.

[Procedimiento de síntesis 2]

25 **[0059]**



30 **[0060]** En la fórmula, X¹ a X⁴, el anillo U, R² y m tienen el mismo significado que se define anteriormente.

Proceso 2

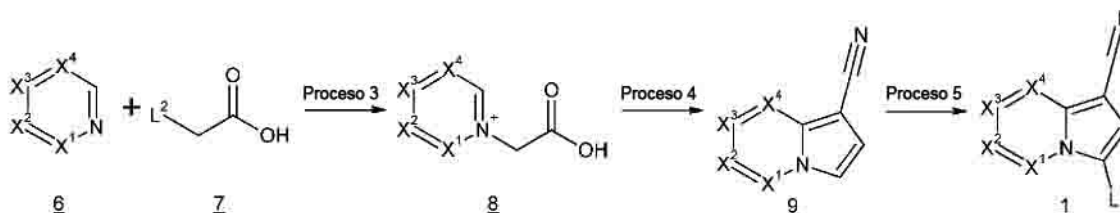
[0061] El derivado (aza)indolizínico (IA) de la presente invención también puede prepararse permitiendo la
35 reacción de un compuesto (4) con acrilonitrilo (5) en un disolvente inerte en presencia de una base y dióxido de manganeso. Como disolvente inerte, pueden mencionarse benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, dietiléter, 1,2-dimetoxietano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, agua, un disolvente mezcla de los mismos y similares. Como base, pueden mencionarse trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 2,6-lutidina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno y similares. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a siete días, variando en
40 función del material de partida usado, el disolvente y la temperatura de reacción o similares.

[0062] El compuesto (aza)indolizínico (1) usado en el procedimiento de síntesis 1 anterior también puede prepararse, por ejemplo, por el procedimiento de síntesis 3 siguiente.

45 [Procedimiento de síntesis 3]

[0063]

[fórmula química 16]



5 [0064] En la fórmula, L^2 representa un grupo saliente como un átomo de yodo, un átomo de bromo, un átomo de cloro, un grupo mesiloxi, un grupo tosiloxi o similares, y X^1 a X^4 y L^1 tienen el mismo significado que se define anteriormente.

Proceso 3

10

[0065] Un compuesto (8) también puede prepararse permitiendo la reacción de un compuesto heterocíclico (6) con un compuesto carboxílico (7) en un disolvente inerte. Como disolvente inerte pueden mencionarse acetato de etilo, acetona, dietiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, benceno, tolueno, xileno, metanol, etanol, 2-propanol, agua, un disolvente mezcla de los mismos y similares. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a siete días, variando en función del material de partida usado, el disolvente y la temperatura de reacción o similares.

Proceso 4

20

[0066] Un compuesto (9) también puede prepararse permitiendo la reacción de un compuesto (8) con acrilonitrilo en un disolvente inerte en presencia de una base y dióxido de manganeso. Como disolvente inerte, pueden mencionarse benceno, tolueno, clorobenceno, xileno, dietiléter, 1,2-dimetoxietano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, un disolvente mezcla de los mismos y similares. Como base, pueden mencionarse trietilamina, *N,N*-diisopropiltilamina, piridina, 2,6-lutidina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno y similares. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a siete días, variando en función del material de partida usado, el disolvente y la temperatura de reacción o similares.

30 Proceso 5

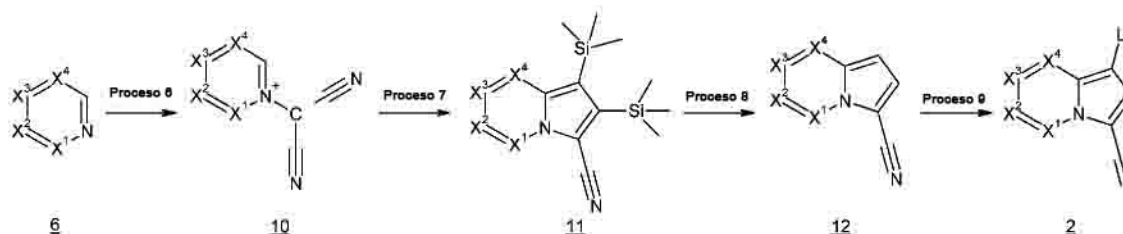
[0067] El compuesto (1) también puede prepararse sometiendo un compuesto (9) a halogenación en un disolvente inerte en presencia de un agente halogenante. Como disolvente inerte, pueden mencionarse diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, ácido acético, acetonitrilo, metanol, *N,N*-dimetilformamida, un disolvente mezcla de los mismos y similares. Como agente halogenante, pueden mencionarse *N*-bromosuccinimida, *N*-clorosuccinimida, *N*-yodosuccinimida y similares. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a siete días, variando en función del material de partida usado, el disolvente y la temperatura de reacción o similares.

40 [0068] El compuesto (aza)indolizínico (2) usado en el procedimiento de síntesis 1 anterior también puede prepararse, por ejemplo, por el procedimiento de síntesis 4 siguiente.

[Procedimiento de síntesis 4]

45 [0069]

[fórmula química 17]



[0070] En la fórmula, X¹ a X⁴ y L¹ tienen el mismo significado que se define anteriormente.

5 Proceso 6

[0071] Un compuesto (10) también puede prepararse permitiendo la reacción de un compuesto heterocíclico (6) con óxido de tetracianoetileno en un disolvente inerte. Como disolvente inerte, pueden mencionarse acetato de etilo, acetona, dietiléter, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, benceno, tolueno, xileno, metanol, etanol, 2-propanol, un disolvente mezcla de los mismos y similares. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a siete días, variando en función del material de partida usado, el disolvente y la temperatura de reacción o similares.

15 Proceso 7

[0072] Un compuesto (11) también puede prepararse permitiendo la reacción de un compuesto (10) con bis(trimetilsilil)acetileno en un disolvente inerte. Como disolvente inerte, pueden mencionarse benceno, tolueno, clorobenceno, xileno, dietiléter, 1,2-dimetoxietano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, un disolvente mezcla de los mismos y similares. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a siete días, variando en función del material de partida usado, el disolvente y la temperatura de reacción o similares.

Proceso 8

25

[0073] Un compuesto (12) también puede prepararse permitiendo la reacción de un compuesto (11) con un fluoruro en un disolvente inerte. Como disolvente inerte, pueden mencionarse tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, acetona, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, ácido acético, agua, un disolvente mezcla de los mismos y similares. Como fluoruro, pueden mencionarse fluoruro de tetrabutilamonio, ácido fluorhídrico, fluoruro de cesio y similares. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a siete días, variando en función del material de partida usado, el disolvente y la temperatura de reacción o similares.

Proceso 9

35

[0074] Un compuesto (2) también puede prepararse sometiendo un compuesto (12) a halogenación con un agente halogenante en un disolvente inerte. Como disolvente inerte, pueden mencionarse diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, ácido acético, acetonitrilo, metanol, *N,N*-dimetilformamida, un disolvente mezcla de los mismos y similares. Como agente halogenante, pueden mencionarse *N*-bromosuccinimida, *N*-clorosuccinimida, *N*-yodosuccinimida y similares. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a siete días, variando en función del material de partida usado, el disolvente y la temperatura de reacción o similares.

[0075] Como grupos protectores usados en los procedimientos de síntesis anteriores, pueden usarse diversos grupos protectores usados generalmente en reacciones de síntesis orgánica. Por ejemplo, como grupos protectores de un grupo hidroxilo, además de un grupo *p*-metoxibencilo, un grupo bencilo, un grupo metoximetilo, un grupo acetilo, un grupo pivaloilo, un grupo benzoilo, un grupo *tert*-butildimetilsililo, un grupo *tert*-butildifenilsililo, un grupo alilo y similares, cuando hay dos grupos hidroxilo adyacentes, pueden mencionarse un grupo isopropilideno, un grupo ciclopentilideno, un grupo ciclohexilideno y similares. Como grupos protectores de un grupo tiol, pueden

mencionarse un grupo *p*-metoxibencilo, un grupo bencilo, un grupo acetilo, un grupo pivaloilo, un grupo benzoilo, un grupo benciloxicarbonilo y similares. Como grupos protectores de un grupo amino, pueden mencionarse un grupo benciloxicarbonilo, un grupo *terc*-butoxicarbonilo, un grupo bencilo, un grupo *p*-metoxibencilo, un grupo trifluoroacetilo, un grupo acetilo, un grupo ftaloilo y similares. Como grupos protectores de un grupo carboxilo, pueden mencionarse un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo bencilo, un grupo *terc*-butildimetilsililo, un grupo alilo y similares.

[0076] El derivado (aza)indolizínico representado por la fórmula (I) de la presente invención también puede aislarse o purificarse por técnicas de aislamiento convencionales como recristalización fraccionada, purificación por cromatografía, extracción con disolventes, extracción de fase sólida y similares.

[0077] El derivado (aza)indolizínico representado por la fórmula (I) de la presente invención también puede convertirse en sales farmacéuticamente aceptables del mismo de la manera habitual. Como tal sal, pueden mencionarse una sal de adición de ácido con un ácido mineral como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, una sal de adición de ácido con un ácido orgánico como ácido fórmico, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido butírico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido carbónico, ácido benzoico, ácido glutámico, ácido aspártico y similares, una sal con una base inorgánica como una sal de litio, una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de calcio, una sal de magnesio, una sal de cinc, una sal de aluminio y similares, una sal de adición con una base orgánica como *N*-metil-D-glucamina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, 2-aminoetanol, tris(hidroximetil)aminometano, arginina, lisina, piperazina, colina, dietilamina, 4-fenilciclohexilamina y similares.

[0078] Entre los derivados (aza)indolizínicos representados por la fórmula (I) de la presente invención, en un compuesto con un enlace insaturado, hay dos isómeros geométricos, un compuesto de la forma *cis* (Z) y un compuesto de la forma *trans* (E). En la presente invención, puede emplearse cualquiera de los compuestos y también puede emplearse una mezcla de los mismos.

[0079] Entre los derivados (aza)indolizínicos representados por la fórmula (I) de la presente invención, en un compuesto con un átomo de carbono quiral, hay un compuesto de configuración R y un compuesto de configuración S por cada átomo quiral. En la presente invención, puede emplearse cualquiera de los isómeros ópticos y también puede emplearse una mezcla de los mismos.

[0080] En el derivado (aza)indolizínico representado por la fórmula (I) de la presente invención puede haber algunos tautómeros, y los compuestos de la presente invención también incluyen estos tautómeros.

[0081] En la presente invención, el término "profármaco" indica un compuesto que ha de convertirse en un compuesto representado por la fórmula (I) dentro de un organismo. Un profármaco del compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención puede prepararse mediante la introducción de un grupo apropiado que forma un profármaco en uno cualquiera o más grupos seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo carboxi y otros grupos que pueden formar un profármaco del compuesto representado por la fórmula (I), usando un reactivo correspondiente para producir un profármaco, como un compuesto haluro o similares, de la manera habitual, y mediante el adecuado aislamiento y purificación posteriores de la manera habitual, según requiera la ocasión. Véase Gekkan-Yakuji iyakuhin tekiseisyō no tameno rinsyō yakubutsudoutai (monthly pharmaceutical, clinical pharmacokinetics for the proper use of pharmaceutical products) 03.2000, edición extraordinaria, vol. 42, págs. 669-707, y New Drug Delivery System, publicado por CMC Co., Ltd., 31.01.2000, págs. 67-173.

[0082] Como grupo que forma un profármaco usado en un grupo hidroxilo, pueden mencionarse, por ejemplo, alquilo C₁₋₆-CO- como acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pivaloilo y similares; arilo C₆₋₁₀-CO- como benzoilo y similares; alquilo C₁₋₆-O-alquilenilo C₁₋₆-CO-; alquilo C₁₋₆-OCO-alquilenilo C₁₋₆-CO-; alquilo C₁₋₆-OCO- como metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo, propiloxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, *terc*-butiloxicarbonilo y similares; alquilo C₁₋₆-O-alquilenilo C₁₋₆-OCO-; alquilo C₁₋₆-COO-alquilenilo C₁₋₆ como acetiloximetilo, pivaloiloximetilo, 1-(acetiloxi)etilo, 1-(pivaloiloxi)etilo y similares; alquilo C₁₋₆-OCOO-alquilenilo C₁₋₆ como metoxicarboniloximetilo, 1-(metoxicarboniloxi)etilo, etoxicarboniloximetilo, 1-(etoxicarboniloxi)etilo, isopropiloxicarboniloximetilo, 1-(isopropiloxicarboniloxi)etilo, *terc*-butiloxicarboniloximetilo, 1-(*terc*-butiloxicarboniloxi)etilo y similares; cicloalquilo C₃₋₈-OCOO-alquilenilo C₁₋₆ como ciclohexiloxicarboniloximetilo, 1-(ciclohexiloxicarboniloxi)etilo y similares; un éster o una amida con un aminoácido como glicina y similares; y similares.

[0083] Como grupo que forma un profármaco usado en un grupo carboxi, pueden mencionarse, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *terc*-butilo y similares; alquilo C₁₋₆-COO-alquilenilo C₁₋₆ como

pivaloiloximetilo, acetiloximetilo, 1-(pivaloiloxi)etilo, 1-(acetiloxi)etilo y similares; alquilo C₁₋₆-OCOO-alquileo C₁₋₆ como etiloxicarboniloximetilo, 1-(etiloxicarbonilo)etilo, isopropiloxicarboniloximetilo, 1-(isopropiloxicarbonilo)etilo, *terc*-butiloxicarboniloximetilo, 1-(*terc*-butiloxicarbonilo)etilo y similares; cicloalquilo C₃₋₈-OCOO-alquileo C₁₋₆ como ciclohexiloxicarboniloximetilo, 1-(ciclohexiloxicarbonilo)etilo y similares; y similares.

5

[0084] En la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable también incluye un solvato de la misma con un disolvente farmacéuticamente aceptable como agua, etanol o similares.

[0085] La composición farmacéutica de la presente invención es útil para la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas con altos niveles de ácido úrico sérico como hiperuricemia, tofo gotoso, artritis gotosa, trastornos renales asociados con hiperuricemia, cálculos urinarios y similares, especialmente para hiperuricemia.

10

[0086] Cuando la composición farmacéutica de la presente invención se emplea en la prevención o el tratamiento en la práctica, la dosis de un compuesto representado por la fórmula (I), o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como principio activo se decide apropiadamente en función de la edad, el sexo, el peso corporal, la gravedad del trastorno, el tratamiento de cada paciente y similares, por ejemplo, y está aproximadamente en el intervalo de 1 a 2.000 mg al día, con mayor preferencia en el intervalo de 1 a 200 mg al día por humano adulto en caso de administración por vía oral y aproximadamente en el intervalo de 0,5 a 1.000 mg al día, con mayor preferencia en el intervalo de 0,5 a 100 mg al día por humano adulto en caso de administración por vía parenteral, y la dosis diaria puede dividirse en una o varias dosis al día para su administración.

15

20

[0087] Cuando la composición farmacéutica de la presente invención se emplea en la prevención o el tratamiento en la práctica, se usan diversas formas de dosificación por vía oral o parenteral, en función de sus usos, por ejemplo, se prefieren las formulaciones para administración por vía oral como polvos, gránulos finos, granulado, comprimidos, cápsulas, jarabes secos o similares.

25

[0088] Estas composiciones farmacéuticas pueden prepararse opcionalmente en función de sus formulaciones mezclando un aditivo farmacéutico apropiado como excipientes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes y similares, de acuerdo con los procedimientos farmacéuticos convencionales.

30

[0089] Por ejemplo, pueden formularse polvos, si se desea, mezclando bien un principio activo con excipientes, lubricantes y similares apropiados. Por ejemplo, pueden formularse comprimidos mezclando en el proceso un principio activo con excipientes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes y similares apropiados de acuerdo con procedimientos convencionales y posteriormente, si se desea, estos pueden recubrirse adecuadamente para proporcionar comprimidos recubiertos de película, comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos con recubrimiento entérico y similares. Por ejemplo, pueden formularse cápsulas mezclando bien un principio activo con excipientes, lubricantes y similares apropiados o pueden formularse gránulos finos o granulados de acuerdo con procedimientos convencionales para su introducción en las cápsulas apropiadas. Además, en el caso de una formulación tal para un fármaco de administración por vía oral, este también puede formularse preparando una formulación de liberación rápida o de liberación prolongada en función del procedimiento de prevención o tratamiento.

35

40

[0090] Un compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención, o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en combinación con cualquier otro fármaco para el tratamiento de la hiperuricemia u otro fármaco para el tratamiento de la gota. Como el otro fármaco para el tratamiento de la hiperuricemia que puede usarse en la presente invención, pueden mencionarse, por ejemplo, alcalinizadores urinarios como hidrogenocarbonato de sodio, citrato de potasio, citrato de sodio y similares. Además, como el otro fármaco para el tratamiento de la gota, pueden mencionarse colchicina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos como indometacina, naproxeno, fenbufeno, pranoprofeno, oxaprozina, cetoprofeno, etoricoxib, tenoxicam y similares y esteroides y similares. Cuando se usan en combinación con cualquier otro fármaco para el tratamiento de la hiperuricemia u otro fármaco para el tratamiento de la gota, no solo puede usarse una composición farmacéutica única que comprende los anteriores junto con el principio activo de la presente invención, sino que también puede usarse, en combinación, una composición farmacéutica preparada separadamente de una composición farmacéutica que comprende un principio activo de la presente invención para su administración simultánea o su administración en diferentes intervalos de dosificación. Además, cuando se usa en combinación con cualquier fármaco distinto del principio activo de la presente invención, la dosificación de un compuesto de la presente invención puede reducirse en función de la dosificación del otro fármaco, según sea el caso, puede obtenerse un efecto ventajoso más que un efecto aditivo en la prevención o el tratamiento de las enfermedades anteriores o puede evitarse o rechazarse un efecto adverso del otro fármaco usado en combinación.

50

55

[0091] Como una de las realizaciones en la presente invención, el derivado (aza)indolizínico representado por la fórmula (I) es un compuesto en el que preferentemente ninguno o uno de X^1 a X^4 es un átomo de nitrógeno y, con mayor preferencia, uno de X^1 a X^4 es un átomo de nitrógeno y, más específicamente, se prefiere un compuesto representado por las fórmulas (Ia) a (Ii), con mayor preferencia un compuesto representado por las fórmulas (Ia) a (Ih) y aún con mayor preferencia un compuesto representado por las fórmulas (Ia) o (Ih).

[0092] El anillo U es preferentemente un anillo bencénico, un anillo piridínico o un anillo tiazólico y con mayor preferencia un anillo bencénico.

[0093] En $(R^2)_m$, m es preferentemente 0 o m es 1 y R^2 es un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, amino, metilo o trifluorometilo; con mayor preferencia, m es 0 o m es 1 y R^2 es un átomo de flúor, un grupo hidroxilo o amino; y aún con mayor preferencia, m es 0 o m es 1 y R^2 es un grupo hidroxilo; y aún con mayor preferencia, m es 1 y R^2 es un grupo hidroxilo.

[0094] R^1 es preferente e independientemente uno cualquiera de los siguientes (a1) a (a4):

(a1) un átomo de hidrógeno;

(a2) un átomo de halógeno;

(a3) un grupo hidroxilo;

(a4) alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , mono(di)alquilamino C_{1-6} , acilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de tres a ocho miembros, arilo C_6 o heteroarilo de cinco o seis miembros, cada uno de los cuales puede tener cualquier grupo seleccionado del grupo de sustituyentes G;

y con mayor preferencia e independientemente, uno cualquiera de los siguientes (b1) a (b4):

(b1) un átomo de hidrógeno;

(b2) un átomo de halógeno;

(b3) un grupo hidroxilo;

(b4) alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , mono(di)alquilamino C_{1-6} o hidroxialquilo C_{1-6} , cada uno de los cuales puede estar sustituido con un átomo de flúor;

y más específicamente,

R^{1a} es con mayor preferencia un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y aún con mayor preferencia, un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un átomo de flúor.

R^{1b} es con mayor preferencia un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} y aún con mayor preferencia, un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, metilo, etilo y metoxi.

R^{1c} es con mayor preferencia un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} que puede tener un átomo de flúor o un átomo de cloro como sustituyente del grupo G y aún con mayor preferencia, un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo o trifluorometilo.

[0095] Además, como una de las realizaciones en la presente invención, en el derivado (aza)indolizínico representado por la fórmula (II), el anillo U es preferentemente un anillo bencénico, un anillo piridínico o un anillo tiazólico y con mayor preferencia, un anillo bencénico.

R^3 es preferente e independientemente uno cualquiera de los siguientes (c1) a (c4):

(c1) un átomo de hidrógeno;

(c2) un átomo de halógeno;

(c3) un grupo hidroxilo;

(c4) alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, mono(di)alquilamino C₁₋₆, acilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo de tres a ocho miembros, arilo C₆ o heteroarilo de cinco o seis miembros, cada uno de los cuales puede tener cualquier grupo seleccionado del grupo de sustituyentes G;

y con mayor preferencia e independientemente uno cualquiera de los siguientes (d1) a (d4):

10 (d1) un átomo de hidrógeno;

(d2) un átomo de halógeno;

(d3) un grupo hidroxilo;

15

(d4) alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, mono(di)alquilamino C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales puede estar sustituido con un átomo de flúor;

y más específicamente,

20

R^{3a} es con mayor preferencia un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y aún con mayor preferencia, un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un átomo de flúor.

25 R^{3b} es con mayor preferencia un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y aún con mayor preferencia, un átomo de flúor, metilo, etilo o metoxi.

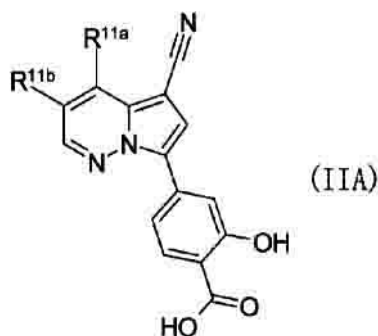
R^{3c} es con mayor preferencia un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ que puede tener un átomo de flúor o un átomo de cloro como sustituyente del grupo G y aún con mayor preferencia, un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo o trifluorometilo.

30

[0096] Además, como una de las realizaciones en la presente invención, en los derivados (aza)indolizínicos representados por la fórmula (I), se prefiere un compuesto con actividad inhibidora de URAT1.

35 **[0097]** Como tal compuesto, puede mencionarse, por ejemplo, un derivado (aza)indolizínico representado por la fórmula general siguiente (IIA):

[fórmula química 18]



en el que

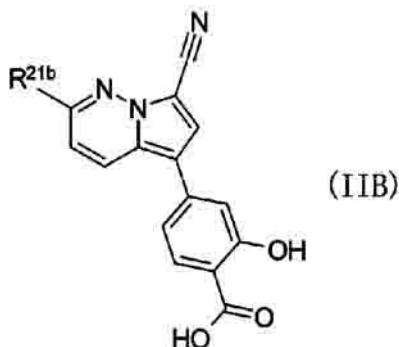
40

R^{11a} es un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un átomo de flúor; y

R^{11b} es un átomo de hidrógeno, metilo o metoxi;

45 un derivado (aza)indolizínico representado por la fórmula general siguiente (IIB):

[fórmula química 19]

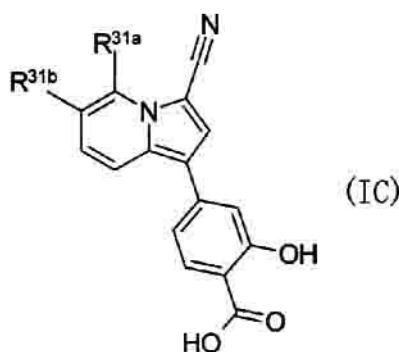


en el que R^{21b} es un átomo de hidrógeno, metilo o metoxi;

5

un derivado indolizínico representado por la fórmula general siguiente (IC):

[fórmula química 20]



10 en el que

R^{31a} es un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de flúor o metilo; y

R^{31b} es un átomo de hidrógeno, metilo o metoxi;

15

y similares.

[0098] En esta descripción, lo que se describe en un derivado (aza)indolizínico representado por la fórmula (I) es lo mismo para un derivado azaindólico representado por la fórmula (III), a menos que se especifique lo contrario.

20

Efecto de la invención

[0099] Los derivados (aza)indolizínicos representados por la fórmula (I) de la presente invención presentan una excelente actividad inhibidora de la xantina-oxidasa y suprimen la producción de ácido úrico. Por lo tanto, los derivados (aza)indolizínicos representados por la fórmula (I) de la presente invención, o profármacos de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden suprimir extremadamente un aumento del nivel de ácido úrico sérico y son útiles como agentes para la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas con un nivel anormal de ácido úrico sérico como hiperuricemia o similares.

30 **Modo de llevar a cabo la invención**

[0100] La presente invención se ilustra más detalladamente por medio de los ejemplos de referencia, ejemplos y ejemplos de prueba siguientes. Sin embargo, la presente invención no se limita a los mismos.

Ejemplo de referencia 1

5

Éster metílico de ácido 2-metoximetoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzoico

[0101] A una disolución de éster metílico de ácido 4-yodo-2-metoximetoxibenzoico (1,29 g) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se le añadieron bis(pincolato)diboro (1,12 g), acetato de paladio (II) (0,05 g) y acetato de potasio (1,18 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante ocho horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se le añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con tolueno. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,52 g).

15

Ejemplo de referencia 2

5-Bromopirrol[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo

[0102] A una disolución de piridazina (1,10 g) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió óxido de tetracianoetileno (2,00 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y el sólido obtenido se lavó con diclorometano y se secó a presión reducida a 50 °C. A una suspensión del sólido obtenido (1,90 g) en tolueno (30 ml) se le añadió bis(trimetilsilil)acetileno (22,9 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a reflujo durante dos días. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo) para dar una mezcla (1,60 g) de 5,6-bis(trimetilsilanil)pirrol[1, 2-b]piridazin-7-carbonitrilo y 5-trimetilsilanilpirrol[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo. A una disolución de la mezcla obtenida (1,60 g) en tetrahidrofurano (25 ml) se le añadió una disolución de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio de 1 mol/l en tetrahidrofurano (5,7 ml), con enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar pirrol[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (1,10 g). A una disolución del compuesto obtenido (1,10 g) en diclorometano (30 ml) se le añadió *N*-bromosuccinimida (1,50 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante tres horas. A la mezcla se le añadió una disolución acuosa de tiosulfato de sodio de 1 mol/l. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,23 g).

35

Ejemplo de referencia 3

40 5-Bromo-2-metilpirrol[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo

[0103] El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el ejemplo de referencia 2, usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de referencia 4

5-Bromo-2-cloro-3-metilpirrol[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo

[0104] El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el ejemplo de referencia 2, usando los materiales de partida correspondientes.

50

Ejemplo de referencia 5

5-Bromo-2-cloropirrol[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo

55

[0105] El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el ejemplo de referencia 2, usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de referencia 6

5-Bromo-2-metoxipirrol[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo

[0106] El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el ejemplo de referencia 2, usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de referencia 7

1-Bromoindolizin-3-carbonitrilo

10

[0107] A una disolución de piridina (2,00 g) en acetato de etilo (20 ml) se le añadió bromoacetnitrilo (3,64 g) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a presión reducida a 50 °C. A una suspensión del compuesto obtenido (4,9 g) en clorobenceno (30 ml) se le añadieron acrilato de bencilo (7,99 g), dióxido de manganeso (10,70 g) y trietilamina (2,49 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante cinco horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo) para dar éster bencílico de ácido 3-cianoindolizin-1-carboxílico (4,90 g). A una disolución mezcla del compuesto obtenido (2,50 g) en metanol (15 ml) y tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (humedecido con aproximadamente el 50 % de agua) (0,25 g) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio de 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con éter. A la fase acuosa se le añadió ácido clorhídrico de 2 mol/l y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se secó a presión reducida a 50 °C para dar ácido 3-cianoindolizin-1-carboxílico (0,63 g). A una suspensión del compuesto obtenido (0,63 g) en quinolina (5 ml) se le añadió cobre (0,05 g) y la mezcla se agitó a 220 °C durante 45 minutos. A la mezcla se le añadió ácido clorhídrico de 2 mol/l y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico de 1 mol/l y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo) para dar indolizin-3-carbonitrilo (0,23 g). A una disolución del compuesto obtenido (0,23 g) en diclorometano (5 ml) se le añadió *N*-bromosuccinimida (0,37 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante dos horas. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa de tiosulfato de sodio de 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,30 g).

35 **Ejemplo de referencia 8**

1-Bromo-6-fluoroindolizin-3-carbonitrilo

[0108] El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el ejemplo de referencia 7, usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de referencia 9

7-Bromopirrol[1,2-b]piridazin-5-carbonitrilo

45

[0109] A una disolución de piridazina (25 g) en acetato de etilo (200 ml) se le añadió ácido bromoacético (52 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida. El precipitado sólido se recogió por filtración y se secó a presión reducida. A una suspensión del compuesto obtenido (17 g) en clorobenceno (160 ml) se le añadieron acrilonitrilo (8,28 g), dióxido de manganeso (33 g) y trietilamina (7,89 g) y la mezcla se agitó a 80 °C durante cinco horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo) para dar pirrol[1,2-b]piridazin-5-carbonitrilo (0,30 g). A una disolución del compuesto obtenido (0,30 g) en diclorometano (10 ml) se le añadió *N*-bromosuccinimida (0,41 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante tres horas. A la mezcla se le añadió una disolución acuosa de tiosulfato de sodio de 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,20 g).

Ejemplo de referencia 10

Éster metílico de ácido 4-(5-ciano-4-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-7-il)benzoico

[0110] A una disolución de 4-metilpiridazina (1,00 g) en acetato de etilo (30 ml) se le añadió éster metílico de ácido 4-bromometilbenzoico (2,92 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a presión reducida. A una disolución del compuesto obtenido (4,50 g) en 1,2-dimetoxietano (26 ml) se le añadieron acrilonitrilo (3,69 g), dióxido de manganeso (6,05 g) y trietilamina (4,22 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante siete horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,330 g).

Ejemplo de referencia 11

15 Éster metílico de ácido 4-(8-cianopirrolo[1,2-a]pirazin-6-il)benzoico

[0111] El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el ejemplo de referencia 10, usando los materiales de partida correspondientes.

20 Ejemplo de referencia 12

8-Bromopirrolo[1,2-a]pirazin-6-carbonitrilo

[0112] El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el ejemplo de referencia 2, usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de referencia 13

Éster etílico de ácido 4-(3-cianopirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-2-metoximetoxibenzoico

[0113] A una disolución de 1H-pirrolo[3,2-b]piridina (0,4) en *N,N*-dimetilformamida (6 ml) se le añadieron éster etílico de ácido 4-fluoro-2-metoximetoxibenzoico (0,85 g) y carbonato de cesio (2,21 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. A la mezcla se le añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo) para dar éster etílico de ácido 2-metoximetoxi-4-pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilbenzoico (0,60 g). A una disolución del compuesto obtenido (0,60 g) en diclorometano (30 ml) se le añadió *N*-bromosuccinimida (0,33 g) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante dos horas. A la mezcla se le añadió una disolución acuosa de tiosulfato de sodio de 1 mol/l. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo) para dar éster etílico de ácido 4-(3-bromopirrolo[3,2-b]piridin-il)-metoximetoxibenzoico (0,49 g). A una disolución del compuesto obtenido (0,49 g) en *N*-metilpirrolidona (10 ml) se le añadieron cianuro de cinc y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,28 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 150 °C durante una hora mediante un reactor de microondas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,25 g).

Ejemplo 1

50 Ácido 4-(7-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-5-il)benzoico

[0114] A una disolución mezcla de 5-bromopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (0,022 g) en 1,2-dimetoxietano (2 ml) y agua (0,3 ml) se le añadieron ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (0,020 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,006 g) y carbonato de cesio (0,048 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C en atmósfera de argón durante tres horas. A la mezcla se le añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo) = 95/5 - 10/90) para dar éster metílico de ácido 4-(7-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-5-il)benzoico (0,018 g). A una disolución mezcla del compuesto obtenido (0,018 g) en tetrahidrofurano (2 ml), etanol (1 ml) y agua (1 ml) se le añadió

hidróxido de litio monohidratado (0,008 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. A la mezcla se reacción se le añadió ácido clorhídrico de 1 mol/l y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida a 50 °C para dar el compuesto del título (0,002 g).

5 Ejemplo 2

Ácido 4-(7-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-5-il)-2-hidroxibenzoico

[0115] A una disolución mezcla de 5-bromopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (0,38 g) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y agua (0,5 ml) se le añadieron éster metílico de ácido 2-metoximetoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il)benzoico (0,55 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,10 g) y carbonato de cesio (0,83 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante siete horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se le añadió agua a la mezcla de reacción y el sólido precipitado se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo) = 95/5 - 10/90) para dar éster metílico de ácido 4-(7-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-5-il)-2-metoximetoxibenzoico (0,41 g). A una disolución mezcla del compuesto obtenido (0,41 g) en tetrahidrofurano (12 ml), etanol (6 ml) y agua (6 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (0,24 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico de 2 mol/l y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se le añadió agua a la mezcla de reacción. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida y 50 °C para dar el compuesto del título (0,30 g).

Ejemplos 3 a 6

[0116] Los compuestos de los ejemplos 3 a 6 se prepararon de manera similar a la descrita en el ejemplo 2, usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 7

[0117] El compuesto del ejemplo 7 se preparó de manera similar a la descrita en el ejemplo 1, usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos 8 a 9

[0118] Los compuestos de los ejemplos 8 a 9 se prepararon de manera similar a la descrita en el ejemplo 2, usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 10

[0119] El compuesto del ejemplo 10 se preparó de manera similar a la descrita en el ejemplo 1, usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 11

Ácido 4-(5-ciano-4-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-7-il)benzoico

[0120] A una disolución mezcla de éster metílico de ácido 4-(5-ciano-4-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-7-il)benzoico (0,35 g) en tetrahidrofurano (7 ml), etanol (3,5 ml) y agua (3,5 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (0,14 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. A la mezcla se le añadió ácido clorhídrico de 1 mol/l. El precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y metanol y se secó a presión reducida a 50 °C para dar el compuesto del título (0,088 g).

Ejemplo 12

[0121] El compuesto del ejemplo 12 se preparó de manera similar a la descrita en el ejemplo 2, usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 13

[0122] El compuesto del ejemplo 13 se preparó de manera similar a la descrita en el ejemplo 11, usando los

materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 14

5 Ácido 4-(6-cianopirrolol[1,2-a]pirazin-8-il)-2-hidroxibenzoico

[0123] A una disolución mezcla de 8-bromopirrolol[1,2-a]pirazin-6-carbonitrilo (0,038 g) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) y agua (0,2 ml) se le añadieron éster metílico de 2-metoximetoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzoico (0,066 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,01 g) y carbonato de cesio (0,084 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante seis horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se le añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo) = 95/5 - 10/90) para dar éster metílico de ácido 4-(6-cianopirrolol[1,2-a]pirazin-8-il)-2-metoximetoxibenzoico (0,016 g). A una disolución mezcla del compuesto obtenido (0,016 g) en tetrahidrofurano (2 ml), etanol (1 ml) y agua (1 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (0,01 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico de 2 mol/l y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se le añadió agua a la mezcla de reacción. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida a 50 °C para dar ácido 4-(6-carbamoilpirrolol[1,2-a]pirazin-8-il)-2-hidroxibenzoico (0,013 g). A una disolución del sólido obtenido (0,01 g) en diclorometano se le añadieron anhídrido trifluoroacético (0,035 g) y trietilamina (0,027 g) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le añadió metanol y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol/diclorometano = 30/70 - 50/50). Al sólido obtenido se le añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico de 1 mol/l y la fase orgánica se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,001 g).

Ejemplo 15

30 Ácido 4-(3-cianopirrolol[3,2-b]piridin-1-il)-2-hidroxibenzoico

[0124] A una disolución mezcla de éster etílico de ácido 4-(3-cianopirrolol[3,2-b]piridin-1-il)-2-metoximetoxibenzoico (0,25 g) en tetrahidrofurano (7,2 ml), etanol (3,6 ml) y agua (3,6 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (0,15 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico de 2 mol/l y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se le añadió agua a la mezcla. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida a 50 °C para dar el compuesto del título (0,15 g).

Ejemplo 16

40

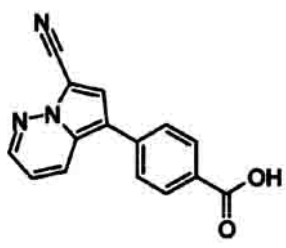
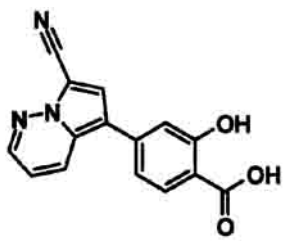
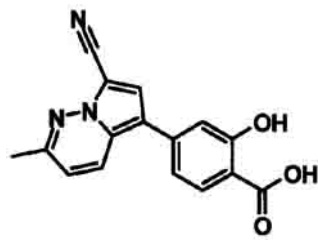
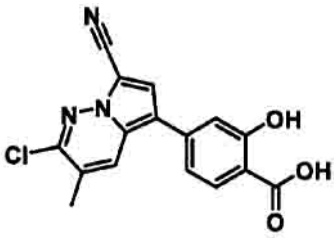
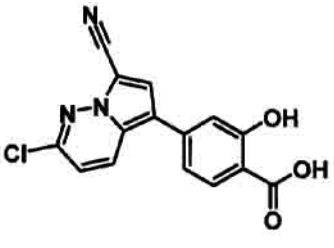
[0125] El compuesto del ejemplo 16 se preparó de manera similar a la descrita en el ejemplo 2, usando los materiales de partida correspondientes.

[0126] Las tablas 1 a 3 muestran las estructuras químicas y los datos de RMN-¹H de los compuestos anteriores de los ejemplos 1 a 16.

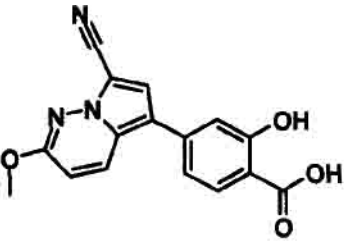
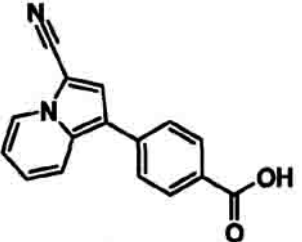
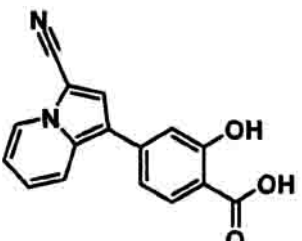
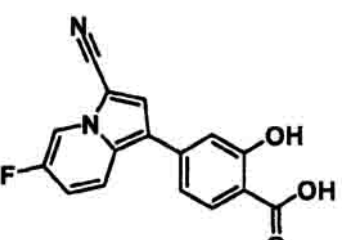
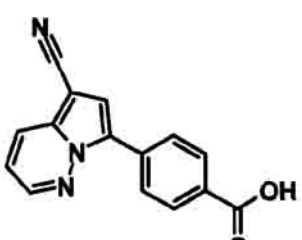
[0127] En dichas tablas, las abreviaturas "Ej. n.º" y "Estr." representan el número del ejemplo y la estructura química, respectivamente.

50 **[0128]** Nota: el compuesto 15 representa una realización de referencia.

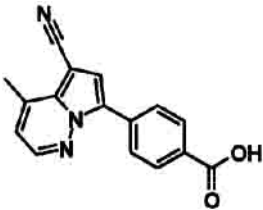
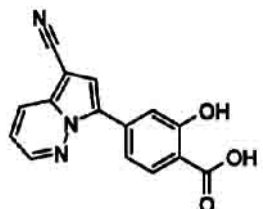
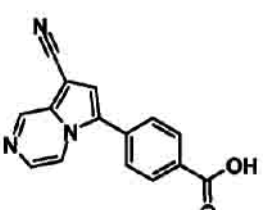
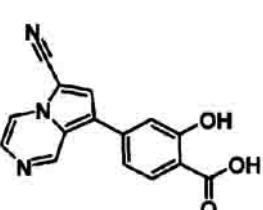
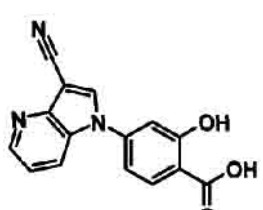
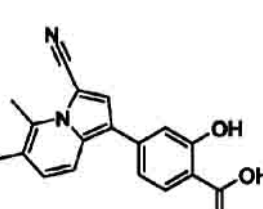
[Tabla1]

Ej. n.º	Estr.	RMN- ¹ H δ ppm (DMSO-d ₆)
1		7,10-7,30 (1H, m), 7,70-8,05 (4H, m), 8,08 (1H, s), 8,45-8,65 (2H, m)
2		7,15-7,95 (4H, m), 8,09 (1H, s), 8,45-8,70 (2H, m)
3		2,56 (3H, s), 7,12 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,20-7,35 (2H, m), 7,80-7,95 (1H, m), 7,99 (1H, s), 8,40 (1 H, d, J = 9,5 Hz)
4		2,20-2,35 (3H, m), 7,05-7,25 (2H, m), 7,89 (1H, s), 7,90-8,20 (2H, m)
5		7,55-7,70 (2H, m), 7,75-8,05 (3H, m), 8,15-8,30 (1H, m)

[Tabla 2]

Ej. n.º	Estr.	RMN- ¹ H δ ppm (DMSO-d ₆)
6		4,00 (3H, s), 6,80-7,30 (3H, m), 7,75-8,45 (3H, m)
7		7,00-7,40 (2H, m), 7,60-8,20 (6H, m), 8,45-8,65 (1H, m)
8		7,00-7,45 (4H, m), 7,75-8,15 (3H, m), 8,45-8,65 (1H, m)
9		7,10-7,45 (3H, m), 7,75-8,15 (3H, m), 8,70-8,85 (1H, m)
10		7,15-7,35 (1H, m), 7,99 (1H, s), 8,00-8,45 (5H, m), 8,55-8,70 (1H, m), 13,05 (1H, s amp.)

[Tabla 3]

Ej. n.º	Estr.	RMN- ¹ H δ ppm (DMSO-d ₆)
11		2,74 (3H, s), 7,08 (1H, d, J = 4,6 Hz), 7,93 (1H, s), 7,95-8,30 (4H, m), 8,51 (1H, d, J = 4,6 Hz), 13,03 (1H, s amp.)
12		7,20-7,90 (4H, m), 8,03 (1H, s), 8,30-8,70 (2H, m)
13		7,78 (1H, s), 7,80-8,20 (5H, m), 8,50-8,65 (1H, m), 9,15-9,30 (1H, m), 13,18 (1H, s amp.)
14		7,25-7,45 (2H, m), 7,80-8,20 (3H, m), 8,45-8,65 (1H, m), 9,30-9,50 (1H, m)
15		7,20-7,50 (3H, m), 7,95-8,25 (2H, m), 8,55-8,70 (1H, m), 8,90-9,05 (1H, m)
16		2,34 (3H, s), 2,90 (3H, s), 7,05-7,30 (3H, m), 7,75-7,90 (2H, m), 7,95 (1H, s)

Ejemplo de prueba 1

Actividad inhibidora de la xantina-oxidasa

5

(1) Preparación de los compuestos de prueba

[0129] Los compuestos de prueba se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) (fabricado por Wako Pure Chemical) a una concentración de 40 mM y después se diluyeron a las concentraciones deseadas con disolución salina tamponada con fosfato (PBS).

10

(2) Procedimiento de medición

[0130] La xantina-oxidasa (de leche de vaca, fabricada por Sigma) se preparó con disolución salina tamponada con fosfato (PBS) a 0,02 unidades/ml y después la disolución se añadió a placas de 96 pocillos en una cantidad de 50 µl/pocillo. Además, se añadieron los compuestos de prueba diluidos con PBS en una cantidad de 50 µl/pocillo. La xantina (fabricada por Wako Pure Chemical), preparada con PBS a una concentración de 200 µM, se añadió en una cantidad de 100 µl/pocillo y la reacción se llevó a cabo durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se midió la absorbancia a 290 nm mediante un lector de microplacas SpectraMax Plus 384 (fabricado por Molecular Device). La absorbancia en ausencia de xantina es del 0 % y en el control sin los compuestos de prueba es del 100 %.

20

Se calculó la concentración inhibitoria del 50 % (CI₅₀) de los compuestos de prueba (tabla 4). En la tabla, "Ej. n.º" indica el número del ejemplo.

[Tabla 4]

25

Ej. n.º	CI ₅₀ (nM)		Ej. n.º	CI ₅₀ (nM)
1	7		9	4
2	5		10	12
3	5		11	10
6	3		12	4
7	8		15	10
8	12		16	13

Ejemplo de prueba 2

[0131] Actividad inhibidora del transporte de ácido úrico con células que expresan URAT1 humano

30

(1) Células usadas en la prueba

Se usaron células HEK293 que expresaban URAT1 (células HEK293 transfectadas con un vector que contenía ADNc de URAT1 humano) y células de control (células HEK293 transfectadas con el vector solo).

35

Las células que expresaban URAT-1 y las células de control se sembraron en placas de 24 pocillos recubiertas con colágeno I (fabricadas por BD FALCON) en una cantidad de 1 a 4 x 10⁵ células/pocillo y se cultivaron en un incubador de CO₂ (37 °C, CO₂: 5 %) durante uno a tres días y después se llevó a cabo la medición del transporte de ácido úrico siguiente. Para el cultivo se usó además medio de Eagle modificado por Dulbecco (fabricado por Invitrogen) que contenía suero bovino fetal al 9 % (fabricado por Invitrogen), un antibiótico-antimicótico (fabricado por Invitrogen) y 2 mmol/l de L-glutamina.

40

(2) Preparación de los compuestos de prueba

[0132] El ácido úrico marcado con ¹⁴C (ácido úrico ¹⁴C) (fabricado por American Radiolabeled Chemicals, Inc.) se disolvió en la disolución salina de Hank equilibrada (HBSS) (fabricada por Invitrogen) para preparar HBSS con ácido úrico ¹⁴C 50 µM. Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO y después se diluyeron 1.000 veces en el HBSS con ácido úrico ¹⁴C preparado anteriormente para preparar una disolución de ácido úrico ¹⁴C con la concentración indicada de los compuestos de prueba (concentración final de DMSO: 0,1 %). Se preparó una disolución de ácido úrico ¹⁴C con DMSO al 0,1 % como control.

50

(3) Medición del transporte de ácido úrico

[0133] Después de retirar el medio de las placas en las que se habían sembrado las células, se les añadió 1 ml de HBSS a dichas células. Después de retirar el HBSS, se les añadieron de nuevo 0,3 ml de HBSS a las células, que se incubaron a 37 °C durante 15 minutos. Después de retirar el HBSS, se les añadieron 0,3 ml de una disolución de ácido úrico ¹⁴C que contenía DMSO al 0,1 % o los compuestos de prueba a las células, que entonces se incubaron a 37 °C durante dos minutos. Después de la incubación, se retiró la disolución y las células se lavaron una vez con 1 ml de disolución salina tamponada con fosfato helada que contenía BSA al 0,2 % y dos veces con 1 ml de PBS helada. Después de retirar la PBS, las células se lisaron por adición de 0,5 ml de una disolución acuosa de NaOH de 0,1 mol/l a cada pocillo. Los lisados celulares (0,3 ml/pocillo) se transfirieron a viales de vidrio y se mezclaron con 10 ml de un centelleador (Hionic-Fluor, fabricado por Perkin Elmer). La radiactividad se midió por medio de un contador de centelleo líquido.

(4) Determinación de proteínas

15 **[0134]** La concentración de proteínas en los lisados celulares se determinó mediante el kit BCA Protein Assay (fabricado por Pierce) y después se calculó la cantidad de proteína (mg/pocillo).

(5) Cálculo del porcentaje de inhibición de la absorción de ácido úrico para cada compuesto

20 **[0135]** La actividad de absorción de ácido úrico en cada pocillo se calculó mediante la fórmula siguiente.

$$\text{Actividad de absorción de ácido úrico (p mol/mg de proteína)} = \frac{\text{radiactividad (dpm/pocillo)}}{[\text{cantidad de proteína (mg/pocillo)} \times \text{concentración de radiactividad en HBSS con ácido úrico } ^{14}\text{C (dpm/p mol)}]}$$

25 **[0136]** El porcentaje de inhibición se calculó de acuerdo con la fórmula siguiente.

$$\text{Porcentaje de inhibición (\%)} = [1 - (B - C) / (A - C)] \times 100$$

A: actividad de absorción de ácido úrico en células HEK293 que expresan URAT1 en presencia de DMSO al 0,1 %

30 B: actividad de absorción de ácido úrico en células HEK293 que expresan URAT1 en presencia de los compuestos de prueba

C: actividad de absorción de ácido úrico en células de control en presencia de DMSO al 0,1 %.

35

(6) Resultados

[0137] Los compuestos de los ejemplos 2, 3, 6, 8, 9, 12 y 16 mostraron una inhibición no inferior al 50 % en una concentración de 10 µM.

40

Ejemplo de prueba 3

Efecto hipouricémico

45 (1) Procedimiento de medición

[0138] Los compuestos de prueba (1 mg/kg) suspendidos en una disolución de metilcelulosa al 0,5 % se administraron por vía oral a ratas CD (SD) IGS macho en ayunas durante la noche (cinco semanas de edad, Charles River Japón). Dos horas después de la administración, se extrajo sangre de la aorta abdominal con éter como anestesia y se separó el suero de acuerdo con un procedimiento general. Los niveles de ácido úrico sérico se determinaron mediante un kit de medición del ácido úrico (Uric Acid C-Test Wako: fabricado por Wako Pure Chemical) y el porcentaje de disminución del ácido úrico se calculó de acuerdo con la fórmula descrita a continuación.

55 $\text{Porcentaje de disminución del ácido úrico (\%)} = \frac{(\text{niveles de ácido úrico sérico en animales de control} - \text{niveles de ácido úrico sérico en animales que recibieron los compuestos de prueba}) \times 100}{\text{niveles de ácido úrico sérico en animales de control}}$

(2) Resultados

[0139] La administración por vía oral de los compuestos de prueba de los ejemplos 2 y 12 en una cantidad de 3 mg/kg mostró una disminución del ácido úrico no inferior al 60 %.

5 **[0140]** La administración por vía oral de un compuesto de prueba del ejemplo 3 en una cantidad de 1 mg/kg mostró una disminución del ácido úrico no inferior al 60 %.

Ejemplo de prueba 4

10 Prueba de toxicidad aguda

[0141] Los compuestos de prueba de los ejemplos 2 y 12 (300 mg/kg) suspendidos en una disolución de metilcelulosa al 0,5 % se administraron por vía oral a ratones ICR macho (siete semanas de edad, cinco ratones por grupo) y se observó su estado general durante 24 horas después de la administración. Como resultado, no hubo
15 fallecimientos ni se observaron anomalías en las condiciones generales.

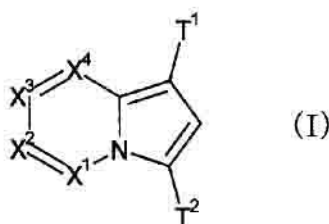
Aplicabilidad industrial

[0142] Los derivados (aza)indolizínicos representados por la fórmula (I) de la presente invención, o
20 profármacos de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, ejercen una excelente actividad inhibidora de la xantina-oxidasa y, por lo tanto, puede ejercer una actividad inhibidora de la producción de ácido úrico y disminuir el nivel de ácido úrico sérico. Por lo tanto, la presente invención puede proporcionar un agente para la prevención o el tratamiento de la hiperuricemia, el tofo gotoso, la artritis gotosa, trastornos renales asociados con
25 hiperuricemia, cálculos urinarios o similares.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado (aza)indolizínico representado por la fórmula (I):

[fórmula química 1]



5

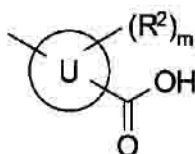
en el que

ninguno a dos de X¹, X², X³ y X⁴ son átomos de nitrógeno y los demás son CR¹;

10

uno de T¹ y T² representa ciano y el otro representa un grupo representado por la fórmula:

[fórmula química 2]



15 con la condición de que cuando T¹ es ciano, al menos uno de X¹ a X⁴ es un átomo de nitrógeno;

R¹ representa independientemente uno cualquiera de los siguientes (1) a (7):

(1) un átomo de hidrógeno;

20

(2) un átomo de halógeno;

(3) un grupo hidroxilo;

25 (4) amino;

(5) ciano;

(6) carboxilo;

30

(7) alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, mono(di)alquilamino C₁₋₆, acilo C₂₋₇, acilamino C₂₋₇, mono(di)alquilcarbamoilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, mono(di)alquilsulfamoilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo de tres a ocho miembros, cicloalqueno C₅₋₈, heterocicloalqueno de cinco a ocho miembros, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilamino C₃₋₈, arilo C₆, heteroarilo de cinco o seis miembros, arilo C₆, arilamino C₆, arilcarbonilo C₆ o arilcarbonilamino C₆, cada uno de los cuales puede tener cualquier grupo seleccionado del grupo de sustituyentes G;

35

en que el grupo de sustituyentes G consta de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y mono(di)alquilamino C₁₋₆;

40

el anillo U representa un anillo bencénico o un heteroarilo de cinco o seis miembros;

m representa un número entero de 0 a 2; y

R² representa un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, amino, metilo o trifluorometilo y, cuando m es 2, dos R² son opcionalmente diferentes entre sí,

5

o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en que "profármaco" indica un compuesto en el que uno cualquiera o más grupos seleccionados entre un grupo hidroxilo y un grupo carboxi de un compuesto representado por la fórmula (I) anterior están sustituidos por un grupo que forma un profármaco, en que el grupo que forma el profármaco se selecciona del grupo que consta de:

10

(en un grupo hidroxilo) alquilo C₁₋₆-CO-, arilo C₆₋₁₀-CO-, alquilo C₁₋₆-O-alquilenos C₁₋₆-CO-, alquilo C₁₋₆-OCO-alquilenos C₁₋₆-CO-, alquilo C₁₋₆-OCO-, alquilo C₁₋₆-O-alquilenos C₁₋₆-OCO-, alquilo C₁₋₆-COO-alquilenos C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-OCOO-alquilenos C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈-OCOO-alquilenos C₁₋₆ y un éster o una amida con un aminoácido;

15

(en un grupo carboxi) alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-COO-alquilenos C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-OCOO-alquilenos C₁₋₆ y

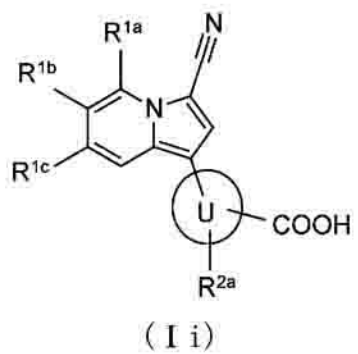
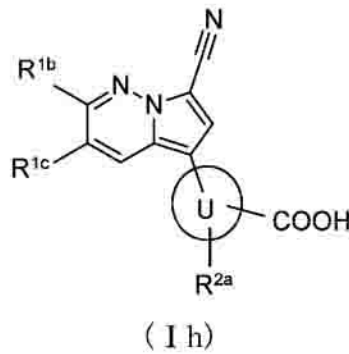
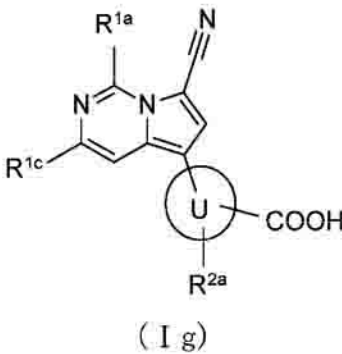
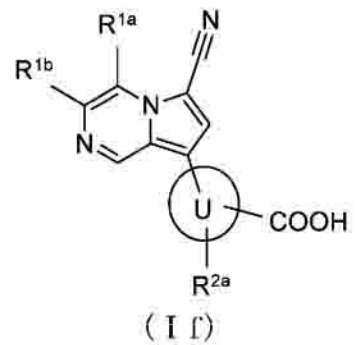
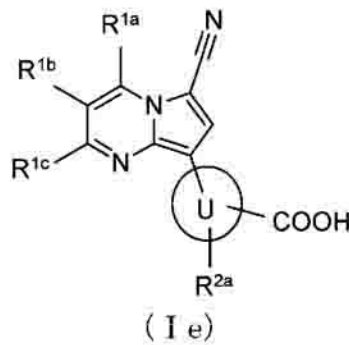
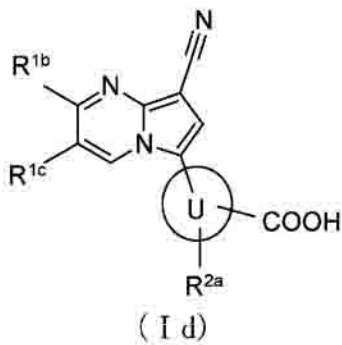
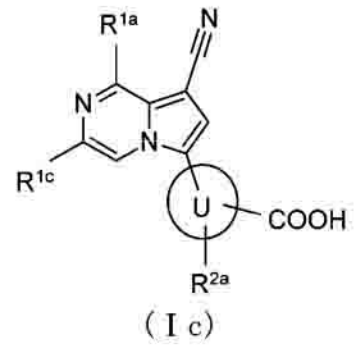
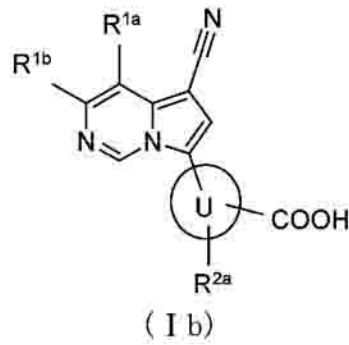
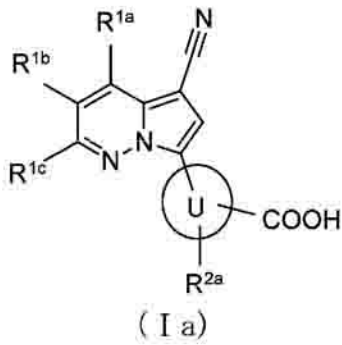
cicloalquilo C₃₋₈-OCOO-alquilenos C₁₋₆.

2. El derivado (aza)indolizínico según se reivindica en la reivindicación 1, en que el derivado

20

(aza)indolizínico representado por la fórmula (I) es un compuesto representado por las fórmulas siguientes (Ia) a (Ii):

[fórmulas químicas 3]



en el que

5 R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} representan independientemente uno cualquiera de los siguientes (a1) a (a4):

(a1) un átomo de hidrógeno;

(a2) un átomo de halógeno;

10

(a3) un grupo hidroxil;

(a4) alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, mono(di)alquilamino C₁₋₆, acilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo de tres a ocho miembros, arilo C₆ o heteroarilo de cinco o seis miembros, cada uno de los cuales puede tener cualquier grupo

15 seleccionado del grupo de sustituyentes G;

R^{2a} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo hidroxilo o amino; y

el anillo U y el grupo de sustituyentes G tienen el mismo significado que se define en la reivindicación 1,

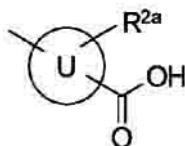
5 o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

3. El derivado (aza)indolizínico según se reivindica en la reivindicación 2, en el que el anillo U representa un anillo bencénico, un anillo piridínico o un anillo tiazólico, o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

4. El derivado (aza)indolizínico según se reivindica en la reivindicación 3, en el que el grupo representado por la fórmula :

[fórmula química 4]



15

es un grupo representado por la fórmula:

[fórmula química 5]



20 y R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El derivado (aza)indolizínico según se reivindica en la reivindicación 3 o 4, en el que R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} representan independientemente uno cualquiera de los siguientes (b1) a (b4):

25

(b1) un átomo de hidrógeno;

(b2) un átomo de halógeno;

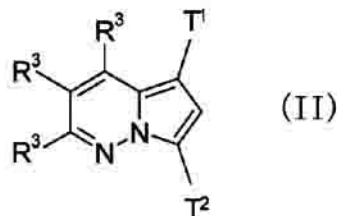
30 (b3) un grupo hidroxilo;

(b4) alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, mono(di)alquilamino C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales puede estar sustituido con un átomo de flúor,

35 o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El derivado (aza)indolizínico según se reivindica en la reivindicación 1, representado por la fórmula (II):

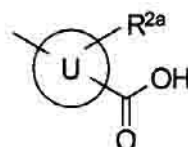
[fórmula química 6]



en el que

5 uno de T¹ y T² representa ciano y el otro representa un grupo representado por la fórmula:

[fórmula química 7]



R³ representa independientemente uno cualquiera de los siguientes (c1) a (c4):

10

(c1) un átomo de hidrógeno;

(c2) un átomo de halógeno;

15 (c3) un grupo hidroxilo;

(c4) alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, mono(di)alquilamino C₁₋₆, acilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo de tres a ocho miembros, arilo C₆ o heteroarilo de cinco o seis miembros, cada uno de los cuales puede tener cualquier grupo seleccionado del grupo de sustituyentes G;

20

R^{2a} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo hidroxilo o amino; y

el anillo U y el grupo de sustituyentes G tienen el mismo significado que se define en la reivindicación 1,

25 o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El derivado (aza)indolizínico según se reivindica en la reivindicación 6, en el que R³ representa independientemente uno cualquiera de los siguientes (d1) a (d4):

30 (d1) un átomo de hidrógeno;

(d2) un átomo de halógeno;

(d3) un grupo hidroxilo;

35

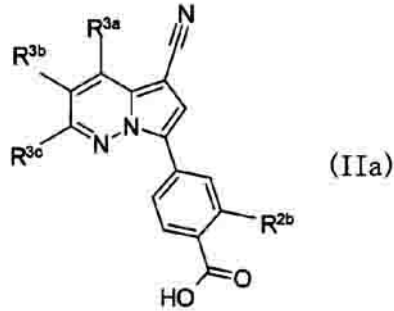
(d4) alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, mono(di)alquilamino C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales puede estar sustituido con un átomo de flúor,

o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40

8. El derivado (aza)indolizínico según se reivindica en la reivindicación 7, representado por la fórmula (IIa):

[fórmula química 8]



en el que

5

R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo;

R^{3a}, R^{3b} y R^{3c} representan independientemente uno cualquiera de los siguientes (e1) a (e4):

10 (e1) un átomo de hidrógeno;

(e2) un átomo de halógeno;

(e3) un grupo hidroxilo;

15

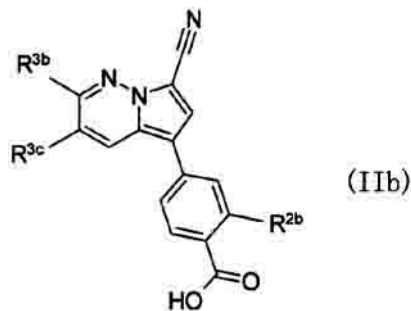
(e4) alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, mono(di)alquilamino C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales puede estar sustituido con un átomo de flúor,

o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

9. El derivado (aza)indolizínico según se reivindica en la reivindicación 7, representado por la fórmula (IIb):

[fórmula química 9]



25

en el que

R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo; y

30 R^{3b} y R^{3c} representan independientemente uno cualquiera de los siguientes (f1) a (f4):

(f1) un átomo de hidrógeno;

(f2) un átomo de halógeno;

(f3) un grupo hidroxilo;

5

(f4) alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, mono(di)alquilamino C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales puede estar sustituido con un átomo de flúor,

o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

10. El derivado (aza)indolizínico según se reivindica en la reivindicación 8, en el que

R^{2b} es un grupo hidroxilo;

15

R^{3a} es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

R^{3b} es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, metilo, etilo o metoxi; y

R^{3c} es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo o trifluorometilo,

20

o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El derivado (aza)indolizínico según se reivindica en la reivindicación 9, en el que

25

R^{2b} es un grupo hidroxilo;

R^{3b} es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, metilo, etilo o metoxi; y

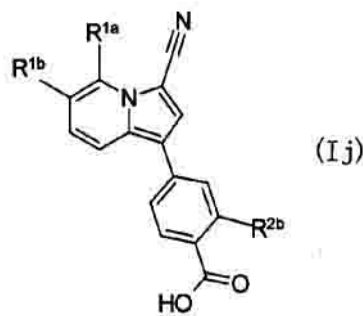
R^{3c} es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo o trifluorometilo,

30

o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El derivado (aza)indolizínico según se reivindica en la reivindicación 5, representado por la fórmula (Ij):

[fórmula química 10]



35

en el que

R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo; y

40

R^{1a} y R^{1b} tienen el mismo significado que se define en la reivindicación 5,

o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

13. El derivado (aza)indolizínico según se reivindica en la reivindicación 12, en el que

R^{2b} es un grupo hidroxilo;

R^{1a} es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o metilo; y

5 R^{1b} es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, metilo, etilo o metoxi,

o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se reivindica en una cualquiera de
10 las reivindicaciones 1 a 13, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

15. La composición farmacéutica según se reivindica en la reivindicación 14, para usar en la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consta de hiperuricemia, tofo gotoso, artritis gotosa,
15 trastornos renales asociados con hiperuricemia y cálculos urinarios.