

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 434**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 19/06 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.05.2015 PCT/JP2015/063654**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.11.2015 WO15174417**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2015 E 15792266 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 3144306**

54 Título: **Derivado de pirazina**

30 Prioridad:

13.05.2014 JP 2014099677

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

13.02.2018

73 Titular/es:

**TEIJIN PHARMA LIMITED (100.0%)
2-1, Kasumigaseki 3-chome Chiyoda-ku
Tokyo 100-0013, JP**

72 Inventor/es:

**MARUYAMA, AKINOBU;
TAKEUCHI, SUSUMU y
TAKAHASHI, YOSHIMASA**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 654 434 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

Derivado de pirazina

[Campo técnico]

5 La presente invención se refiere a un derivado de pirazina que es útil como producto farmacéutico. Más específicamente, la presente invención se refiere a un derivado de pirazina, y a una de sus sales farmacéuticamente aceptables y a uno de sus solvatos, que tiene actividad inhibidora de URAT1 y es útil para tratar o prevenir enfermedades en las que está involucrado URAT1, incluyendo gota, hiperuricemia, hipertensión, enfermedades renales, tales como nefritis intersticial y similares, diabetes, arteriosclerosis, síndrome de Lesch-Nyhan y similares.

[Técnica anterior]

10 El ácido úrico es el producto final resultante de la degradación de las purinas en el hígado. La ruta principal a través de la cual es excretado el ácido úrico del cuerpo es el riñón, y aproximadamente dos tercios de él es excretado en la orina y el resto excretado en las heces. Los niveles de ácido úrico en sangre se mantienen en individuos sanos, pero cuando tiene lugar una producción excesiva de ácido úrico o una menor excreción de ácido úrico, esto causa hiperuricemia.

15 La hiperuricemia, en la cual llegan a ser elevados los niveles de ácido úrico en sangre, es un factor que causa gota y cálculo urinario, y además se dice que contribuye a la nefropatía y arteriosclerosis. Además, ha habido recientemente un número creciente de informes que indican que cuanto mayor es el nivel de ácido úrico en sangre, mayores son las tasas de incidencia de enfermedades relacionadas con el estilo de vida, tales como el síndrome metabólico y la hipertensión, la enfermedad renal crónica y similares, y la hiperuricemia está siendo reconocida como un factor de riesgo de estas enfermedades. Por tanto, se espera que una mejora en la hiperuricemia conduzca a mejoras en diversas enfermedades (Documento que no es patente 1).

20 Recientemente, se ha identificado el gen (SLC22A12) que codifica un transportador de urato renal humano. El transportador (transportador de urato 1, URAT1) codificado por este gen es una molécula transmembránica de doce tramos que pertenece a la familia OAT (transportador de aniones orgánicos). Su mRNA se expresa específicamente en el riñón, y además, se ha observado su localización en el lado apical del túbulo próximo en cortes de tejido de riñón humano. La absorción de ácido úrico mediada por URAT1 ha sido demostrada por experimentos que usan el sistema de expresión de ovocitos de *Xenopus*. Además, se ha documentado que probenecid o benzbromarona, que inhiben URAT1, es útil como agente terapéutico o profiláctico para hiperuricemia, gota y similares (Documento que no es patente 2).

[Documentos de la técnica anterior]**[Documentos que no son patentes]**

[Documento que no es patente 1] The Guideline Revising Committee of Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism, ed., *Guideline for the management of hyperuricemia and gout*, segunda edición, Medical Review (2010).

[Documento que no es patente 1] Enomoto A., et al., *Nature* 417, 447-452 (2002).

35 El documento WO2008/126899 describe compuestos como inhibidores de la producción de ácido úrico.

[Sumario de la invención]**[Problemas que ha de resolver invención]**

Un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto que tenga actividad inhibidora de URAT1.

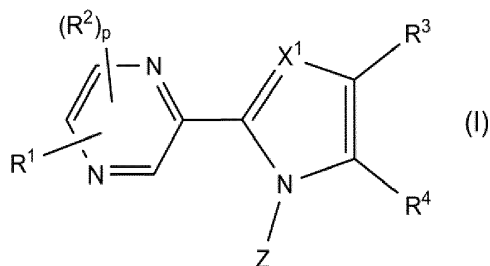
40 Adicionalmente, otro objeto de la presente invención es proporcionar un agente terapéutico o profiláctico para una enfermedad asociada a URAT1, tal como gota, hiperuricemia, hipertensión, enfermedad renal, tal como nefritis intersticial, diabetes, arteriosclerosis o síndrome de Lesch-Nyhan, que contiene como ingrediente activo el nuevo compuesto que tiene actividad inhibidora de URAT1.

Además, otro objeto de la presente invención es proporcionar un inhibidor de URAT1 o una composición farmacéutica que tenga actividad inhibidora contra URAT1.

[Medios para resolver los problemas]

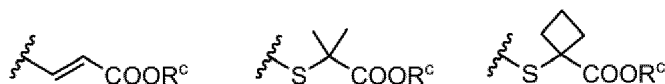
45 Los presentes inventores realizaron una investigación diligente para resolver los problemas anteriores y, como resultado, lograron la siguiente invención. Es decir, la presente invención es un derivado de pirazina representado por la siguiente fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos. Además, el derivado de pirazina, y su sal farmacéuticamente aceptable y su solvato, de la presente invención tienen una excelente actividad inhibidora de URAT1.

[Fórmula química 1]



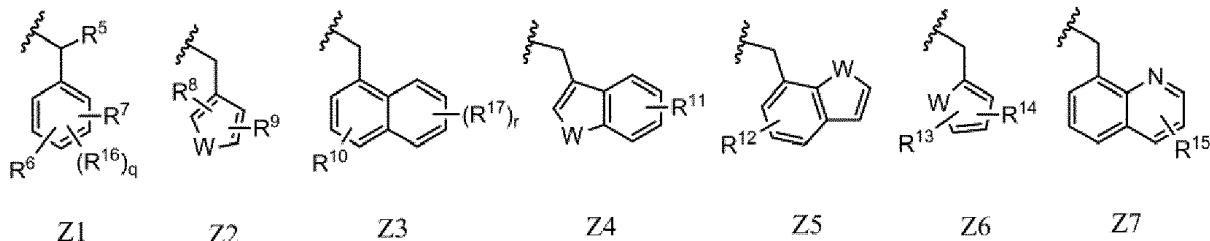
en donde, X¹ representa un átomo de nitrógeno o CH; R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo cicloalquilo de C₃-C₆, un grupo alquenoilo de C₂-C₆, un grupo alquinilo de C₂-C₆, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo ciano, un grupo alquilcarbonilo de C₂-C₇, un grupo alquil-sulfonilo de C₁-C₆, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo di(alquilo de C₁-C₆)amino, un grupo formilo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de C₁-C₆, a grupo alquiltio de C₁-C₆, o un grupo fenilo o fenoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 R³; R² representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo cicloalquilo de C₃-C₆ o un grupo alcoxi de C₁-C₆; p representa un número entero de 0 a 2; R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo cicloalquilo de C₃-C₆, un grupo alquenoilo de C₂-C₆, un grupo alquinilo de C₂-C₆, un grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo alquilcarbonilo de C₂-C₇, un grupo alquiltio de C₁-C₆, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo ciano, un grupo fenilo, un grupo piridilo, un grupo fenoxi o un COOR^b; R⁴ representa un grupo tetrazolilo, -COOR^c, -CONHSO₂-(alquilo de C₁-C₆), o uno cualquiera de los siguientes grupos:

[Fórmula química 2]



R^b y R^c puede ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo de C₁-C₆; Z representa uno cualquiera de los siguientes grupos representados por Z1 a Z7:

[Fórmula química 3]



R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₆; R⁶ y R⁷ pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo nitro o un grupo fenoxi, o R⁶ y R⁷ forman juntos un grupo alquilendioxi de C₁-C₃; R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo ciano o un grupo di(alquilo de C₁-C₆)amino; R¹⁶ y R¹⁷ pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de halógeno; q y r representan independientemente 0 o 1; W representa un átomo de azufre, un átomo de oxígeno o NR^d; y R^d representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆ o un grupo bencilo.

Además, la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un derivado de pirazina representado por la fórmula (I) anterior, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable; como ingrediente activo un inhibidor de URAT1 que contiene el derivado de pirazina representado por la fórmula (I) anterior, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos; y un agente preventivo o un agente terapéutico para enfermedades en las que esté implicado URAT1, tales como gota, hiperuricemia, hipertensión, enfermedad renal, diabetes, arteriosclerosis, síndrome de Lesch-Nyhan y similares, en donde el agente preventivo o el agente terapéutico contiene como ingrediente activo el derivado de pirazina representado por la fórmula (I) anterior, o su sal farmacéuticamente aceptable o su solvato.

[Efectos de la invención]

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un nuevo derivado de pirazina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, útil como agente terapéutico o profiláctico para una enfermedad asociada a URAT1, tal como gota, hiperuricemia, hipertensión, enfermedad renal, tal como nefritis intersticial, diabetes, arteriosclerosis o síndrome de Lesch-Nyhan.

[Modo para realizar la invención]

A continuación, se explicarán los términos utilizados, solos o en combinación, en la presente descripción. A menos que se indique lo contrario, la explicación de cada sustituyente es común a todas las posiciones. Además, se permite una combinación de sustituyentes y variables solo cuando dicha combinación produzca un compuesto químicamente estable. Cuando un sustituyente está sustituido con dos o más grupos, estos grupos pueden existir en el mismo carbono o en carbonos diferentes siempre que se genere una estructura estable.

En la presente invención, el "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

En la presente invención, el "grupo alquilo de C₁-C₆" significa un grupo hidrocarbonado saturado alifático lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo específico incluye, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo y un grupo hexilo.

En la presente invención, el "grupo alqueno de C₂-C₆" significa un grupo hidrocarbonado alifático lineal o ramificado de 2 a 6 átomos de carbono que tiene un doble enlace insaturado, e incluye, por ejemplo, un grupo vinilo, un grupo 1-propenilo, un grupo 2-propenilo, un grupo 2-metil-1-propenilo, un grupo 2-metil-2-propenilo, un grupo 2-buten-1-ilo, un grupo 3-buten-1-ilo, un grupo 2-penten-1-ilo, un grupo 3-penten-1-ilo, un grupo 4-penten-1-ilo, un grupo 5-hexen-1-ilo, un grupo 4-hexen-1-ilo, un grupo 3-hexen-1-ilo, un grupo 2-hexen-1-ilo, un grupo 3-metil-2-buten-1-ilo, un grupo 3-metil-3-penten-1-ilo, un grupo 3-metil-2-penten-1-ilo, un grupo 4-metil-3-penten-1-ilo, un grupo 4-metil-2-penten-1-ilo, un grupo 2-metil-2-penten-1-ilo, y similares.

En la presente invención, el "grupo alquino de C₂-C₆" significa un grupo hidrocarbonado alifático lineal o ramificado de 2 a 6 átomos de carbono que tiene un triple enlace insaturado, e incluye, por ejemplo, un grupo etinilo, un grupo 1-propin-1-ilo, un grupo 2-propin-1-ilo, un grupo 2-butin-1-ilo, un grupo 3-butin-1-ilo, un grupo 2-pentin-1-ilo, un grupo 3-pentin-1-ilo, un grupo 4-pentin-1-ilo, un grupo 5-hexin-1-ilo, un grupo 4-hexin-1-ilo, un grupo 3-hexin-1-ilo, un grupo 2-hexin-1-ilo, y similares.

En la presente invención, el "grupo cicloalquilo de C₃-C₆" significa un grupo hidrocarbonado alifático cíclico de 3 a 6 átomos de carbono, y un grupo específico incluye, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo.

En la presente invención, el "grupo alcoxi de C₁-C₆" significa un grupo hidrocarbonado-oxi alifático lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo específico incluye, por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo pentiloxi, un grupo isopentiloxi y un grupo hexiloxi.

En la presente invención, el "grupo alquilcarbonilo de C₂ a C₇" significa un grupo formado por un "grupo alquilo de C₁-C₆" y un grupo carbonilo e incluye, por ejemplo, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo n-pentilcarbonilo, un grupo sec-butilcarbonilo, un grupo terc-butilcarbonilo, un grupo isopentilcarbonilo, un grupo 2-metilbutilcarbonilo, un grupo 3-metilbutilcarbonilo, un grupo 1-etilpropilcarbonilo, un grupo 1,1-dimetilpropilcarbonilo, un grupo 1,2-dimetilpropilcarbonilo, un grupo neopentilcarbonilo, un grupo 4-metilpentilcarbonilo, un grupo 3-metilpentilcarbonilo, un grupo 2-metilpentilcarbonilo, un grupo 1-metilpentilcarbonilo, un grupo 3,3-dimetilbutilcarbonilo, un grupo 2,2-dimetilbutilcarbonilo, un grupo 1,1-dimetilbutilcarbonilo, un grupo 1,2-dimetilbutilcarbonilo, un grupo 1,3-dimetilbutilcarbonilo, un grupo 2,3-dimetilbutilcarbonilo, un grupo 1-etilbutilcarbonilo, un grupo 2-etilbutilcarbonilo, un grupo n-hexilcarbonilo y similares.

En la presente invención, el "grupo alquilsulfonilo de C₁-C₆" significa un grupo formado por un "grupo alquilo de C₁-C₆" y un grupo sulfonilo e incluye, por ejemplo, un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo, un grupo butilsulfonilo, un grupo isobutilsulfonilo, un grupo sec-butilsulfonilo, un grupo terc-butilsulfonilo, un grupo pentilsulfonilo, un grupo hexilsulfonilo, y similares.

En la presente invención, el "grupo di(alquil de C₁-C₆)amino" significa un grupo amino que tiene los dos "grupos alquilo de C₁-C₆" iguales o diferentes sustituidos en un átomo de nitrógeno e incluye, por ejemplo, un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo dipropilamino, un grupo diisopropilamino, un grupo dibutilamino, un grupo diisobutilamino, un grupo di(sec-butil)amino, un grupo di(terc-butil)amino, un grupo dipentilamino, un grupo dihexilamino y similares.

En la presente invención, el "grupo alquiltio de C₁-C₆" significa un grupo formado por un "grupo alquilo de C₁-C₆" y un

grupo tio e incluye, por ejemplo, un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo propiltio, un grupo isopropiltio, un grupo butiltio, un grupo isobutiltio, un grupo sec-butiltio, un grupo terc-butiltio, un grupo pentiltio, un grupo neopentiltio, un grupo terc-pentiltio, un grupo 2-metilbutiltio, un grupo hexiltio, un grupo isohexiltio y similares.

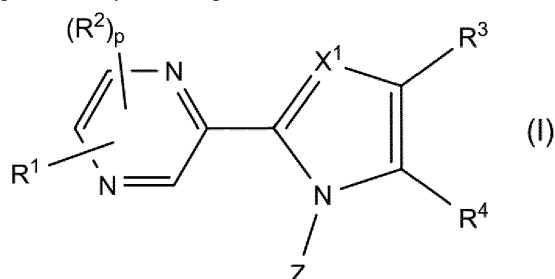
5 En la presente invención, el "grupo alquilandioxi de C₁-C₃" significa un grupo formado por un alquileo de C₁-C₃ y dos grupos oxi. Por ejemplo, se puede mencionar un grupo metilendioxi (-OCH₂O-), etilendioxi (-OCH₂CH₂O-), trimetilendioxi (-OCH₂CH₂CH₂O-), propilenoxi (-OCH₂CH(CH₃)O-) y similares.

10 En la presente invención, el "grupo alquileo de C₁-C₃" significa un grupo bivalente formado por la pérdida de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o de dos átomos de carbono diferentes de un hidrocarburo alifático saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, un grupo metileno, etileno o trimetileno, y similares.

Además, entre las definiciones antes mencionadas, la "C" en, por ejemplo, "C₁" representa un átomo de carbono y el número que le sigue indica el número de átomos de carbono. Por ejemplo, "C₁-C₆" indica un intervalo de 1 átomo de carbono a 6 átomos de carbono.

15 La presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

[Fórmula química 4]



En la fórmula (I), X¹ representa un átomo de nitrógeno o CH. Se prefiere cualquiera de los casos, pero es más preferido el átomo de nitrógeno.

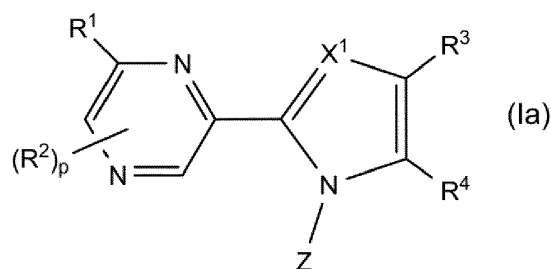
20 En la fórmula (I), R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo cicloalquilo de C₃-C₆, un grupo alqueno de C₂-C₆, un grupo alquinilo de C₂-C₆, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo ciano, un grupo alquilcarbonilo de C₂-C₇, un grupo alquilsulfonilo de C₁-C₆, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo di(alquilo de C₁-C₆)amino, un grupo formilo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo alquiltio de C₁-C₆, un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^a, o un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^a.

25 R^a representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo cicloalquilo de C₃-C₆ o un grupo alcoxi de C₁-C₆.

30 Como R¹, se prefiere un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₆, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo fenilo o un grupo fenoxi y, sobre todo, es más preferido un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo ciclopropilo, un grupo isopropilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo fenilo o un grupo fenoxi.

Además, la posición de sustitución de R¹ es preferiblemente una posición meta, como se muestra en la siguiente fórmula (Ia).

[Fórmula química 5]



35 En la fórmula (I), R² representa un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo cicloalquilo de C₃-C₆ o un grupo alcoxi de C₁-C₆;

y p representa un número entero de 0 a 2.

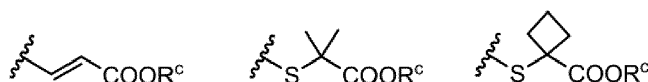
Como p, se prefiere 0.

5 En la fórmula (I), R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo cicloalquilo de C₃-C₆, un grupo alquenoilo de C₂-C₆, un grupo alquinilo de C₂-C₆, un grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo alquilcarbonilo de C₂-C₇, un grupo alquiltio de C₁-C₆, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo ciano, un grupo fenilo, un grupo piridilo, un grupo fenoxi o COOR^b.

Como R³, se prefiere un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆ o un átomo de halógeno y, sobre todo, es más preferido un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un átomo de cloro.

10 En la fórmula (I), R⁴ representa un grupo tetrazolilo, -COOR^c, -CONHSO₂-(alquilo de C₁-C₆) o un grupo representado por cualquiera de los siguientes:

[Fórmula química 6]

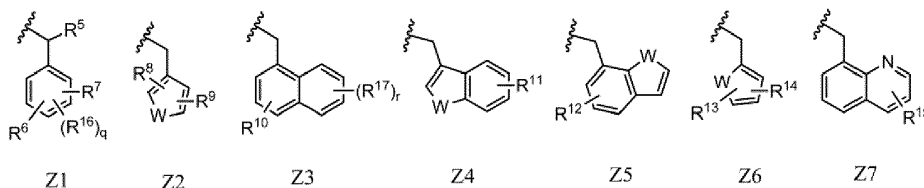


R^b y R¹ pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₆.

Como R⁴, se prefiere -COOR^c y, sobre todo, es más preferido un grupo carboxilo.

En la fórmula (I), Z representa uno cualquiera de los grupos representados por las siguientes fórmulas Z1 a Z7.

[Fórmula química 7]



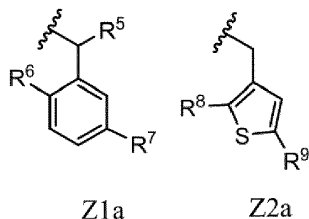
15 En Z1, R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₆. R⁶ y R⁷ pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo nitro o un grupo fenoxi o R⁶ y R⁷ forman juntos un grupo alquilendioxi de C₁-C₃. R¹⁶ representa un átomo de halógeno; y q representa 0 o 1.

20 En Z2 a Z7, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo ciano o un grupo di(alquil de C₁-C₆)amino; W representa un átomo de azufre, un átomo de oxígeno o NR^d; R¹⁷ puede ser igual o diferente y representa un átomo de halógeno; r representa 0 o 1; y R^d representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆ o un grupo bencilo.

25 Como Z, se prefiere Z1 o Z2 y, en ese caso, W es preferiblemente un átomo de azufre.

Sobre todo, Z tiene preferiblemente la siguiente fórmula Z1a o Z2a.

[Fórmula química 8]



30 Como R⁵, se prefiere un átomo de hidrógeno. R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ cada uno independientemente representa preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo de C₁-C₆ y, más preferiblemente, un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un grupo metilo. En el caso de Z1a, es más preferible que R⁵ represente un átomo de hidrógeno, y R⁶ y R⁷ ambos representen átomos de cloro. En el caso de Z2a, es más preferible que R⁸ y R⁹ representen ambos átomos de cloro.

5 En Z3, una posición de sustitución de R¹⁰ en un anillo de naftaleno es preferiblemente la posición 2, la posición 4 o la posición 8, y R¹⁰ es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo trifluorometilo o un grupo ciano. Sobre todo, se prefiere un grupo 2-metilo, un grupo 4-metilo, un grupo 8-metilo, un grupo 4-bromo, un grupo 8-metilo o un grupo 8-bromo. Y r es preferiblemente 0.

10 En Z4, W es preferiblemente un átomo de azufre. Una posición de sustitución de R¹¹ en un anillo de benzotiofeno, benzofurano o indol es preferiblemente la posición 4 o la posición 5, y R¹¹ es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo trifluorometilo o un grupo ciano. Sobre todo, se prefiere un átomo de hidrógeno, un grupo 4-metilo, un grupo 4-cloro, un grupo 4-bromo, un grupo 4-trifluorometilo, un grupo 5-metilo, un grupo 5-cloro o un grupo 5-trifluorometilo.

En Z5, W es preferiblemente un átomo de azufre. Una posición de sustitución de R¹² en un anillo de benzotiofeno, benzofurano o indol es preferiblemente la posición 5 y R¹² es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo fluoro.

15 En Z6, W es preferiblemente un átomo de azufre. Las posiciones de sustitución de R¹³ y R¹⁴ en un anillo de tiofeno, furano o pirrol son preferiblemente las posiciones 2 y 4 y son preferiblemente ambos grupos cloro. En Z7, R¹⁵ representa preferiblemente un átomo de hidrógeno.

En la fórmula (I), como una combinación de R¹, R², R³, R⁴, p, Z (R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, q, r, R^d), R^a, R^b y R^c, se prefiere una combinación de los grupos y números preferidos antes mencionados y se prefiere más una combinación de los grupos y números más preferidos.

20 Los ejemplos específicos del derivado de pirazina de la presente invención, representado por la fórmula (I), incluyen los siguientes compuestos.

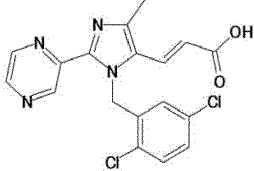
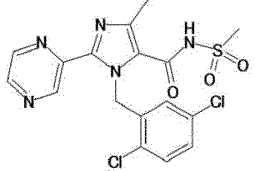
[Tabla 1-1]

Número del compuesto	Estructura	Número del compuesto	Estructura
A1		A7	
A2		A8	
A3		A9	
A4		A10	

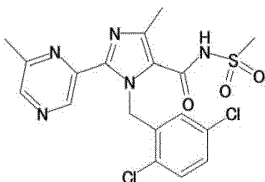
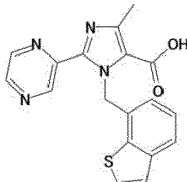
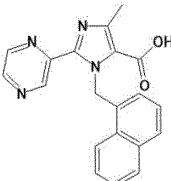
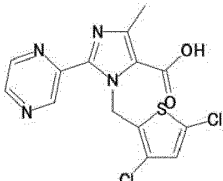
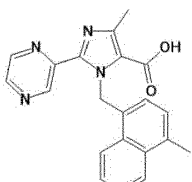
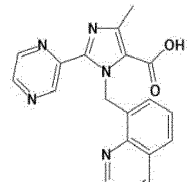
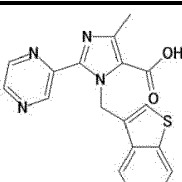
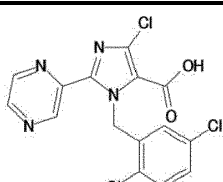
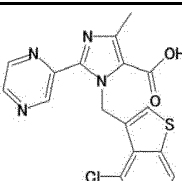
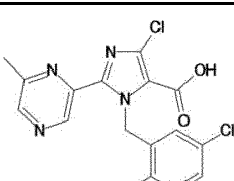
Número del compuesto	Estructura	Número del compuesto	Estructura
A5		A11	
A6		A12	

[Tabla 1-2]

Número del compuesto	Estructura	Número del compuesto	Estructura
A13		A19	
A14		A20	
A15		A21	
A16		A22	
A17		A23	

Número del compuesto	Estructura	Número del compuesto	Estructura
A18		A24	

[Tabla 1-3]

Número del compuesto	Estructura	Número del compuesto	Estructura
A25		A31	
A26		A32	
A27		A33	
A28		A34	
A29		A35	

Número del compuesto	Estructura	Número del compuesto	Estructura
A30		A36	

[Tabla 1-4]

Número del compuesto	Estructura
A37	
A38	
A39	

5 Entre estos, los compuestos preferidos son los que se muestran en la siguiente tabla.

[Tabla 2]

Número del compuesto	Nombre del compuesto
A1	Ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(pirazin-2-il)-1H-imidazol-5-carboxílico
A2	Ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(6-metilpirazin-2-il)-1H-imidazol-5-carboxílico
A3	Ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(6-etilpirazin-2-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico
A4	Ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(6-fenilpirazin-2-il)-1H-imidazol-5-carboxílico

Número del compuesto	Nombre del compuesto
A5	Ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(6-metoxipirazin-2-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico
A6	Ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(6-fenoxipirazin-2-il)-1H-imidazol-5-carboxílico
A7	Ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(6-etoxipirazin-2-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico
A8	Ácido 2-(6-cianopirazin-2-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico
A9	Ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(6-isopropilpirazin-2-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico
A10	Ácido 2-(6-ciclopropilpirazin-2-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico
A11	Ácido 1-((2,5-diclorotiofeno-3-il)metil)-4-metil-2-(pirazin-2-il)-1H-imidazol-5-carboxílico
A12	Ácido 1-((2,5-diclorotiofeno-3-il)metil)-4-metil-2-(6-metilpirazin-2-il)-1H-imidazol-5-carboxílico
A14	Ácido 1-bencil-2-(6-(2-fluoro-6-metoxifenoxi)pirazin-2-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico
A15	Ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(pirazin-2-il)-1H-pirrol-5-carboxílico

La presente invención se refiere también a sales farmacéuticamente aceptables de derivados de pirazina representados por la fórmula (I). Dichas sales incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y ácido carbónico; sales con ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido benzenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico; sales con aminoácidos, tales como lisina, arginina, ornitina, ácido glutámico y ácido aspártico; sales con metales alcalinos, tales como sodio, potasio y litio; sales con metales alcalino-térreos, tales como calcio y magnesio; sales con metales, tales como aluminio, zinc y hierro; sales con bases orgánicas, tales como metilamina, etilamina, dietilamina, trimetilamina, trietilamina, etilendiamina, piperidina, piperazina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitlohexilamina, N-metilglucamina y N,N'-dibenciletilendiamina; sales de amonio y similares.

Las diversas sales farmacéuticamente aceptables mencionadas anteriormente del derivado de pirazina representado por la fórmula (I) se pueden producir adecuadamente basándose en la experiencia habitual en la técnica.

El compuesto de la presente invención incluye estereoisómeros, racematos e incluso posibles sustancias ópticamente activas del derivado de pirazina representado por la fórmula (I). Además, el compuesto de la presente invención genera algunas veces tautómeros, dependiendo de una combinación de sustituyentes respectivos, y estos tautómeros también están incluidos en el compuesto de la presente invención.

La presente invención se refiere también a un solvato del derivado de pirazina representado por la fórmula (I) o a una de sus sales farmacéuticamente aceptable. Como dicho solvente, se pueden mencionar agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, butanol, terc-butanol, acetonitrilo, acetona, metiletilcetona, cloroformo, acetato de etilo, éter dietílico, terc-butil-metil-éter, benceno, tolueno, DMF, DMSO y similares. Especialmente, se puede mencionar como disolvente preferido, agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, acetonitrilo, acetona, metiletilcetona y acetato de etilo.

[Ejemplo de síntesis general]

La síntesis del derivado de pirazina representado por la fórmula (I) se puede realizar por cualquier método, pero se puede realizar, por ejemplo, como se muestra en los siguientes esquemas A a D.

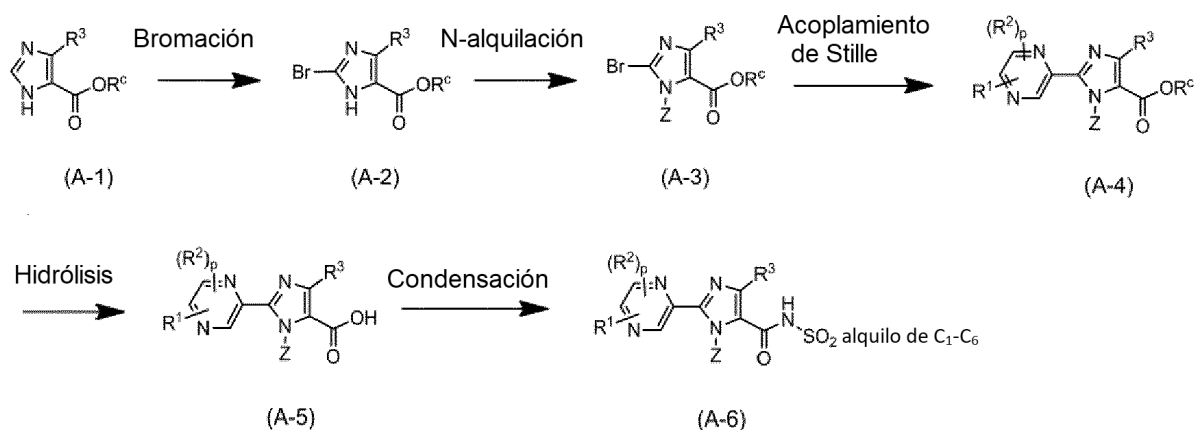
1) Esquema A

30 Cuando X¹ es un átomo de nitrógeno y R⁴ es -COOR^c o -CONHSO₂-(alquilo de C₁-C₆), se puede sintetizar un derivado de pirazina como se muestra en el siguiente esquema A. Es decir, después de que se obtiene un compuesto (A-2) por bromación de un derivado de imidazol comercialmente disponible (A-1), se obtiene un compuesto (A-3) por

- 5 N-alquilación del compuesto (A-2) por una reacción que usa una base y un haluro o por una reacción de Mitsunobu que usa un alcohol. Mediante una reacción de acoplamiento de Stille usando el compuesto (A-3) y un derivado de estaño, se obtiene un compuesto (A-4). Si es necesario, hidrolizando un grupo éster del compuesto (A-4), se puede obtener un compuesto (A-5). Además, si es necesario, sometiendo este material a una reacción de condensación con una alquilsulfonamida, se puede obtener una entidad de acilsulfonamida (A-6).

[Fórmula química 9]

Esquema A



- 10 Como un reactivo preferido para la bromación del compuesto (A-1) a (A-2) en el Esquema A, se pueden mencionar bromo y N-bromosuccinimida (NBS). Además, aunque un disolvente en esta reacción no está particularmente limitado, se pueden mencionar, por ejemplo, éteres tales como tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano y similares; acetonitrilo; disolventes halogenados, tales como diclorometano, tetracloruro de carbono y similares; y mezclas de estos disolventes. Esta reacción transcurre a temperaturas desde 0°C hasta 100°C, pero es preferible llevar a cabo la reacción desde la temperatura ambiente hasta 50°C.

- 15 Con respecto a la N-alquilación del compuesto (A-2) a (A-3), el compuesto (A-3) se puede obtener por una reacción que usa una base y un haluro, o por una reacción de Mitsunobu que usa un alcohol. Cuando se usan una base y un haluro, la base incluye carbonato de potasio, carbonato de cesio, trietilamina, diisopropiltilamina e hidruro de sodio. Entre estos, una base preferida incluye carbonato de potasio, carbonato de cesio, trietilamina y diisopropiltilamina. Además, el compuesto haluro incluye un cloruro, un bromuro y un yoduro, y un haluro preferido incluye un cloruro y un bromuro. La temperatura de reacción en presencia de una base y un haluro es preferiblemente desde la temperatura ambiente hasta 150°C, pero más preferiblemente, la reacción se realiza desde 50°C hasta 120°C. Además, aunque un disolvente en esta reacción no está particularmente limitado, se pueden mencionar, por ejemplo, éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano, y similares; amidas, tales como dimetilformamida, N-metilpirrolidona y similares; tolueno y xileno; y mezclas de estos disolventes. Además, la alquilación del compuesto (A-2) para formar el compuesto (A-3) tiene lugar también por la reacción de Mitsunobu con un alcohol. Como una condición de la reacción de Mitsunobu, se mezclan un compuesto de fosfina, un agente de condensación, un alcohol y el compuesto (A-2) en un disolvente inerte para obtener el compuesto (A-3). La fosfina incluye tributilfosfina, trifenilfosfina, triciclohexilfosfina y similares, pero se prefiere la trifenilfosfina. Además, el agente de condensación incluye como agentes de condensación preferidos azodicarboxilato de dietilo (DEAD) y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD). La temperatura de reacción de esta reacción de Mitsunobu puede ser desde 0°C hasta 100°C, pero la temperatura de reacción preferida es desde la temperatura ambiente hasta 80°C. Además, aunque un disolvente en la reacción de Mitsunobu no está particularmente limitado, se pueden mencionar, por ejemplo, éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano y similares; amidas, tales como dimetilformamida, N-metilpirrolidona y similares; disolventes halogenados, tales como diclorometano y similares; tolueno y xileno; y mezclas de estos disolventes.

- 35 La reacción de acoplamiento de Stille del compuesto (A-3) para formar el compuesto (A-4) tiene lugar calentando el compuesto (A-3), un derivado de estaño, un catalizador de paladio y una base en un disolvente que sea inerte para la reacción. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en una atmósfera de gas inerte. Como catalizador de estaño, un ejemplo preferido incluye un derivado de trialquilestaño. Además, como catalizador de paladio, se prefiere usar [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (PdCl₂ (dppf)), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (Pd(PPh₃)₄) y similares. Además, como base, una base preferida incluye carbonato de potasio y carbonato de cesio. Además, aunque un disolvente en esta reacción no está particularmente limitado, se prefiere usar, por ejemplo, éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano y similares; amidas, tales como dimetilformamida, N-metilpirrolidona y similares; tolueno y xileno; y mezclas de estos disolventes. La reacción transcurre a una temperatura desde 50°C hasta 150°C, pero la reacción se lleva a cabo preferiblemente desde 80°C hasta 120°C.

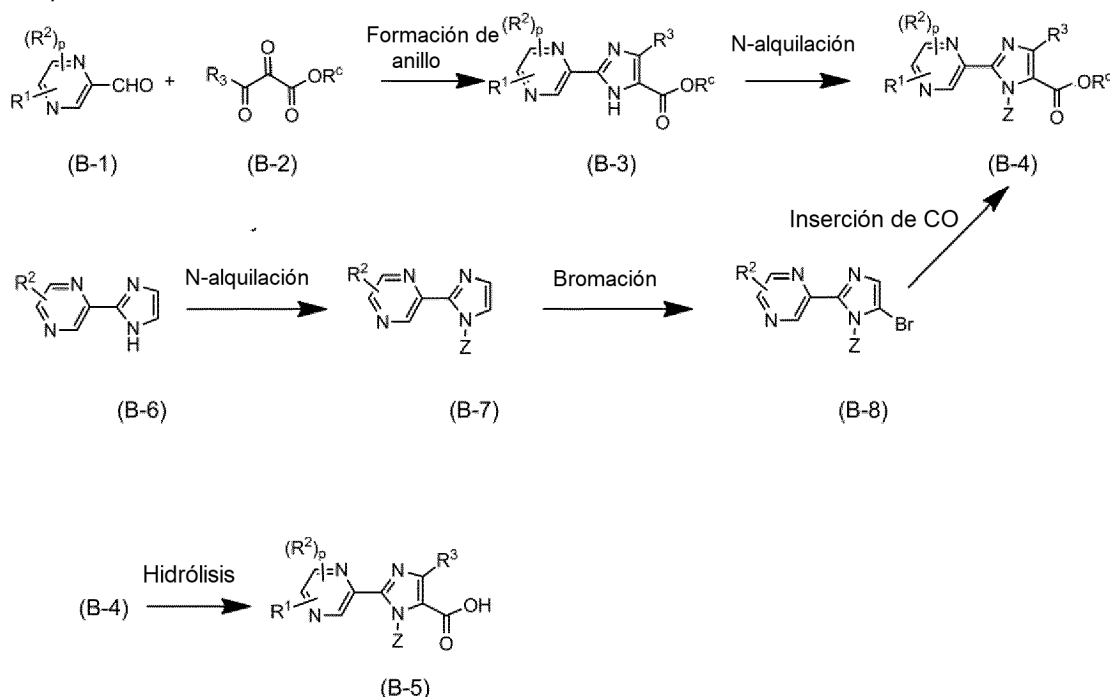
La reacción de hidrólisis del compuesto (A-4) para formar el compuesto (A-5) tiene lugar mezclando el compuesto (A-4) con una cantidad equivalente o un pequeño exceso de una base en un disolvente mixto que incluye un disolvente inerte para la reacción y el agua. La hidrólisis se lleva a cabo generalmente de 1 a 24 horas. Una base preferida incluye hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio. Además, aunque el disolvente no está particularmente limitado, se prefiere llevar a cabo la reacción en una mezcla de un disolvente orgánico y agua, incluyendo el disolvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), alcoholes, tales como metanol, etanol y similares.

La reacción de condensación del compuesto (A-5) para formar el compuesto (A-6) tiene lugar mezclando el compuesto (A-5) con una alquilsulfonamida en un disolvente inerte en presencia de una base y un agente de condensación. El disolvente incluye, por ejemplo, éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano y similares; disolventes halogenados, tales como diclorometano, tetracloruro de carbono y similares; acetonitrilo; y mezclas de estos disolventes. Un disolvente preferido incluye tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida y diclorometano. La base incluye carbonato de potasio, carbonato de cesio, trietilamina, diisopropilamina, hidruro de sodio y similares, pero una base preferida es trietilamina o diisopropilamina. El agente de condensación incluye dicianhidrido de N,N'-dimetilacetilimidato (DCC), difenilfosforilazida (DPPA), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI o WSC), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), tetrafluoroborato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TATU), y similares, pero se prefiere WSC. La temperatura de reacción puede ser cualquiera desde 0°C hasta 100°C, pero la temperatura de reacción preferida es desde la temperatura ambiente hasta 50°C.

2) Esquema B

Cuando X^1 es un átomo de nitrógeno y R^4 es $-\text{COOR}^c$ o $-\text{CONHSO}_2$ - (alquilo de C_1 - C_6), se puede sintetizar un derivado de pirazina como se muestra en el siguiente Esquema B. Es decir, después de que se obtiene un compuesto (B-3) por una reacción de formación del anillo de imidazol usando un compuesto (B-1) y un compuesto (B-2), se obtiene un compuesto (B-4) por N-alquilación del compuesto (B-3) usando una base y un compuesto haluro o por una reacción de Mitsunobu usando un alcohol. Cuando sea necesario, hidrolizando un grupo éster del compuesto (B-4) de manera similar al Esquema A, se puede obtener un compuesto (B-5). Además, cuando R^3 es un átomo de hidrógeno, es posible otra vía de síntesis. Es decir, por una reacción de N-alquilación de un compuesto (B-6), que se puede sintetizar fácilmente, se obtiene un compuesto (B-7), que se convierte posteriormente en un compuesto (B-8) por una reacción de bromación, seguida de una reacción de inserción de CO usando paladio en un alcohol para obtener el compuesto (B-4).

[Fórmula química 10] Esquema B



En este caso, en la reacción de formación del anillo de imidazol usando el compuesto (B-1) y el compuesto (B-2), la reacción se lleva a cabo calentando el compuesto (B-1) y el compuesto (B-2) en, por ejemplo, ácido acético en presencia de 2 equivalentes o más, o preferiblemente 10 equivalentes o más, de acetato de amonio. La temperatura de reacción para la presente reacción es preferiblemente desde la temperatura ambiente hasta 150°C, pero es más preferido llevar a cabo la reacción desde 50°C hasta 120°C. La reacción de N-alquilación del compuesto (B-3) y la

reacción de hidrólisis del compuesto (B-4) se llevan a cabo preferiblemente en las condiciones descritas en el Esquema A.

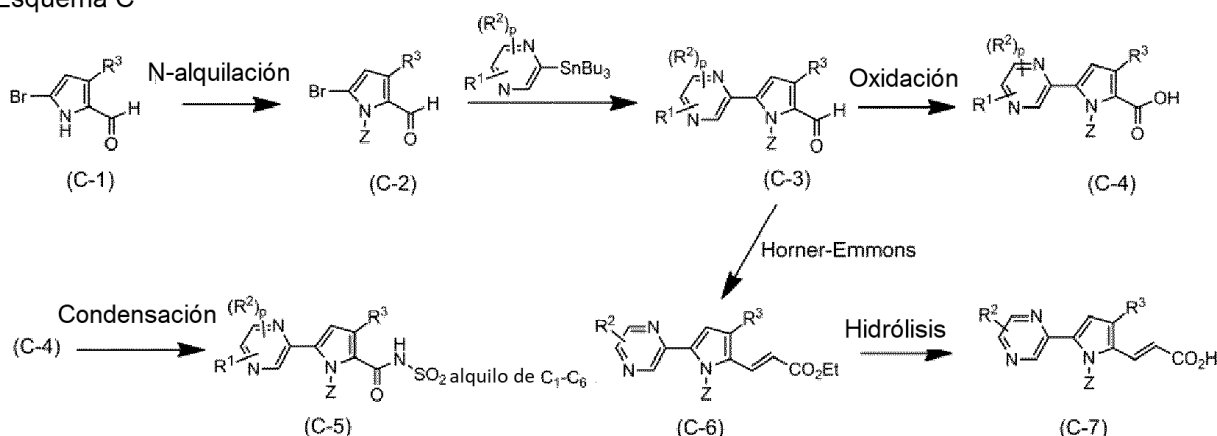
La reacción de N-alkilación del compuesto (B-6) para formar el compuesto (B-7) y la reacción de bromación del compuesto (B-7) para formar el compuesto (B-8) se llevan a cabo preferiblemente en las condiciones descritas en el Esquema A. La reacción de inserción de CO en el compuesto (B-8) para formar el compuesto (B-4) tiene lugar calentando la mezcla de un catalizador de paladio, una base y el compuesto (B-8) en un disolvente alcohólico en una atmósfera de CO. Con respecto al disolvente alcohólico, se prefiere metanol o etanol. Con respecto al catalizador de paladio, se prefiere [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$), tetrakis(trifenilfosfina)paladio ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), o similares. La base es preferiblemente trietilamina o diisopropilamina. La temperatura de reacción para la reacción es preferiblemente desde la temperatura ambiente hasta 150°C , y más preferiblemente desde 50°C hasta 90°C .

3) Esquema C

Cuando X^1 es un átomo de carbono, R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 - C_6 y R^4 es $-\text{COOR}^c$ o ácido acrílico, se puede sintetizar un derivado de pirazina como se muestra en el siguiente Esquema C. Es decir, en el caso en el que R^4 sea un ácido carboxílico, después de obtener un compuesto (C-2) por N-alkilación de un derivado de pirrol conocido con anterioridad (C-1), una reacción de acoplamiento de Stille de dicho compuesto con el derivado 2-(tributilestannil)pirazina proporciona un compuesto (C-3). Por una reacción de oxidación posterior, se puede obtener un compuesto diana (C-4). Si es necesario, llevando a cabo una reacción de condensación del compuesto (C-4) con una alquilsulfonamida, se puede obtener una entidad acilsulfonamida (C-5). Además, cuando R^4 sea ácido acrílico, el compuesto (C-3) se somete a una reacción de Horner-Emmons obteniéndose un compuesto (C-6). Por hidrólisis de este compuesto, se puede obtener un compuesto (C-7).

[Fórmula química 11]

Esquema C



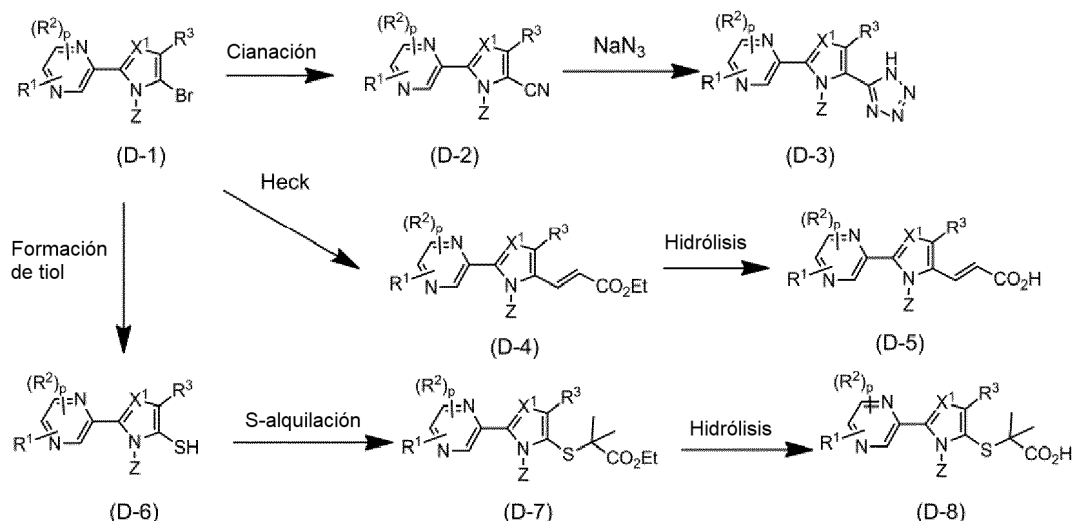
En el Esquema C, la reacción de N-alkilación del compuesto (C-1) para formar el compuesto (C-2) y la posterior reacción de acoplamiento de Stille del compuesto (C-2) se llevan a cabo preferiblemente en las condiciones descritas en el Esquema A. Además, con respecto a la reacción de oxidación del compuesto (C-3), es ampliamente conocida una reacción de oxidación de Pinnick y esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en las condiciones en las que se usan clorito de sodio y dihidrogenofosfato de sodio en presencia de 2-metil-2-butenol. Como disolvente de reacción, se prefiere usar un disolvente mixto de tetrahidrofurano o un alcohol, tal como terc-butanol y propanol con agua. Además, la temperatura de reacción es preferiblemente desde la temperatura ambiente hasta 50°C . La reacción de Horner-Emmons para formar el compuesto (C-6) a partir del compuesto (C-3) tiene lugar mezclando el compuesto (C-3) y dietilfosfonoacetato de etilo en THF en presencia de una base, tal como hidruro de sodio, $n\text{BuLi}$, o similar. La temperatura de reacción es preferiblemente desde 0°C hasta la temperatura ambiente. La hidrólisis subsiguiente se realiza preferiblemente en las condiciones descritas en el Esquema A.

4) Esquema D

Cuando X^1 es un átomo de nitrógeno, R^4 es un grupo tetrazolilo, ácido acrílico o ácido tiometilpropanoico, la síntesis de un derivado de pirazina se puede llevar a cabo como se muestra en el siguiente Esquema D. Es decir, en el caso de una entidad de tetrazol, se introduce un grupo ciano en un compuesto (D-1), que se puede obtener por el mismo método que el del compuesto (B-8) descrito en el Esquema B, usando paladio para obtener un compuesto (D-2), cuyo grupo ciano se convierte posteriormente en un grupo tetrazolilo usando azida de sodio para obtener un compuesto (D-3). En el caso en el que R^4 sea ácido acrílico, el compuesto (D-1) se somete a una reacción de Heck para obtener un compuesto (D-4) y la reacción de hidrólisis posterior puede producir un compuesto (D-5). En el caso en el que R^4 sea un ácido tiometilpropanoico, después de introducir un grupo SH en el compuesto (D-1) usando paladio

para obtener un compuesto (D-6), se realiza su S-alkilación para obtener un compuesto (D-7). Finalmente, se puede obtener un compuesto (D-8) por hidrólisis de dicho compuesto.

[Fórmula química 12]
Esquema D



La reacción de cianación del compuesto (D-1) para formar el compuesto (D-2) se realiza preferiblemente en DMF en las condiciones en las que el compuesto (D-1) se calienta en presencia de un catalizador de paladio, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$), tetrakis(trifenilfosfina)paladio ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), o similares, y $\text{Zn}(\text{CN})_2$. La reacción transcurre desde 50°C hasta 150°C, pero la temperatura de reacción es preferiblemente desde 80°C hasta 100°C. La conversión del compuesto (D-2) en el compuesto (D-3) se lleva a cabo preferiblemente en las condiciones que usan hidrocloreto de trietilamina y azida sódica en DMF. La reacción transcurre desde 100°C hasta 170°C, pero la temperatura de reacción es preferiblemente desde 120°C hasta 150°C.

La reacción de Heck del compuesto (D-1) para formar el compuesto (D-4) tiene lugar en las condiciones en las que el compuesto (D-1) y un éster de ácido acrílico se calientan en acetonitrilo o en un disolvente a base de amida, tal como DMF, DMA o similares, usando un catalizador de paladio, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$), tetrakis(trifenilfosfina)paladio ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) y similares, una base, tal como carbonato de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina o similares. La reacción transcurre desde la temperatura ambiente hasta 150°C, pero la temperatura de reacción es preferiblemente desde 80°C hasta 140°C. La hidrólisis se realiza preferiblemente en las condiciones descritas en el Esquema A.

La introducción de un grupo SH en el compuesto (D-1) para obtener el compuesto (D-6) se realiza de acuerdo con un artículo en *Org. Lett.*, 2004, 6, 4587-4590 u *Org. Lett.*, 2007, 9, 3687-3689 como referencia, introduciendo un resto alquiltio calentando, bajo una atmósfera de nitrógeno, el compuesto (D-1) en 1,4-dioxano, en presencia de 3-mercaptopropionato de 2-etilhexilo, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, Xantphos y diisopropiletilamina. Realizando posteriormente una reacción de beta eliminación en condiciones básicas, se puede obtener el compuesto (D-6). Con respecto a la reacción de beta eliminación, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en condiciones en las que se usa una pequeña cantidad en exceso de KOtBu en DMF a temperatura ambiente. La S-alkilación del compuesto (D-6) para formar el compuesto (D-7) se lleva a cabo preferiblemente en las mismas condiciones que la N-alkilación en el Esquema A, y más preferiblemente en condiciones en las que se utilizan una base y un compuesto haluro. En cuanto a la hidrólisis del compuesto (D-7), se realiza preferiblemente en las condiciones descritas en el Esquema A.

El derivado de pirazina representado por la fórmula (I) y una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno de sus solvatos de la presente invención se pueden usar como un inhibidor de URAT1. Además de como un inhibidor de URAT1 clínicamente aplicable, se pueden usar como un agente preventivo o un agente terapéutico para una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en gota, hiperuricemia, hipertensión, enfermedades renales, tales como nefritis intersticial y similares, diabetes, arteriosclerosis y síndrome de Lesch-Nyhan.

El agente terapéutico o un agente preventivo para gota, hiperuricemia y similares que contiene el derivado de pirazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos de la presente invención se prepara usando un vehículo, un excipiente y otros aditivos que se usan habitualmente en formulación. El vehículo y el excipiente para formulación pueden ser sólidos o líquidos e incluyen, por ejemplo, lactosa, estearato de magnesio, almidón, talco, gelatina, agar-agar, pectina, goma arábiga, aceite de oliva, aceite de sésamo, manteca de cacao, etilenglicol y otros de uso común. La administración puede ser en cualquier forma de administración oral por medio de comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvo, fluidos y similares; o por administración parenteral por medio de inyecciones, tales como inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares y similares, supositorios, agentes

percutáneos y similares.

En la presente invención, "prevención" se refiere a prevenir la incidencia o aparición en un individuo que aún no ha contraído o desarrollado una enfermedad, y "terapia" se refiere a curar, suprimir o mejorar enfermedades o síntomas en un individuo que ya ha contraído o desarrollado una enfermedad.

- 5 Una dosis eficaz del ingrediente activo en el inhibidor de URAT1, el agente terapéutico o el agente preventivo de la presente invención varía dependiendo de la vía de administración, las edades y el sexo de los pacientes, el grado de enfermedad, pero generalmente es de aproximadamente 0,1 a 100 mg/día, y el número de dosis es de 1 a 3 veces al día y de 1 a 7 veces a la semana. La formulación se prepara preferiblemente para satisfacer estas condiciones. Sin embargo, debido a que la dosis varía dependiendo de varias condiciones, hay casos en los que es suficiente una cantidad menor a la dosis anterior o hay casos en los que es necesaria una dosis que exceda el intervalo anterior.

Ejemplos

A continuación, la presente invención se describirá con más detalle por medio de los ejemplos, pero la presente invención no está limitada por ellos. Además, las abreviaturas en la presente invención son las siguientes:

DMF = N,N-dimetilformamida;

- 15 THF = tetrahidrofurano;

NBS = N-bromosuccinimida;

NCS = N-clorosuccinimida;

DEAD = azodicarboxilato de dietilo;

DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo;

- 20 PdCl₂ (dppf) = [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II);

PdCl₂ (dppf)·CH₂Cl₂ = complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) - CH₂Cl₂;

BSA = N,O-bis(trimetilsilil)acetamida; y

AIBN = 2,2'-azobis(isobutironitrilo).

- 25 Las estructuras de nuevos compuestos aislados fueron confirmadas por ¹H-RMN y/o espectrometría de masas usando una instrumentación de cuádrupolo simple equipada con una fuente de ionización por electropulverización, y otros métodos analíticos apropiados.

- 30 Para compuestos cuyos espectros de ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, CDCl₃ o CD₃OD) se midieron, se presentan sus desplazamientos químicos (δ : ppm) y sus constantes de acoplamiento (J: Hz). Los resultados de la espectrometría de masas presentan [M+H]⁺, es decir, un valor medido observado como un valor correspondiente a una masa molecular (M) de un compuesto al que se añade una masa de un protón (H⁺). Además, [M-H]⁻ muestra un valor medido que corresponde a una masa molecular (M) de un compuesto del que se resta una masa de un protón (H⁺). Además, las siguientes abreviaturas indican los siguientes significados: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, brs = singlete ancho y m = multiplete.

- 35 Los compuestos sintetizados de acuerdo con los métodos de los siguientes Ejemplos se analizaron adicionalmente por un análisis de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) y por espectrometría de masas usando un espectrómetro de masas en tiempo de vuelo (TOF-MS) equipado con una fuente de ionización por electropulverización.

Un tiempo de retención (unidad: minuto) de un compuesto en el análisis por HPLC en las siguientes condiciones analíticas se presenta como un tiempo de retención en HPLC.

- 40 Condiciones de la medición por HPLC:

Instrumento: Hewlett-Packard 1100 HPLC;

Columna: Imtakt Cadenza CD-C18 de 100 mm x 4,6 mm, 3 μ m;

UV: detección por PDA (254 nm);

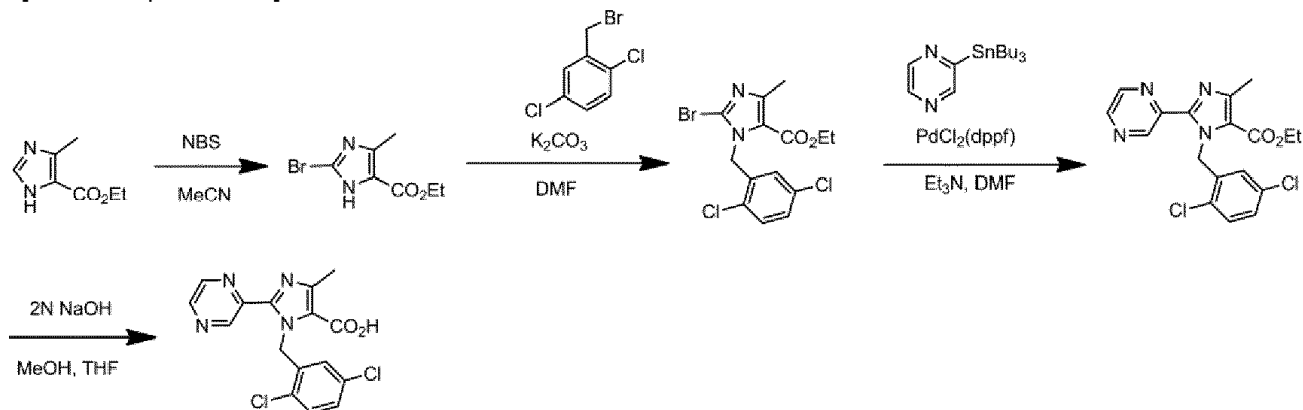
Temperatura de la columna: 40°C;

- 45 Condiciones del gradiente:

- disolvente A: H₂O/acetonitrilo = 95/5
TFA al 0,05% (ácido trifluoroacético)
- B: H₂O/acetonitrilo = 5/95
TFA al 0,05% (ácido trifluoroacético)
- 5 caudal: 1,0 mL/minuto
- gradiente: 0 a 1 minuto: disolvente B, 2%; disolvente A, 98%
- 1 a 14 minutos: disolvente B, 2% a 100%; disolvente A, 98% a 0%
- 14 a 17 minutos: disolvente B, 100%; disolvente A, 0%
- 17 a 19 minutos: disolvente B, 100% a 2%; disolvente A, 0% a 98%.
- 10 Además, con respecto a los resultados de la espectrometría de masas, se muestra además del valor de $[M+H]^+$ (Masa observada, es decir un valor medido de una masa molecular (M) de una molécula más la masa de un protón $[H^+]$), un valor calculado de $[M+H]^+$ (Masa predicha) y, al mismo tiempo, una fórmula de la composición (Fórmula) calculada a partir del valor medido de $[M+H]^+$. Además, en algunos casos, se muestra además del valor de $[M-H]^-$ (Masa observada: es decir un valor medido de una masa molecular (M) de una molécula menos la masa de un protón $[H^+]$), un valor calculado de $[M-H]^-$ (Masa predicha) y, al mismo tiempo, una fórmula de la composición (Fórmula) calculada a partir del valor medido de $[M-H]^-$.
- 15 Condiciones de la medición por TOF-MS:
Espectrómetro de masas: LCMS-IT-POF fabricado por Shimadzu Corporation;
LC: Prominence;
- 20 Columna: Phenomenex Synergi Hydro-RP 4,0 mm × 20 mm, 2,5 μm;
UV: detección por PDA (254 nm);
Caudal: 0,6 mL/minuto;
Temperatura de la columna: 40°C;
Voltaje de detección: 1,63 kV (cuando se detecta $[M+H]^+$), -1,63 kV (cuando se detecta $[M-H]^-$);
- 25 Condiciones del gradiente:
disolvente A: H₂O/acetonitrilo = 95/5
HCO₂H al 0,1%
- disolvente B: H₂O/acetonitrilo = 5/95
HCO₂H al 0,1%
- 30 caudal: 0,5 mL/minuto
- gradiente: 0 a 0,2 minutos: disolvente B, 2%; disolvente A, 98%
- 0,2 a 2,5 minutos: disolvente B, 2% a 100%; disolvente A, 98% a 0%
- 2,5 a 3,8 minutos: disolvente B, 100%; disolvente A, 0%
- 3,8 a 4,0 minutos: disolvente B, 100% a 2%; disolvente A, 0% a 98%
- 35 4,0 a 5,0 minutos: disolvente B, 2%; disolvente A, 98%.

[Ejemplo 1] Síntesis del ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(pirazin-2-il)-1H-imidazol-5-carboxílico (Compuesto A1) (Esquema A)

[Fórmula química 13]



5 (1) Se disolvió 5-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (producido por Sigma-Aldrich Co.) (7,5 g, 48,7 mmol) en acetronitrilo (120 mL), se le añadió N-bromosuccinimida (10,4 g, 58,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de completada la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice obteniéndose 2-bromo-4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (3,6 g): $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 4,35 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 2,51 (3H, s), 1,37 (3H, t, $J=7,1$ Hz); ESI-MS $m/z=233$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15 (2) Se disolvió 2-bromo-4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (2,75 g, 11,8 mmol) en DMF (20 mL), se añadieron carbonato de potasio (3,26 g, 23,6 mmol) y bromuro de 2,5-diclorobencilo (3,4 g, 14,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 3 horas. Se añadió agua (50 mL) después de que se completara la reacción, y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 mL). Después de lavar con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice obteniéndose 2-bromo-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (1,72 g): $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,34 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 7,20 (1H, dd, $J=8,8$, 2,4 Hz), 6,40 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 5,60 (2H, s), 4,25 (2H, q, $J=7,2$ Hz), 2,56 (3H, s), 1,27 (3H, t, $J=7,1$ Hz); ESI-MS $m/z=391$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

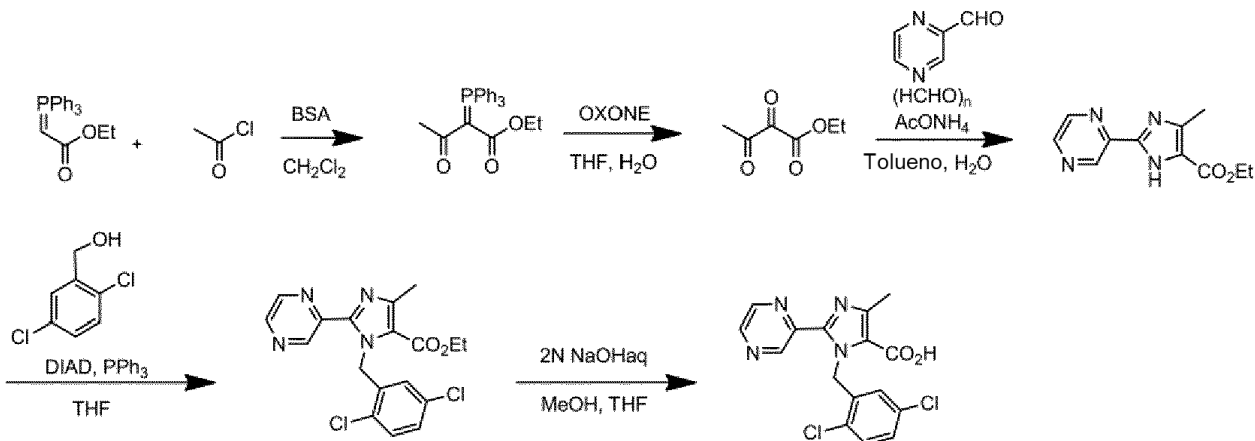
25 (3) Se disolvieron 2-bromo-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (80 mg, 0,204 mmol), 2-(tributylestannil)pirazina (producida por Wako Pure Chemical Ind., Ltd.) (151 mg, 0,409 mmol), PdCl_2 (dppf) (44,8 mg, 0,061 mmol) y carbonato de cesio (133 mg, 0,408 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) y la solución resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 18 horas. Se añadió agua (50 mL) después de que se completara la reacción, y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 mL). Después de lavar con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Después de concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice obteniéndose 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(pirazin-2-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (7,6 mg): $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,49 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 8,50 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 8,41-8,39 (1H, m), 7,31 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 7,13 (1H, dd, $J=8,8$, 2,4 Hz), 6,46 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 6,23 (2H, s), 4,28 (2H, q, $J=7,2$ Hz), 2,65 (3H, s), 1,30 (3H, t, $J=7,1$ Hz); ESI-MS $m/z=391$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

35 (4) Se disolvió 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(pirazin-2-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (7,6 mg) en un disolvente mixto de THF (1 mL) y metanol (1 mL), se le añadió una solución acuosa 2M de hidróxido de sodio (0,2 mL, 0,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó y agitó a 50°C durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico 2M (0,2 mL, 0,4 mmol) y la mezcla se concentró a presión reducida. Un residuo obtenido después de concentración se purificó por un método habitual obteniéndose ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(pirazin-2-il)-1H-imidazol-5-carboxílico (Compuesto A1, 3,99 mg): $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 13,19 (1H, s), 9,32 (1H, s), 8,61 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 8,54-8,51 (1H, m), 7,52 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,33 (1H, dd, $J=8,5$, 2,2 Hz), 6,42 (1H, s), 6,12 (2H, s), 2,52 (3H, s); Tiempo de retención en HPLC = 10,02 min; Masa predicha = 363,0410 (M^+H , $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$); Masa observada = 363,0399 (M^+H).

40

[Ejemplo 2] Síntesis del ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(pirazin-2-il)-1H-imidazol-5-carboxílico (Compuesto A1) (Esquema B)

[Fórmula química 14]



5

(1) Se disolvió 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de etilo (producido por Wako Pure Chemical Ind., Ltd.) (11,1 g, 31,9 mmol) en diclorometano (100 mL), se añadieron cloruro de acetilo (producido por Wako Pure Chemical Ind., Ltd.) (2,5 mL, 35,0 mmol) y N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) (9,74 mL, 40,0 mmol) enfriando con hielo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (100 mL) después de que se completara la reacción y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Después de lavar con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice obteniéndose 3-oxo-2-(trifenilfosforanilideno)butanoato de etilo (6,63 g): $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,68-7,63 (6H, m), 7,53-7,41 (9H, m), 3,73 (2H, q, $J=7,0$ Hz), 2,46 (3H, s), 0,66 (3H, t, $J=7,1$ Hz); ESI-MS $m/z=391$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

(2) Se disolvió 3-oxo-2-(trifenilfosforanilideno)butanoato de etilo (6,63 g, 17,0 mmol) en tetrahidrofurano (70 mL) y agua (50 mL), se le añadió peroximonosulfato de potasio (OXONE) (12,5 g, 20,3 mmol) enfriando con hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, el tetrahidrofurano se separó por destilación a presión reducida y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y un residuo obtenido por concentración se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice obteniéndose 2,3-dioxobutanoato de etilo (1,29 g): $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 4,33 (2H, q, $J=7,2$ Hz), 2,30 (3H, s), 1,32 (3H, t, $J=7,1$ Hz).

20

(3) Se disolvieron 2,3-dioxobutanoato de etilo (2,9 g, 20,0 mmol), aldehído de pirazina (2,02 g, 18,7 mmol) y acetato de amonio (14,4 g, 187 mmol) en tolueno (35 mL) y agua (7 mL), y la mezcla de reacción se calentó con agitación a 70°C durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se concentró el tolueno, se añadió agua al residuo y se recogió por filtración un sólido que precipitó obteniéndose 4-metil-2-(pirazin-2-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (1,62 g): ESI-MS $m/e=233$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25

(4) Se disolvieron 4-metil-2-(pirazin-2-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (647 mg, 2,78 mmol), alcohol 2,5-diclorobencílico (740 mg, 4,18 mmol) y trifetilfosfina (1,1 g, 4,19 mmol) en THF (10 mL), se le añadió gota a gota DEAD (una solución al 40%, 1,5 mL, 4,18 mmol) a 0°C con enfriamiento, y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice obteniéndose 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(pirazin-2-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (1,0 g): $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,49 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 8,50 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 8,41-8,39 (1H, m), 7,31 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 7,13 (1H, dd, $J=8,8, 2,4$ Hz), 6,46 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 6,23 (2H, s), 4,28 (2H, q, $J=7,2$ Hz), 2,65 (3H, s), 1,30 (3H, t, $J=7,1$ Hz); ESI-MS $m/z=391$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

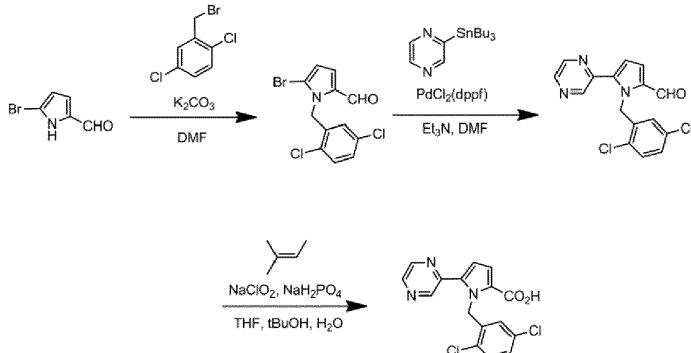
30

Finalmente, de manera similar, hidrolizando este compuesto en las condiciones descritas en el Ejemplo 1, se puede sintetizar A1.

35

[Ejemplo 3] Síntesis del ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(pirazin-2-il)-1H-pirrol-5-carboxílico (Compuesto A15) (Esquema C)

[Fórmula química 15]



5 (1) Se disolvieron 2-bromo-1H-pirrol-5-carbaldehído (1 g, 5,75 mmol) que está descrito en la bibliografía (por ejemplo, *Can. J. Chem.*, 1995, 73, 675-684) y bromuro de 2,5-diclorobencilo (1,8 g, 7,47 mmol) en DMF (5 mL). Se le añadió carbonato de potasio (1,59 g, 11,49 mmol) y la mezcla de reacción se calentó y agitó a 90°C durante 3 horas. Se añadió agua después de enfriar y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice obteniéndose 2-bromo-1-(2,5-diclorobencil)-1H-pirrol-5-carbaldehído (1,8 g): $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,40 (1H, s), 7,32 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 7,17 (1H, dd, $J=8,8, 2,4$ Hz), 7,05 (1H, d, $J=3,9$ Hz), 6,48 (1H, d, $J=3,9$ Hz), 6,22 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 5,74 (2H, s); ESI-MS $m/z=332$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15 (2) Se preparó una mezcla de reacción añadiendo dioxano (1 mL) a 2-bromo-1-(2,5-diclorobencil)-1H-pirrol-5-carbaldehído (150 mg, 0,45 mmol), 2-(tributylestannil)pirazina (producida por Wako Pure Chemical Ind., Ltd.) (249 mg, 0,676 mmol), carbonato de cesio (294 mg, 0,90 mmol) y PdCl_2 (dppf) (82 mg, 0,113 mmol). La mezcla de reacción se calentó y agitó a 100°C durante 5 horas. Se añadió agua después de enfriar y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. Posteriormente, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice obteniéndose 1-(2,5-diclorobencil)-2-(pirazin-2-il)-1H-pirrol-5-carbaldehído (64 mg): ESI-MS $m/z=332$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25 (3) Se disolvieron 1-(2,5-diclorobencil)-2-(pirazin-2-il)-1H-pirrol-5-carbaldehído (64 mg, 0,193 mmol) y 2-metil-2-buteno (95 mg, 1,35 mmol) en un disolvente mixto de THF (1 mL) y terc-butanol (1 mL), y se le añadió gota a gota una solución acuosa (2 mL) de una mezcla de clorito de sodio (148 mg, 1,64 mmol) y dihidrogenofosfato de sodio dihidrato (195 mg, 1,25 mmol) para preparar una mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de sodio después de que se completara la reacción y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró posteriormente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por HPLC obteniéndose ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(pirazin-2-il)-1H-pirrol-5-carboxílico (38 mg): $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 12,70 (1H, s), 9,08 (1H, s), 8,47 (2H, s), 7,47 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,28 (1H, dd, $J=8,5, 2,2$ Hz), 7,16-7,08 (2H, m), 6,19-6,13 (3H, m); Tiempo de retención en HPLC = 11,28 min; Masa predicha = 348,0301 (M^+H , $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$); Masa observada = 348,0299 (M^+H).

[Ejemplos 4 a 16]

Los compuestos con el número de compuesto A2 a A14 se sintetizaron con referencia a cualquiera de los Ejemplos 1 a 3 y a los métodos de síntesis de los Esquemas A a D descritos en el apartado de síntesis general.

35

[Tabla 3-1]

Número de compuesto	Tiempo de retención en HPLC	Masa observada [M+H] ⁺	Masa predicha [M+H] ⁺	Fórmula (M)	¹ H-RMN
A2	10,37	377,0565	377,0567	C ₁₇ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 13,2 (1H, s), 9,11 (1H, s), 8,50 (1H, s), 7,56 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,34 (1H, dd, J=8,5 Hz, 2,4 Hz), 6,41 (1H, d, J=2,2 Hz), 6,11 (2H, s), 2,54 (3H, s), 2,29 (3H, s),
A3	11,03	389,0591 [M-H] ⁻	389,0578 [M-H] ⁻	C ₁₈ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 13,2 (1H, s), 9,14 (1H, s), 8,53 (1H, s), 7,56 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,36 (1H, dd, J=8,4 Hz, 2,3 Hz), 6,40 (1H, d, J=2,1 Hz), 6,08 (2H, s), 2,61 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,54 (3H, s), 0,87 (3H, t, J=7,5 Hz),
A4	11,96	437,0574 [M-H] ⁻	437,0578 [M-H] ⁻	C ₂₂ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 13,0 (1H, s), 9,05 (1H, s), 8,58 (1H, s), 7,35 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,24 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,16-7,11 (2H, m), 7,02-6,98 (3H, m), 6,13 (1H, s), 5,70 (2H, s), 2,45 (3H, s),
A5	10,45	393,052	393,0516	C ₁₇ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O ₃	(DMSO-d ₆) δ: 8,88 (1H, s), 8,28 (1H, s), 7,53 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,37 (1H, d, J=8,6 Hz), 6,39 (1H, s), 6,09 (2H, s), 3,37 (3H, s), 2,52 (3H, s),
A6	11,96	455,0667	455,0672	C ₂₂ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O ₃	(DMSO-d ₆) δ: 13,2 (1H, s), 9,28 (1H, s), 9,26 (1H, s), 7,66-7,58 (3H, m), 7,47-7,41 (2H, m), 7,37-7,32 (2H, m), 6,51 (1H, s), 6,07 (2H, s), 2,57 (3H, s),
A7	11,04	407,0662	407,0672	C ₁₈ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O ₃	(DMSO-d ₆) δ: 13,1 (1H, s), 8,87 (1H, s), 8,27 (1H, s), 7,57 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,39 (1H, dd, J=8,4 Hz, 2,2 Hz), 6,44 (1H, d, J=1,9 Hz), 5,99 (2H, s), 3,68 (2H, q, J=7,1 Hz), 2,53 (3H, s), 1,02 (3H, t, J=7,0 Hz),
A8	10,77	386,0211 [M-H] ⁻	386,0217 [M-H] ⁻	C ₁₇ H ₁₁ Cl ₂ N ₅ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 13,4 (1H, s), 9,53 (1H, s), 9,10 (1H, s), 7,56 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,35 (1H, dd, J=8,5 Hz, 2,3 Hz), 6,45 (1H, s), 6,10 (2H, s), 2,55 (3H, s),
A9	11,54	405,0875	405,088	C ₁₉ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 13,1 (1H, s), 9,16 (1H, s), 8,55 (1H, s), 7,57 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,37 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,39 (1H, s), 6,04 (2H, s), 2,97-2,91 (1H, m), 2,54 (3H, s), 0,88 (6H, d, J=6,8 Hz),
A10	10,92	403,0723		C ₁₉ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 13,1 (1H, s), 9,06 (1H, s), 8,63 (1H, s), 7,59 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,40 (1H, d, J=8,6 Hz), 6,35 (1H, s), 5,92 (2H, s), 2,52 (3H, s), 2,08-2,05 (1H, m), 0,81-0,77 (2H, m), 0,27-0,25 (2H, m),

[Tabla 3-2]

Número de compuesto	Tiempo de retención en HPLC	Masa observada [M+H] ⁺	Masa predicha [M+H] ⁺	Fórmula (M)	¹ H-RMN
A11	10,15	368,9968	368,9974	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 13,23 (1H, s), 9,28 (1H, d, J=1,0 Hz), 8,66-8,65 (2H, m), 6,51 (1H, s), 5,99 (2H, s), 2,47 (3H, s),
A12	10,45	383,014	383,0131	C ₁₅ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	
A13	11,86	503,0685	503,0684	C ₂₃ H ₁₇ Cl ₂ FN ₄ O ₄	(DMSO-d ₆) δ: 12,97 (1H, s), 9,09 (1H, s), 8,73 (1H, s), 7,39 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,26 (1H, dd, J=8,3, 2,4 Hz), 6,95-6,88 (1H, m), 6,61-6,54 (2H, m), 6,10 (1H, d, J=2,4 Hz), 5,59 (2H, s), 3,59 (3H, s), 2,43 (3H, s),
A14	10,85	435,1464	435,1463	C ₂₃ H ₁₉ FN ₄ O ₄	(DMSO-d ₆) δ: 9,04 (1H, s), 8,71 (1H, s), 7,24-7,12 (4H, m), 6,88-6,82 (2H, m), 6,56-6,52 (2H, m), 5,71 (2H, s), 3,54 (3H, s), 2,40 (3H, s),

Además, en las Tablas, los valores numéricos en las celdas, que se indican como “[M-H]”, representan los valores de [M-H] observados por el instrumento y las condiciones analíticas mencionados anteriormente.

5 [Ejemplo 17] Ensayo de la inhibición del transporte de ácido úrico utilizando células que expresan URAT1 humano.

Se disolvió un compuesto de ensayo en DMSO (producido por Sigma) hasta una concentración de 20 mM y se utilizó posteriormente ajustando la concentración hasta un valor deseado para su uso.

10 Se subclonó el cDNA de longitud completa de URAT1 humano (hURAT1) (producido por OriGene Technologies, Inc., NCBI Reference Sequence: NM-144585) en un vector de expresión, pCMV6-Kan/Neo (producido por OriGene Technologies, Inc.), y los genes URAT1 humanos se transfectoraron a células derivadas de riñón embrionarias humanas (células HEK 293) por un método de liposomas utilizando Lipofectamine 2000 (producido por Invitrogen Corporation), tras lo cual se seleccionaron las células HEK 293 que expresan genes URAT1 humanos basándose en la resistencia a la geneticina. La expresión funcional de los genes URAT1 humanos se confirmó usando como índice el transporte de ácido úrico marcado con ¹⁴C en las células.

15 Las células HEK 293 que expresan URAT1 humano se sembraron en una placa de cultivo celular de 24 pocillos a una densidad de 3 × 10⁵ células/mL/pocillo y se cultivaron en medio de Eagle modificado por Dulbecco (medio D-MEM) que contenía suero bovino fetal al 10% a 37°C durante 2 días. A continuación se realizó el siguiente ensayo de inhibición del transporte de ácido úrico.

20 Después que se retiró el medio por aspiración de cada pocillo, las células se reemplazaron con una solución obtenida sustituyendo NaCl en solución salina equilibrada de Hanks (HBSS) por gluconato de Na (de aquí en adelante, HBSS/Na-gluconato), y las células se preincubaron en 37°C durante aproximadamente 10 minutos. Después de eliminar el HBSS/Na-gluconato por aspiración, se añadieron una solución de ¹⁴C-ácido úrico que contenía diversas concentraciones del compuesto de los ejemplos enumerados en la Tabla 4 y un ligando radiactivo (ácido úrico marcado con ¹⁴C; concentración final 25 μM) y se llevó a cabo una reacción de absorción incubando a 37°C durante 5 minutos. Después de la reacción, el ácido úrico marcado con ¹⁴C se retiró por aspiración y las células se lavaron tres veces con HBSS enfriada con hielo. Las células HEK 293 que expresan URAT1 humano se lisaron en una solución acuosa de NaOH, 0,2 mol/L, (de aquí en adelante, la muestra celular) y se tomaron muestras del pocillo. Se mezclaron la muestra celular y un cóctel de centelleo líquido, ULTIMA GOLD (producido por Perkin Elmer, Inc.) y la radiactividad se midió por un contador de centelleo líquido (fabricado por Beckman Coulter, Inc.).

30 Se calculó la velocidad de transporte de ácido úrico del compuesto del ejemplo a cada concentración (% de absorción de control) con relación a la radiactividad (radiactividad en células HEK 293 que expresan URAT1 humano sin adición del compuesto del ejemplo (adición de DMSO)) expresando el transporte de ácido úrico específico de URAT1 como 100%, y se determinó la concentración (CI₅₀) del compuesto del ejemplo en el que se inhibe un 50% la velocidad de transporte de ácido úrico. Los resultados se muestran en la siguiente tabla. Además, los símbolos (*, ** y ***) en la tabla representan los siguientes valores de actividad inhibitoria:

$Cl_{50} \leq 0,2 \mu\text{M}$: ***

$0,2 \mu\text{M} < Cl_{50} \leq 2 \mu\text{M}$: **

$2 \mu\text{M} < Cl_{50} \leq 20 \mu\text{M}$: *

[Tabla 4]

Número de compuesto	Actividad inhibidora	Número de compuesto	Actividad inhibidora
A1	***	A9	***
A2	***	A10	***
A3	***	A11	***
A4	***	A12	***
A5	***	A13	**
A6	***	A14	***
A7	***	A15	***
A8	***		

5

[Ejemplo 18] Eficacia del fármaco de ensayo en *Cebus apella*

Se administró un compuesto de ensayo (3 mg/kg a 30 mg/kg) dispersado en una solución de metilcelulosa al 0,5% a *Cebus apella* desde la cavidad nasal al estómago usando un catéter desechable y una jeringa. Se tomaron muestras de sangre antes de la administración y 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas y 24 horas después de la administración; y se recogieron muestras de orina durante los intervalos de tiempo desde inmediatamente después hasta 4 horas después de la administración, desde 4 horas hasta 8 horas después de la administración, desde 8 horas hasta 16 horas después de la administración y desde 16 horas hasta 24 horas después de la administración. Las concentraciones de ácido úrico y creatinina en las muestras de sangre y orina recogidas se midieron con un analizador automático (JEOL Ltd.). El ácido úrico y la creatinina se midieron usando, respectivamente, Wako UA-F tipo L (Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.) y Creatinine F tipo L (Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.). La eliminación de ácido úrico se calculó a partir de las concentraciones de ácido úrico en sangre y orina y, similarmente, la eliminación de creatinina se calculó a partir de las concentraciones de creatinina. Basándose en estos valores, se determinó la tasa de excreción de ácido úrico de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\text{Tasa de excreción de ácido úrico (\%)} = (\text{eliminación de ácido úrico/eliminación de creatinina}) \times 100$$

20 En el presente ensayo, se confirmó la excelente actividad del compuesto A11 para promover la excreción de ácido úrico.

A partir de los resultados antes mencionados, se muestra que el derivado de pirazina de la presente invención posee una excelente capacidad para promover la excreción de ácido úrico.

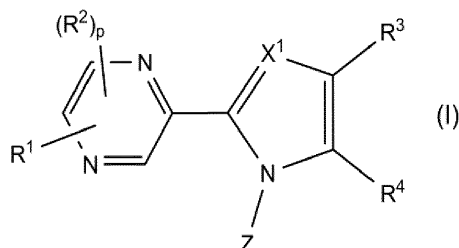
Aplicabilidad industrial

25 El derivado de pirazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos de la presente invención se usa como producto farmacéutico.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de pirazina representado por la siguiente fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus solvatos:

[Fórmula química 1]



5 donde,

X^1 representa un átomo de nitrógeno o CH;

R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 , un grupo alqueno de C_2-C_6 , un grupo alquino de C_2-C_6 , un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo ciano, un grupo alquilcarbonilo de C_2-C_7 , un grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6 , un grupo nitro, un grupo amino, un grupo di(alquilo de C_1-C_6)amino, un grupo formilo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de C_1-C_6 , un grupo alquiltio de C_1-C_6 o un grupo fenilo o un grupo fenoxi que puede estar sustituido con 1 a 3 R^3 ;

R^a representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 o un grupo alcoxi de C_1-C_6 ;

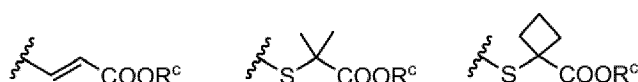
R^2 representa un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 o un grupo alcoxi de C_1-C_6 ;

15 p representa cualquier número entero de 0 a 2;

R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 , un grupo alqueno de C_2-C_6 , un grupo alquino de C_2-C_6 , un grupo alcoxi de C_1-C_6 , un grupo alquilcarbonilo de C_2-C_7 , un grupo alquiltio de C_1-C_6 , un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo ciano, un grupo fenilo, un grupo piridilo, un grupo fenoxi o un $COOR^b$;

20 R^4 representa un grupo tetrazolilo, $-COOR^c$, $-CONHSO_2$ -(alquilo de C_1-C_6) o uno cualquiera de los grupos siguientes:

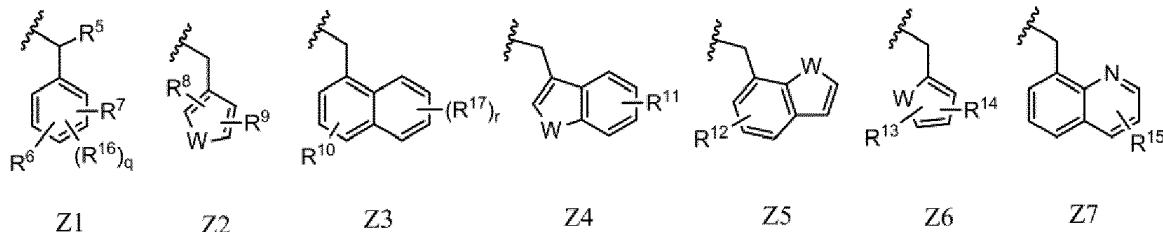
[Fórmula química 2]



R^b y R^c pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo de C_1-C_6 ;

Z representa uno cualquiera de los siguientes grupos representados por Z1 a Z7:

[Fórmula química 3]



25 R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_6 ;

R^6 y R^7 pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo alcoxi de C_1-C_6 , un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo nitro o un grupo fenoxi,

o R^6 y R^7 forman juntos un grupo alquiltio de C_1-C_3 ;

$R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}$ y R^{15} representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo alcoxi de C_1-C_6 , un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo ciano o un grupo di(alquilo de C_1-C_6)amino;

R^{16} y R^{17} pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de halógeno;

5 q y r representan independientemente 0 o 1;

W representa un átomo de azufre, un átomo de oxígeno o NR^d ; y

R^d representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 o un grupo bencilo.

2. El derivado de pirazina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X^1 es un átomo de nitrógeno.

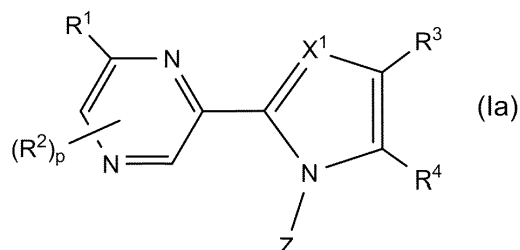
10 3. El derivado de pirazina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X^1 es CH.

15 4. El derivado de pirazina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 , un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de C_1-C_6 , un grupo fenilo o un grupo fenoxi.

5. El derivado de pirazina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo ciclopropilo, un grupo isopropilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo fenilo o un grupo fenoxi.

20 6. El derivado de pirazina representado por la siguiente fórmula (1a), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5:

[Fórmula química 4]



donde $X^1, R^1, R^2, R^3, R^4, p$ y Z son los mismos que se definieron anteriormente.

25 7. El derivado de pirazina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 o un átomo de halógeno.

8. El derivado de pirazina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un átomo de cloro.

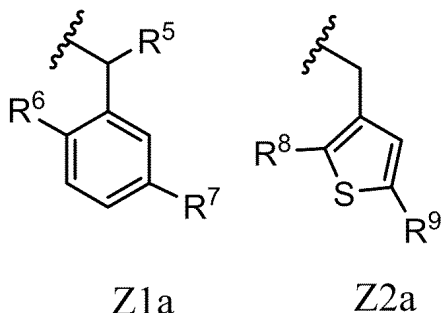
30 9. El derivado de pirazina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^4 es $-COOR^c$.

10. El derivado de pirazina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^4 es un grupo carboxilo.

35 11. El derivado de pirazina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que Z representa Z1 o Z2, y W representa un átomo de azufre.

12. El derivado de pirazina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que Z representa la siguiente fórmula Z1a o Z2a:

[Fórmula química 5]



en donde, R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son los mismos que se definieron anteriormente.

13. El derivado de pirazina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R^5 representa un átomo de hidrógeno; y R^6 , R^7 , R^8 y R^9 representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo de C_1 - C_6 .
14. El derivado de pirazina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que p representa 0.
15. El derivado de pirazina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de los siguientes compuestos (1) a (14), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos:
- (1) Ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(pirazin-2-il)-1H-imidazol-5-carboxílico
 - (2) Ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(6-metilpirazin-2-il)-1H-imidazol-5-carboxílico
 - (3) Ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(6-etilpirazin-2-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico
 - (4) Ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(6-fenilpirazin-2-il)-1H-imidazol-5-carboxílico
 - (5) Ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(6-metoxipirazin-2-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico
 - (6) Ácido 1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-2-(6-fenoxipirazin-2-il)-1H-imidazol-5-carboxílico
 - (7) Ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(6-etoxipirazin-2-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico
 - (8) Ácido 2-(6-cianopirazin-2-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico
 - (9) Ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(6-isopropilpirazin-2-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico
 - (10) Ácido 2-(6-ciclopropilpirazin-2-il)-1-(2,5-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico
 - (11) Ácido 1-((2,5-diclorotiofeno-3-il)metil)-4-metil-2-(pirazin-2-il)-1H-imidazol-5-carboxílico
 - (12) Ácido 1-((2,5-diclorotiofeno-3-il)metil)-4-metil-2-(6-metilpirazin-2-il)-1H-imidazol-5-carboxílico
 - (13) Ácido 1-bencil-2-(6-(2-fluoro-6-metoxifenoxi)pirazin-2-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico, y
 - (14) Ácido 1-(2,5-diclorobencil)-2-(pirazin-2-il)-1H-pirrol-5-carboxílico.
16. Una composición farmacéutica que contiene el derivado de pirazina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
17. Un agente terapéutico o un agente preventivo, que contiene el derivado de pirazina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para uso en la terapia o prevención de una o más enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en gota, hiperuricemia, hipertensión, enfermedades renales, diabetes, arteriosclerosis o síndrome de Lesch-Nyhan.