明　細　書

発明の名称 ： ピラジン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、医薬品として有用なピラジン誘導体に関する。さらに詳しくは、該ピラジン誘導体はＵＲＡＴ１の阻害活性を有し、痛風、高尿酸血症、高血圧症、間質性腎炎等の腎疾患、糖尿病、動脈硬化症、又はレッシュ・ナイハン症候群等、ＵＲＡＴ１の関与する疾患の治療又は予防に有用なピラジン誘導体及びその医薬上許容される塩、ならびにそれらの溶媒和物に関する。

背景技術

[0002] 尿酸はプリン体が肝臓で分解されて生じる最終生成物である。生体内の尿酸の主な排泄経路は腎臓であり、約２／３が尿中に排泄され、残りは糞便より排泄される。健常人の血中尿酸値は維持されているが、尿酸産生が過剰になるか、又は尿酸排泄が低下することにより高尿酸血症が起こる。

[0003] 血中尿酸値が高い状態となる高尿酸血症は、痛風や尿路結石を引き起こす要因であり、さらに腎障害や、動脈硬化への一因ともいわれている。また近年、血中尿酸値が高いほどメタボリックシンドローム、高血圧等の生活習慣病や、慢性腎臓病などの発症率が高いという研究報告も増えており、これらの疾患の危機因子と認識されつつある。それゆえ、高尿酸血症の改善は、様々な疾患の改善につながることが期待される（非特許文献１）。

[0004] 近年、ヒト腎臓尿酸トランスポーターをコードする遺伝子（ＳＬＣ２２Ａ１２）が同定された。本遺伝子よりコードされるトランスポーター（ｕｒａｔｅ　ｔｒａｎｓｐｏｒｔｅｒ　１、ＵＲＡＴ１）はＯＡＴファミリーに属する１２回膜貫通型の分子であり、腎臓特異的にｍＲＮＡが発現し、更にヒト腎臓組織切片での近位尿細管管腔側における局在が認められた。アフリカツメガエル卵母細胞発現系を用いた実験より、ＵＲＡＴ１を介する尿酸取り込みが示された。更に、ＵＲＡＴ１を阻害するプロベネシド（ｐｒｏｂｅｎｅｃｉｄ）又はベンズブロマロン（ｂｅｎｚｂｒｏｍａｒｏｎｅ）が、高尿

酸血症や、痛風等の治療剤又は予防剤として有用であることが報告されている（非特許文献２）。

先行技術文献

非特許文献

[0005] 非特許文献1：日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会編集　高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン　第２版、メディカルレビュー社（２０１０）

非特許文献2：Ｅｎｏｍｏｔｏ　Ａ．ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　４１７，４４７－４５２（２００２）

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006]　本発明が解決しようとする課題は、ＵＲＡＴ１阻害活性を有する新規化合物を提供することである。

また、本発明のもう１つの課題は、前記ＵＲＡＴ１阻害活性を有する新規化合物を有効成分として含有する、痛風、高尿酸血症、高血圧症、間質性腎炎等の腎疾患、糖尿病、動脈硬化症、又はレッシュ・ナイハン症候群等、ＵＲＡＴ１の関与する疾患の治療又は予防薬を提供することである。

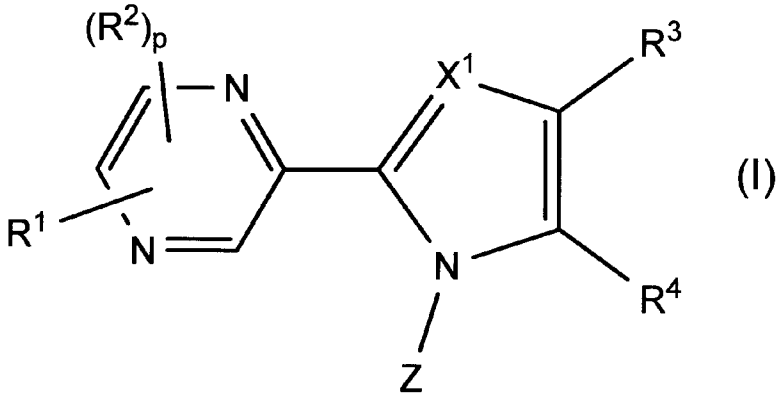
さらに、本発明のもう１つの課題は、ＵＲＡＴ１阻害活性を有するＵＲＡＴ１阻害薬又は医薬組成物を提供することである。

課題を解決するための手段

[0007]　本発明者らは上記課題を解決するため鋭意研究した結果、以下の発明に到達した。すなわち、本発明は、下記式（Ｉ）で表されるピラジン誘導体もしくはその医薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物である。更に、本発明のピラジン誘導体及びその医薬上許容される塩、ならびにそれらの溶媒和物は、優れたＵＲＡＴ１阻害活性を有する。

[0008]

[化1]



(I)

[0009] [式中、

X^1は、窒素原子、又はＣＨを表し、

R^1は、水素原子、C_1～C_6アルキル基、C_3～C_6シクロアルキル基、C_2～C_6アルケニル基、C_2～C_6アルキニル基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、シアノ基、C_2～C_7アルキルカルボニル基、C_1～C_6アルキルスルホニル基、ニトロ基、アミノ基、ジ（C_1～C_6アルキル）アミノ基、ホルミル基、水酸基、C_1～C_6アルコキシ基、C_1～C_6アルキルチオ基、又は１～３個のR^aで置換されていてもよい｛フェニル基、もしくはフェノキシ基｝を表し、

R^aは、ハロゲン原子、C_1～C_6アルキル基、C_3～C_6シクロアルキル基、又はC_1～C_6アルコキシ基を表し、

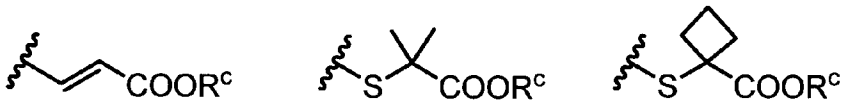
R^2は、C_1～C_6アルキル基、C_3～C_6シクロアルキル基、又はC_1～C_6アルコキシ基を表し、

ｐは、０～２のいずれかの整数を表し、

R^3は、水素原子、C_1～C_6アルキル基、C_3～C_6シクロアルキル基、C_2～C_6アルケニル基、C_2～C_6アルキニル基、C_1～C_6アルコキシ基、C_2～C_7アルキルカルボニル基、C_1～C_6アルキルチオ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、シアノ基、フェニル基、ピリジル基、フェノキシ基、又はＣＯＯR^bを表し、

R^4は、テトラゾリル基、－ＣＯＯＲ^c、－ＣＯＮＨＳＯ$_2$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）、又は以下のいずれかで示される基を表し、

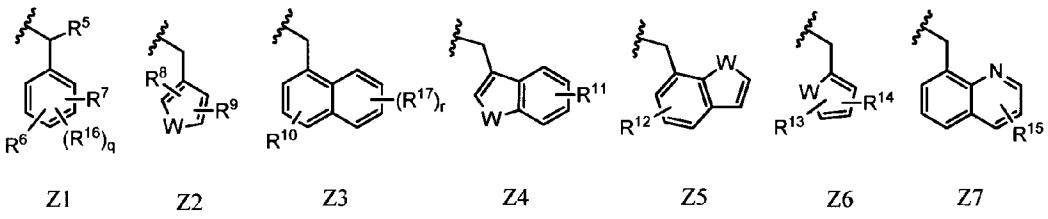
[0010] [化2]



[0011] R^b及びR^cは、同一又は異なって、水素原子、又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基を表し、

Ｚは、下記式Ｚ１～Ｚ７で示される基のいずれかを表し、

[0012] [化3]



Z1 Z2 Z3 Z4 Z5 Z6 Z7

[0013] R^5は、水素原子、又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基を表し、

R^6、及びR^7は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、ニトロ基、もしくはフェノキシ基を表すか、又はR^6とR^7が一緒になってＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキレンジオキシ基を形成し、

R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、及びR^{15}は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、シアノ基、又はジ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）アミノ基を表し、

R^{16}及びR^{17}は、同一又は異なって、ハロゲン原子を表し、

ｑ及びｒは、独立に、０又は１を表し、

Ｗは、硫黄原子、酸素原子、又はＮＲ^{d}を表し、

R^dは、水素原子、C_1～C_6アルキル基、又はベンジル基を表す。]

[0014] また、本発明は上記式（Ｉ）で表されるピラジン誘導体もしくはその医薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物、及び製薬学的に許容される担体を含む医薬組成物、上記式（Ｉ）で表されるピラジン誘導体もしくはその医薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するＵＲＡＴ１阻害剤、ならびに、上記式（Ｉ）で表されるピラジン誘導体もしくはその医薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する、痛風、高尿酸血症、高血圧症、腎疾患、糖尿病、動脈硬化症、及びレッシュ・ナイハン症候群等、ＵＲＡＴ１の関与する疾患の予防剤又は治療剤である。

発明の効果

[0015] 本発明によれば、痛風、高尿酸血症、高血圧症、間質性腎炎等の腎疾患、糖尿病、動脈硬化症、又はレッシュ・ナイハン症候群等、ＵＲＡＴ１の関与する疾患の治療又は予防剤として有用な新規ピラジン誘導体もしくはその医薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物が提供される。

発明を実施するための形態

[0016] 本明細書で単独又は組み合わせて用いられる用語を以下に説明する。特段の記載がない限り、各置換基の説明は、各部位において共通するものとする。また、置換基及び変数の組み合わせは、そのような組み合わせが化学的に安定な化合物をもたらす場合にだけ許される。置換基自身が２つ以上の基で置換される場合、これらの多数の基は、安定な構造が生じる限り、同じ炭素又は異なる炭素に存在し得る。

[0017] 本発明において「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、及びヨウ素原子を意味する。

本発明において「C_1～C_6アルキル基」とは、炭素数１～６の直鎖又は分岐鎖の脂肪族飽和炭化水素基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基を具体的な基として挙げることができる。

[0018] 本発明において「C_2～C_6アルケニル基」とは、不飽和二重結合をもつ炭素数２～６個の直鎖又は分岐状の脂肪族炭化水素基を意味し、例えば、ビニル基、１－プロペニル基、２－プロペニル基、２－メチル－１－プロペニル基、２－メチル－２－プロペニル基、２－ブテン－１－イル基、３－ブテン－１－イル基、２－ペンテン－１－イル基、３－ペンテン－１－イル基、４－ペンテン－１－イル基、５－ヘキセン－１－イル基、４－ヘキセン－１－イル基、３－ヘキセン－１－イル基、２－ヘキセン－１－イル基、３－メチル－２－ブテン－１－イル基、３－メチル－３－ペンテン－１－イル基、３－メチル－２－ペンテン－１－イル基、４－メチル－３－ペンテン－１－イル基、４－メチル－２－ペンテン－１－イル基、及び２－メチル－２－ペンテン－１－イル基等が挙げられる。

[0019] 本発明において「C_2～C_6アルキニル基」とは、不飽和三重結合をもつ炭素数２～６個の直鎖又は分岐状の脂肪族炭化水素基を意味し、例えば、エチニル基、１－プロピン－１－イル基、２－プロピン－１－イル基、２－ブチン－１－イル基、３－ブチン－１－イル基、２－ペンチン－１－イル基、３－ペンチン－１－イル基、４－ペンチン－１－イル基、５－ヘキチン－１－イル基、４－ヘキチン－１－イル基、３－ヘキチン－１－イル基、及び２－ヘキチン－１－イル基等が挙げられる。

[0020] 本発明において「C_3～C_6シクロアルキル基」とは、炭素数３～６個の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、及びシクロヘキシル基を具体的な基として挙げることができる。

[0021] 本発明において「C_1～C_6アルコキシ基」とは、炭素数１～６の直鎖、又は分岐鎖の脂肪族飽和炭化水素オキシ基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基を具体的な基として挙げることができる。

[0022] 本発明において「C_2～C_7アルキルカルボニル基」とは、「C_1～C_6アル

キル基」とカルボニル基からなる基を意味し、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ｎ－ペンチルカルボニル基、ｓｅｃ－ブチルカルボニル基、ｔｅｒｔ－ブチルカルボニル基、イソペンチルカルボニル基、２－メチルブチルカルボニル基、３－メチルブチルカルボニル基、１－エチルプロピルカルボニル基、１，１－ジメチルプロピルカルボニル基、１，２－ジメチルプロピルカルボニル基、ネオペンチルカルボニル基、４－メチルペンチルカルボニル基、３－メチルペンチルカルボニル基、２－メチルペンチルカルボニル基、１－メチルペンチルカルボニル基、３，３－ジメチルブチルカルボニル基、２，２－ジメチルブチルカルボニル基、１，１－ジメチルブチルカルボニル基、１，２－ジメチルブチルカルボニル基、１，３－ジメチルブチルカルボニル基、２，３－ジメチルブチルカルボニル基、１－エチルブチルカルボニル基、２－エチルブチルカルボニル基、及びｎ－ヘキシルカルボニル基等が挙げられる。

[0023] 本発明において「C_1～C_6アルキルスルホニル基」とは、「C_1～C_6アルキル基」とスルホニル基からなる基を意味し、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、ｓｅｃ－ブチルスルホニル基、ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、及びヘキシルスルホニル基等が挙げられる。

[0024] 本発明において「ジ（C_1～C_6アルキル）アミノ基」とは、同一又は異なる２個の「C_1～C_6アルキル基」が、窒素上に置換したアミノ基を意味し、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジ（ｓｅｃ－ブチル）アミノ基、ジ（ｔｅｒｔ－ブチル）アミノ基、ジペンチルアミノ基、及びジヘキシルアミノ基等が挙げられる。

[0025] 本発明において「C_1～C_6アルキルチオ基」とは、「C_1～C_6アルキル基」とチオ基とからなる基を意味し、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、

ｓｅｃ－ブチルチオ基、ｔｅｒｔ－ブチルチオ基、ペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、ｔｅｒｔ－ペンチルチオ基、２－メチルブチルチオ基、ヘキシルチオ基、及びイソヘキシルチオ基等が挙げられる。

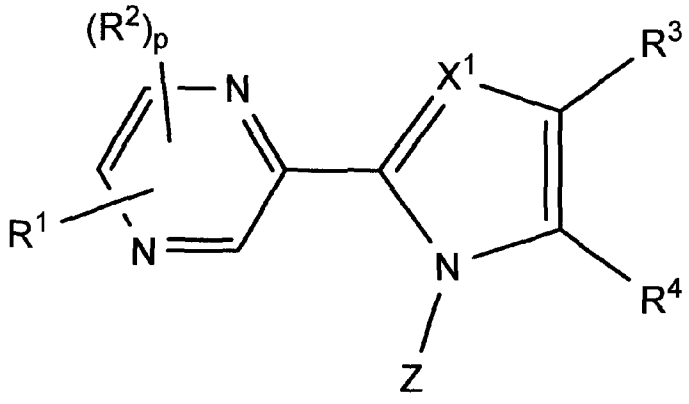
[0026] 本発明において「C_1～C_3アルキレンジオキシ基」とは、C_1～C_3アルキレンと、２個のオキシ基とからなる基を意味する。例えば、メチレンジオキシ（－OCH_2O－）、エチレンジオキシ（－OCH_2CH_2O－）、トリメチレンジオキシ（－$OCH_2CH_2CH_2O$－）、及びプロピレンジオキシ（－$OCH_2CH(CH_3)O$－）基等が挙げられる。

[0027] 本発明において「C_1～C_3アルキレン基」とは、炭素数が１～３個の飽和の直鎖または分岐状脂肪族炭化水素の同一の炭素原子もしくは異なる炭素原子２個から水素原子２個が失われて生ずる２価の基を意味し、例えば、メチレン、エチレン、及びトリメチレン基等が挙げられる。

[0028] なお、上記定義のうち、例えば「C_1」などの「Ｃ」は炭素原子を表し、その後に付く数字は炭素数を表す。例えば、「C_1～C_6」は炭素数１から炭素数６までの範囲を表す。

[0029] 本発明は、前記式（Ｉ）で表される化合物もしくはその医薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物に関する。

[0030] [化4]



(I)

[0031] 前記式（Ｉ）中、X^1は、窒素原子、又はＣＨを表す。いずれの場合も好ましいが、窒素原子がより好ましい。

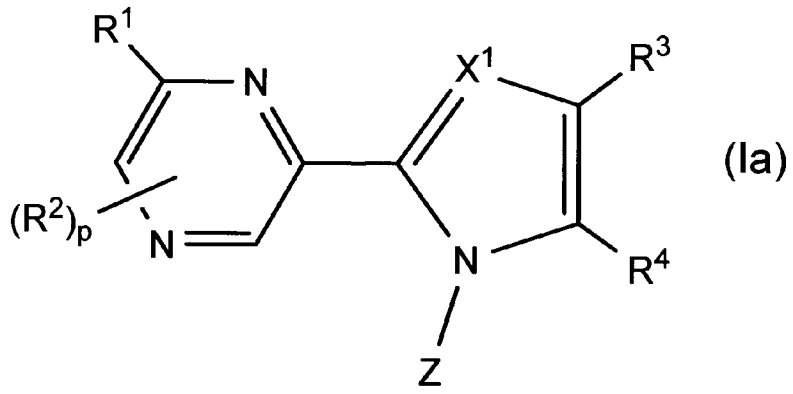
前記式（Ｉ）中、Ｒ^{1}は、水素原子、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル基、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル基、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル基、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、シアノ基、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{7}$アルキルカルボニル基、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルスルホニル基、ニトロ基、アミノ基、ジ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）アミノ基、ホルミル基、水酸基、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ基、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルチオ基、１～３個のＲ^{a}で置換されていてもよいフェニル基、又は１～３個のＲ^{a}で置換されていてもよいフェノキシ基を表す。

[0032] Ｒ^{a}は、ハロゲン原子、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル基、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル基、又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ基を表す。

Ｒ^{1}としては、水素原子、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル基、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、水酸基、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ基、フェニル基、又はフェノキシ基が好ましく、中でも、水素原子、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、イソプロピル基、メトキシ基、エトキシ基、シアノ基、水酸基、フェニル基、又はフェノキシ基がより好ましい。

また、Ｒ^{1}の置換位置としては、下記式（Ｉａ）で表されるように、メタ位であることが好ましい。

[0033] [化5]



(Ia)

[0034] 前記式（Ｉ）中、Ｒ^{2}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル基、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル基、又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ基を表す。ｐは、０～２のいずれかの整数を表す

。

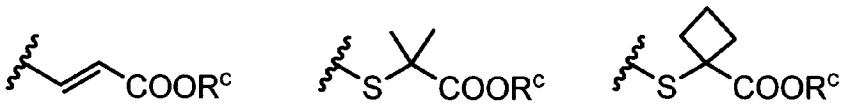
ｐとしては０が好ましい。

前記式（Ｉ）中、Ｒ^{3}は、水素原子、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル基、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル基、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル基、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル基、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ基、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{7}$アルキルカルボニル基、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルチオ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、シアノ基、フェニル基、ピリジル基、フェノキシ基、又はＣＯＯＲ^{b}を表す。

Ｒ^{3}としては、水素原子、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル基、又はハロゲン原子が好ましく、中でも、水素原子、メチル基、塩素原子がより好ましい。

前記式（Ｉ）中、Ｒ^{4}は、テトラゾリル基、－ＣＯＯＲ^{c}、－ＣＯＮＨＳＯ$_{2}$－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）、又は以下のいずれかで示される基を表し、

[0035] [化6]

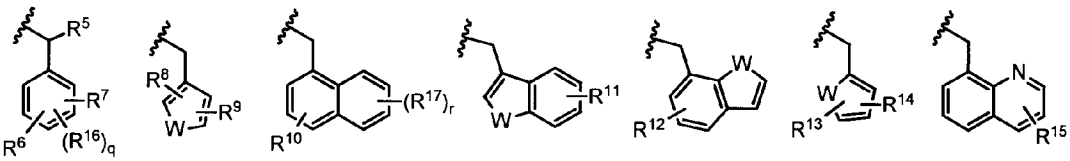


[0036] Ｒ^{b}及びＲ^{c}は、同一又は異なって、水素原子、又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル基を表す。

Ｒ^{4}としては、－ＣＯＯＲ^{c}が好ましく、中でも、カルボキシル基がより好ましい。

前記式（Ｉ）中、Ｚは、下記式Ｚ１～Ｚ７で示される基のいずれかを表す。

[0037] [化7]



Z1 Z2 Z3 Z4 Z5 Z6 Z7

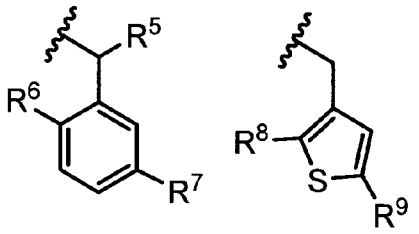
[0038] Ｚ１において、Ｒ^{5}は、水素原子、又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル基を表す。Ｒ^{6}、及びＲ^{7}は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル基、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、ニトロ基、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレンジオキシ基、もしくはフェノキシ基を表すか、又はＲ^{6}とＲ^{7}が一緒になってＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレンジオキシ基を形成する。Ｒ^{16}は、ハロゲン原子を表し、ｑは０又は１を表す。

[0039] Ｚ２～Ｚ７において、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}、及びＲ^{15}は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル基、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、シアノ基、又はジ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）アミノ基を表し、Ｗは、硫黄原子、酸素原子、又はＮＲ^{d}を表し、Ｒ^{17}は、同一又は異なって、ハロゲン原子を表し、ｒは、０又は１を表す。Ｒ^{d}は、水素原子、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル基、又はベンジル基を表す。

Ｚとしては、Ｚ１又はＺ２が好ましく、その際、Ｗは硫黄原子が好ましい。

中でも、Ｚは、下記式Ｚ１ａ又はＺ２ａが好ましい。

[0040] [化8]



Z1a Z2a

[0041] Ｒ^{5}としては、水素原子が好ましく、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、及びＲ^{9}としては、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル基を表すのが好ましい。水素原子、塩素原子、又はメチル基を表すのがより好ましい。Ｚ１ａの場合、Ｒ^{5}が水素原子、Ｒ^{6}及びＲ^{7}が共に塩素原子を表すのがより好

ましい。Ｚ２ａの場合、Ｒ[8]及びＲ[9]が共に塩素原子を表すのがより好ましい。

[0042] Ｚ３としては、Ｒ[10]とそのナフタレン環上における置換位置は、２位、４位、８位が好ましく、Ｒ[10]は、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、シアノ基が好ましい。中でも、２－メチル基、４－メチル基、８－メチル基、４－ブロモ基、８－メチル基、又は８－ブロモ基が好ましい。ｒは、０であることが好ましい。

[0043] Ｚ４としては、Ｗは硫黄原子が好ましい。Ｒ[11]とそのベンゾチオフェン、ベンゾフラン、又はインドール環上における置換位置は、４位、５位が好ましく、Ｒ[11]は、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、又はシアノ基が好ましい。中でも、水素原子、４－メチル基、４－クロロ基、４－ブロモ基、４－トリフルオロメチル基、５－メチル基、５－クロロ基、又は５－トリフルオロメチル基が好ましい。

[0044] Ｚ５としては、Ｗは硫黄原子が好ましい。Ｒ[12]とそのベンゾチオフェン、ベンゾフラン、又はインドール環上における置換位置は、水素原子、又は５－フルオロ基が好ましい。

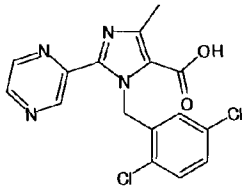
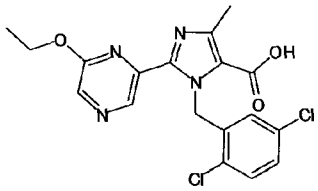
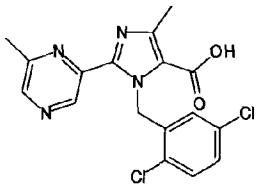
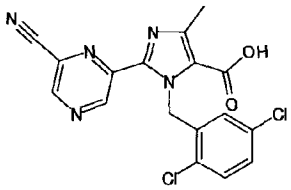
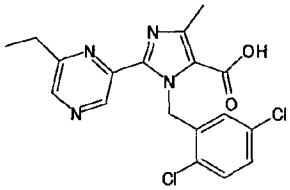
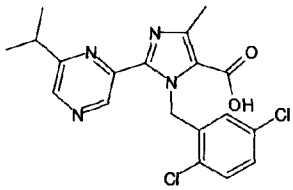
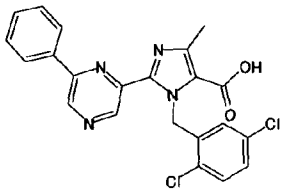
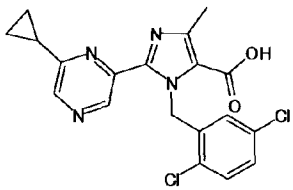
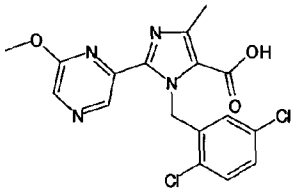
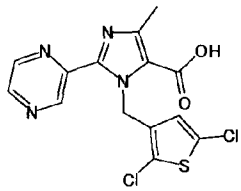
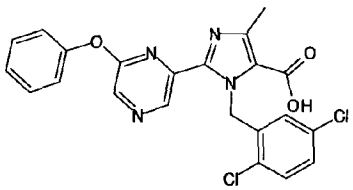
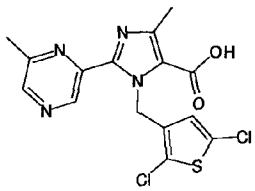
Ｚ６としては、Ｗは硫黄原子が好ましい。Ｒ[13]及びＲ[14]とそのチオフェン、フラン、又はピロール環上における置換位置は、２，４－ジクロロ置換が好ましい。

Ｚ７としては、Ｒ[15]は水素原子を表すのが好ましい。

[0045] 前記式（Ｉ）中、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、ｐ、Ｚ（Ｒ[5]、Ｒ[6]、Ｒ[7]、Ｒ[8]、Ｒ[9]、Ｒ[10]、Ｒ[11]、Ｒ[12]、Ｒ[13]、Ｒ[14]、Ｒ[15]、Ｒ[16]、Ｒ[17]、ｑ、ｒ、Ｒ[d]）、Ｒ[a]、Ｒ[b]、及びＲ[c]の組合せとしては、それぞれについて上記した好ましい基同士を組み合わせたものが好ましく、より好ましいとした基を組み合わせたものがより好ましい。

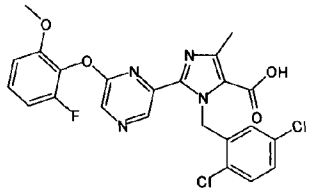
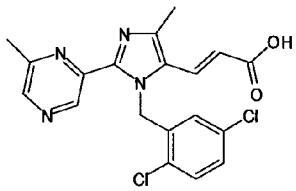
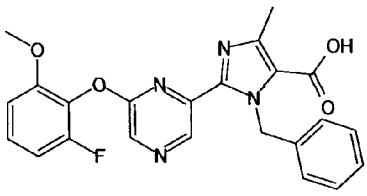
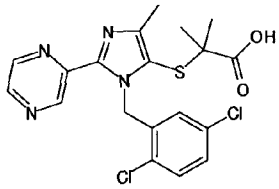
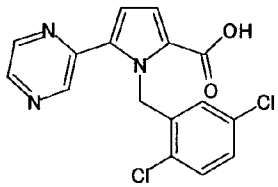
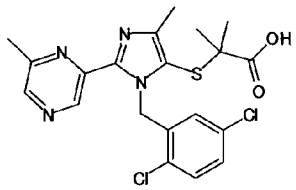
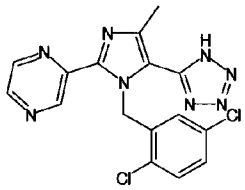
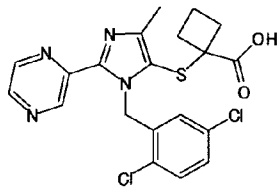
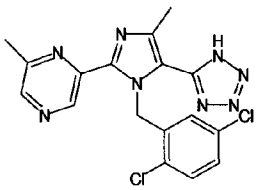
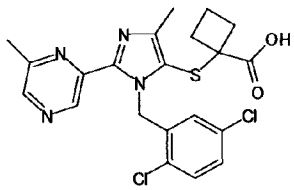
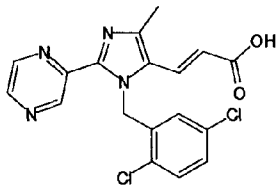
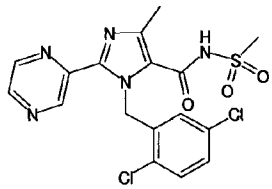
[0046] 本発明の式（Ｉ）で表されるピラジン誘導体の具体例としては以下の化合物を挙げることができる。

[0047] [表1-1]

化合物番号	構造	化合物番号	構造
A1		A7	
A2		A8	
A3		A9	
A4		A10	
A5		A11	
A6		A12	

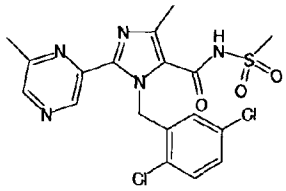
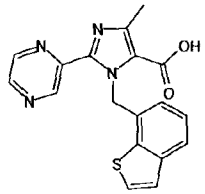
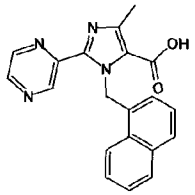
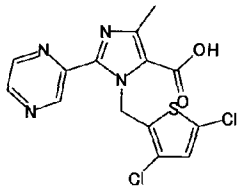
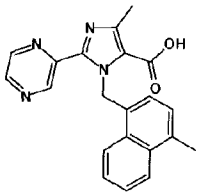
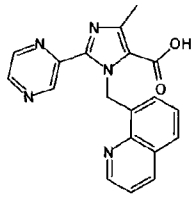
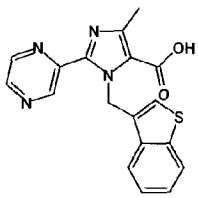
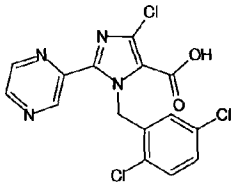
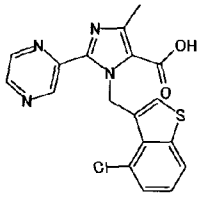
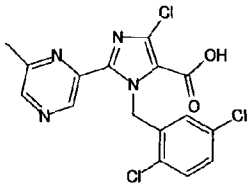
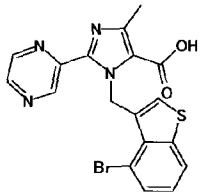
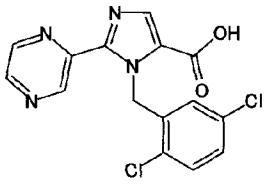
[0048]

[表1-2]

化合物番号	構造	化合物番号	構造
A13		A19	
A14		A20	
A15		A21	
A16		A22	
A17		A23	
A18		A24	

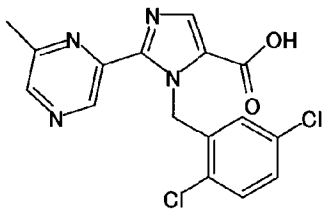
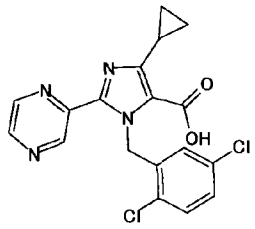
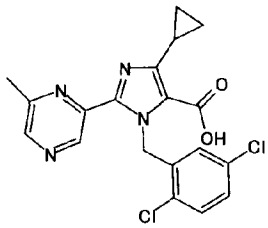
[0049]

[表1-3]

化合物番号	構造	化合物番号	構造
A25		A31	
A26		A32	
A27		A33	
A28		A34	
A29		A35	
A30		A36	

[0050]

[表1-4]

化合物番号	構造
A37	
A38	
A39	

[0051] このうち、好ましい化合物は、下記表に示される化合物である。

[0052]

[表2]

化合物番号	化合物名
Ａ１	１－（２，５－ジクロロベンジル）－４－メチル－２－（ピラジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸
Ａ２	１－（２，５－ジクロロベンジル）－４－メチル－２－（６－メチルピラジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸
Ａ３	１－（２，５－ジクロロベンジル）－２－（６－エチルピラジン－２－イル）－４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸
Ａ４	１－（２，５－ジクロロベンジル）－４－メチル－２－（６－フェニルピラジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸
Ａ５	１－（２，５－ジクロロベンジル）－２－（６－メトキシピラジン－２－イル）－４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸
Ａ６	１－（２，５－ジクロロベンジル）－４－メチル－２－（６－フェノキシピラジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸
Ａ７	１－（２，５－ジクロロベンジル）－２－（６－エトキシピラジン－２－イル）－４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸
Ａ８	２－（６－シアノピラジン－２－イル）－１－（２，５－ジクロロベンジル）－４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸
Ａ９	１－（２，５－ジクロロベンジル）－２－（６－イソプロピルピラジン－２－イル）－４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸
Ａ１０	２－（６－シクロプロピルピラジン－２－イル）－１－（２，５－ジクロロベンジル）－４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸
Ａ１１	１－（（２，５－ジクロロチオフェン－３－イル）メチル）－４－メチル－２－（ピラジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸
Ａ１２	１－（（２，５－ジクロロチオフェン－３－イル）メチル）－４－メチル－２－（６－メチルピラジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸
Ａ１４	１－ベンジル－２－（６－（２－フルオロ－６－メトキシフェノキシ）ピラジン－２－イル）－４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸
Ａ１５	１－（２，５－ジクロロベンジル）－２－（ピラジン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－５－カルボン酸

[0053] 本発明は、式（Ｉ）で表されるピラジン誘導体の医薬上許容される塩にも関する。かかる塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、炭酸等の無機酸との塩；ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸等の有機酸との塩；リジン、アルギニン、オルニチン、グルタミン酸、アスパラギン酸等のアミノ酸との塩；ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属との塩；カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩；アル

ミニウム、亜鉛、鉄等の金属との塩；メチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチレンジアミン、ピペリジン、ピペラジン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、Ｎ－メチルグルカミン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン等の有機塩基との塩；アンモニウム塩等が挙げられる。

[0054] 式（Ｉ）で表されるピラジン誘導体の医薬上許容される前記各種の塩は、当技術分野の通常の知識に基づいて適宜製造することができる。

本発明の化合物には、式（Ｉ）で表されるピラジン誘導体の立体異性体、ラセミ体、及び可能なすべての光学活性体も含まれる。また、発明の化合物は、各置換基の組み合わせによって互変異性体を生じる場合があり、このような互変異性体も本発明の化合物に含まれる。

[0055] 本発明は、式（Ｉ）で表されるピラジン誘導体、またはその医薬上許容される塩の溶媒和物にも関する。そのような溶媒としては、水、メタノール、エタノール、１－プロパノール、２－プロパノール、ブタノール、ｔｅｒｔ－ブタノール、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、クロロホルム、酢酸エチル、ジエチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ベンゼン、トルエン、ＤＭＦ、及びＤＭＳＯ等を挙げることができる。特に、水、メタノール、エタノール、１－プロパノール、２－プロパノール、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、及び酢酸エチルを好ましいものとして挙げることができる。

[0056] ＜一般合成例＞

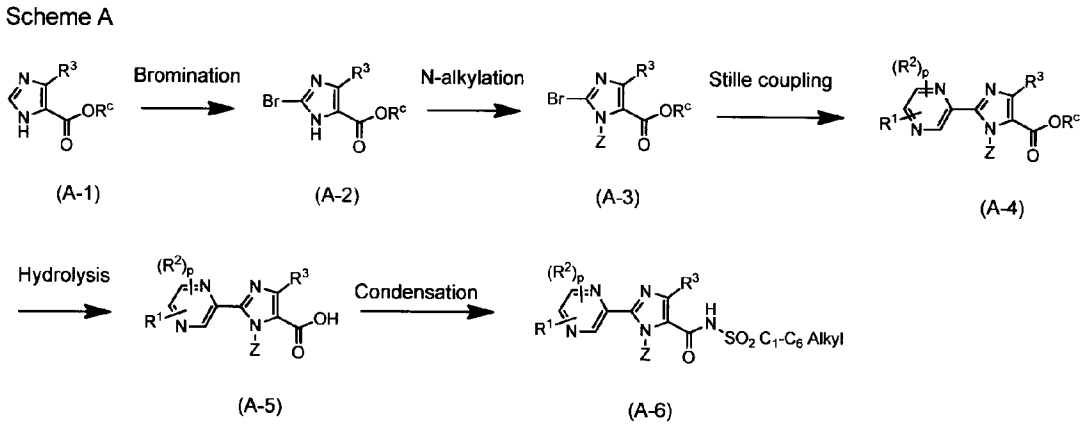
上記式（Ｉ）で表されるピラジン誘導体の合成はいかなる方法で行ってもよいが、例えば、以下のスキームＡ～Ｄに示すように合成することができる。

[0057] １）スキームＡ

X^1が窒素原子、R^4が－ＣＯＯＲ^c、－ＣＯＮＨＳＯ$_2$－（C_1～C_6アルキル）の場合、下記スキームＡで示したように合成することができる。すなわち

、市販のイミダゾール誘導体（Ａ－１）をブロモ化して化合物（Ａ－２）を得た後に、塩基・ハライド化合物を用いた反応、もしくはアルコールを用いた光延反応でＮ－アルキル化して化合物（Ａ－３）を得る。化合物（Ａ－３）とスズ誘導体を用いたＳｔｉｌｌｅカップリング反応により、化合物（Ａ－４）を得る。必要に応じてエステル基を加水分解することで、化合物（Ａ－５）を得ることができる。さらに必要に応じてアルキルスルホンアミドとの縮合反応を行うことで、アシルスルホンアミド体（Ａ－６）を得ることもできる。

[0058] [化9]



[0059] スキームＡにおける化合物（Ａ－１）から（Ａ－２）への臭素化の好ましい試薬としては、臭素、及びＮ－ブロモスクシンイミド（ＮＢＳ）を挙げることができる。また本反応における溶媒は特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、及び１，２－ジエトキシエタン等のエーテル類、アセトニトリル、ジクロロメタン、及び四塩化炭素等のハロゲン溶媒、ならびにこれらの混合溶媒等が挙げられる。本反応は０℃から１００℃で反応するが、室温から５０℃で行うのが好ましい。

[0060] 化合物（Ａ－２）から（Ａ－３）へのＮ－アルキル化は、塩基及びハライド化合物を用いた反応、またはアルコールを用いた光延反応で化合物（Ａ－

３）を取得することができる。塩基及びハライド化合物を用いた場合の塩基としては、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、及び水素化ナトリウムを挙げることができるが、このうち好ましい塩基として炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、及びジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。またハライド化合物としては、塩化物、臭化物、及びヨウ化物が挙げられるが、塩化物、及び臭化物が好ましいハライド化合物として挙げられる。塩基及びハライド化合物存在下での反応温度は、室温から１５０℃が好ましいが、より好ましくは５０℃から１２０℃で反応させるのが良い。また本反応における溶媒は特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、及び１，２－ジエトキシエタン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、及びＮ－メチルピロリドン等のアミド類、トルエン、キシレン、ならびにこれらの混合溶媒等が挙げられる。また、化合物（Ａ－２）から化合物（Ａ－３）へのアルキル化は、アルコールとの光延反応でも進行する。光延反応の条件としては、不活性な溶媒中、ホスフィン化合物、縮合剤、アルコール、及び化合物（Ａ－２）を反応させることで、化合物（Ａ－３）が得られる。ホスフィンとしては、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、及びトリシクロヘキシルホスフィン等が挙げられるが、好ましくはトリフェニルホスフィンを挙げることができる。また縮合剤としては、アゾジカルボン酸ジエチル（ＤＥＡＤ）、及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル（ＤＩＡＤ）を好ましい縮合剤として挙げることができる。本光延反応の反応温度は、０℃から１００℃のいずれでもよいが、好ましい反応温度としては、室温から８０℃を挙げることができる。また光延反応の溶媒は特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、及び１，２－ジエトキシエタン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、及びＮ－メチルピロリドン等のアミド類、ジクロロメタン等のハロゲン溶媒、トルエン、キシレン、ならびにこれらの混合溶媒等が挙げられる。

[0061] 化合物（Ａ－３）から化合物（Ａ－４）へのＳｔｉｌｌｅカップリング反応は、化合物（Ａ－３）、スズ誘導体、パラジウム触媒、及び塩基を、反応に不活性な溶媒中で加熱させることで進行する。本反応は、不活性ガス雰囲気下で行うのが好ましい。スズ誘導体としては、トリアルキルスズ誘導体を好ましい例として挙げることができる。またパラジウム触媒としては、［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ））、及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$）等を用いることが好ましい。また塩基としては、炭酸カリウム、及び炭酸セシウムを好ましい塩基として挙げることができる。また本反応における溶媒は特に限定しないが、例えばテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、及び１，２－ジエトキシエタン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、及びＮ－メチルピロリドン等のアミド類、トルエン、キシレン、ならびにこれらの混合溶媒を用いるのが良い。本反応は５０℃から１５０℃で反応すれば進行するが、８０℃から１２０℃で行うのが好ましい。

[0062] 化合物（Ａ－４）から化合物（Ａ－５）への加水分解反応は、反応に不活性な溶媒と水の混合溶媒中、化合物（Ａ－４）に等量、あるいは小過剰の塩基を反応させることで進行する。通常１～２４時間反応させることによって行われる。好ましい塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、及び水酸化リチウムを挙げることができる。また溶媒は特に限定しないが、例えばテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、メタノール、及びエタノール等のアルコール類等の有機溶媒と水の混合溶媒中で反応させるのが好ましい。

[0063] 化合物（Ａ－５）から化合物（Ａ－６）への縮合反応は、不活性な溶媒中、塩基及び縮合剤存在下、化合物（Ａ－５）とアルキルスルホンアミドを反応させることで進行する。溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、及び１，２－ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、及び四塩化炭素等のハロゲン溶媒、アセトニトリル、ならびにこれらの混合溶媒等が挙げられる。好ま

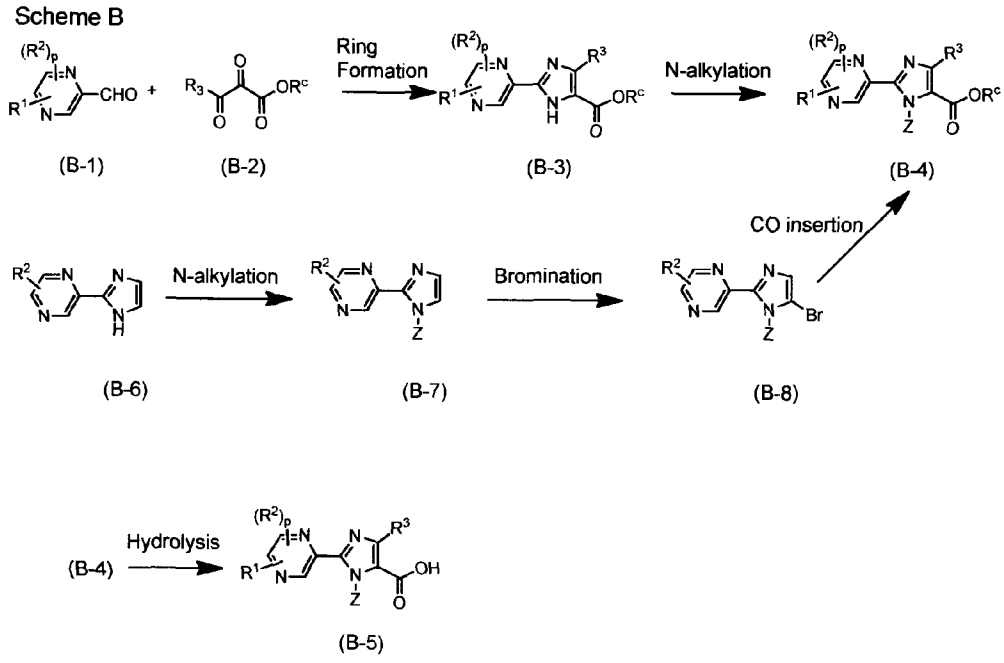
しい溶媒としてはテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、ジメチルホルムアミド、及びジクロロメタンを挙げることができる。塩基としては炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、及び水素化ナトリウム等を挙げることができるが、好ましい塩基はトリエチルアミン、又はジイソプロピルエチルアミンである。縮合剤については、ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、ジフェニルリン酸アジド（ＤＰＰＡ）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（ＥＤＣＩまたはＷＳＣ）、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム　ヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）、及びＯ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム　テトラフルオロボレート（ＴＡＴＵ）等が挙げられるが、好ましくはＷＳＣである。反応温度は、０℃から１００℃のいずれでもよいが、好ましい反応温度としては、室温から５０℃である。

[0064]　２）スキームＢ

Ｘ[1]が窒素原子、Ｒ[4]がＣＯＯＲ[C]、－ＣＯＮＨＳＯ$_2$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）の場合、下記スキームＢのように合成することができる。すなわち、化合物（Ｂ－１）と化合物（Ｂ－２）を用いたイミダゾール環形成反応により化合物（Ｂ－３）を得た後、塩基・ハライド化合物を用いた反応、またはアルコールを用いた光延反応でＮ－アルキル化を行い、化合物（Ｂ－４）を得る。必要に応じて、スキームＡと同様にエステル基を加水分解することで、化合物（Ｂ－５）を得ることができる。また、Ｒ[3]が水素原子の場合、別ルートとして容易に合成可能な化合物（Ｂ－６）のＮ－アルキル化反応により化合物（Ｂ－７）を得た後に、ブロモ化反応により化合物（Ｂ－８）とし、さらにパラジウムを用いたアルコール中でのＣＯ挿入反応により化合物（Ｂ－４）を得ることもできる。

[0065]

[化10]



[0066] ここで、化合物（Ｂ－１）と化合物（Ｂ－２）を用いたイミダゾール環形成反応においては、例えば、酢酸中、２等量以上、好ましくは１０等量以上の酢酸アンモニウム存在下、化合物（Ｂ－１）と化合物（Ｂ－２）を加熱することで進行する。本反応の反応温度は、室温から１５０℃が好ましいが、より好ましくは５０℃から１２０℃で反応させるのが良い。化合物（Ｂ－３）のＮ－アルキル化反応、化合物（Ｂ－４）の加水分解反応は、スキームＡに記載の条件で行うのが好ましい。

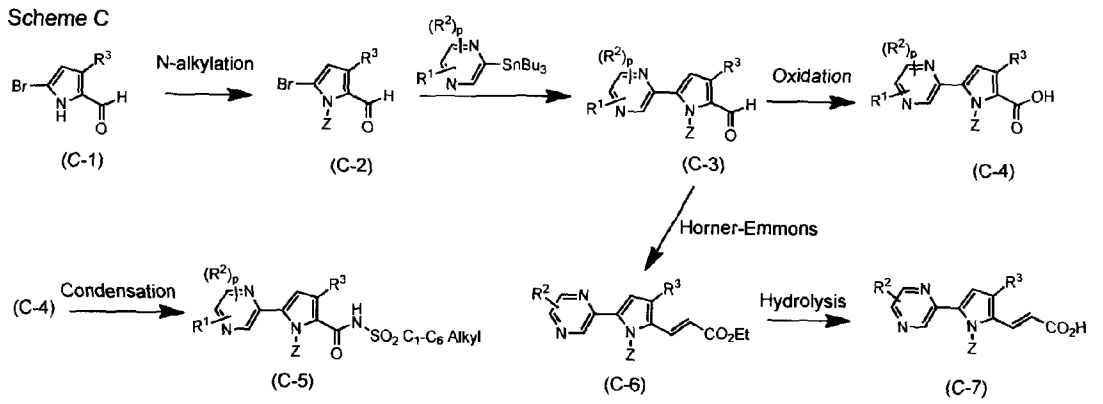
[0067] 化合物（Ｂ－６）から化合物（Ｂ－７）へのＮ－アルキル化反応と化合物（Ｂ－７）から化合物（Ｂ－８）へのブロモ化は、スキームＡに記載の条件で行うのが好ましい。化合物（Ｂ－８）から化合物（Ｂ－４）へのＣＯ挿入反応は、アルコール溶媒中、パラジウム触媒、塩基及び化合物（Ｂ－８）を用いてＣＯ雰囲気下で加熱することで進行する。アルコール溶媒については、メタノール、又はエタノールが好ましい。パラジウム触媒については［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（$PdCl_2$（ｄｐｐｆ））、又はテトラキス（トリフェニルホスフィ

ン）パラジウム（Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$）等が好ましい。塩基はトリエチルアミン、又はジイソプロピルエチルアミンが好ましい。本反応の反応温度は、室温から１５０℃が好ましく、より好ましくは５０℃から９０℃である。

[0068] ３）スキームＣ

Ｘ^{1}が炭素原子、Ｒ^{3}が水素原子、またはＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、Ｒ^{4}がＣＯＯＲ^C、またはアクリル酸の場合、下記スキームＣのように合成できる。すなわち、カルボン酸の場合、公知のピロール誘導体（Ｃ－１）のＮ－アルキル化により化合物（Ｃ－２）を得た後、２－（トリブチルスタニル）ピラジン誘導体とのＳｔｉｌｌｅカップリング反応により化合物（Ｃ－３）を得る。続く酸化反応により、目的とする化合物（Ｃ－４）を得ることができる。必要に応じてアルキルスルホンアミドとの縮合反応を行うことで、アシルスルホンアミド体（Ｃ－５）を得ることができる。また、アクリル酸については、化合物（Ｃ－３）に対してホーナー・エモンズ反応を行い、化合物（Ｃ－６）とした後、加水分解することで化合物（Ｃ－７）を得ることができる。

[0069] [化11]



[0070] スキームＣにおける化合物（Ｃ－１）から化合物（Ｃ－２）へのＮ－アルキル化反応、続く化合物（Ｃ－２）のＳｔｉｌｌｅカップリング反応については、スキームＡで記載した条件で行うのが好ましい。また、化合物（Ｃ－３）の酸化反応は、ピニック酸化反応が広く知られており、２－メチル－２－ブテン存在下、亜塩素酸ナトリウムとリン酸二水素ナトリウムを用いる条

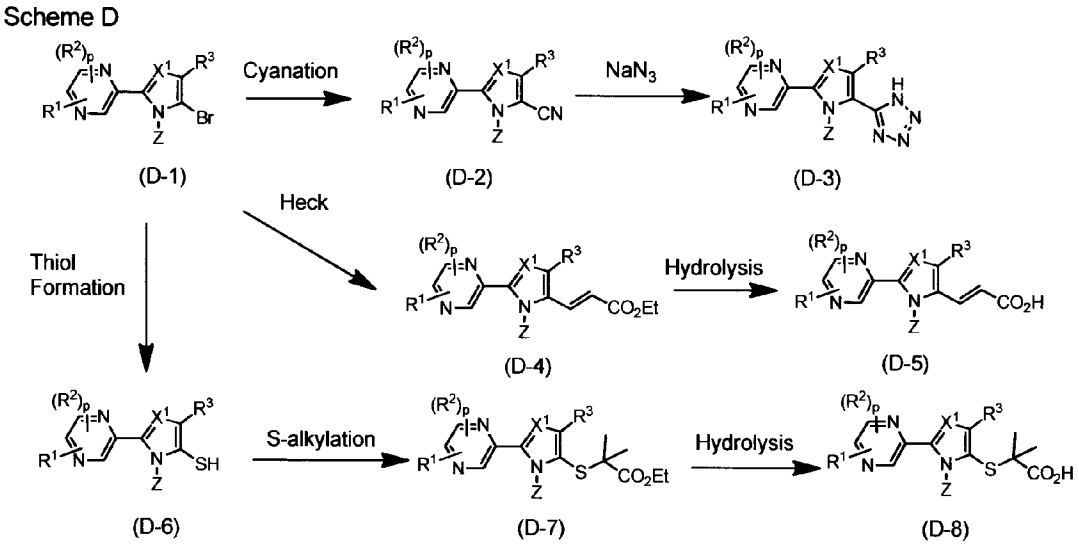
件が好ましい。反応溶媒としては、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、ｔｅｒｔ－ブタノール及びプロパノールなどのアルコール類と水との混合溶媒を用いることが好ましい。また、反応温度としては室温から５０℃が好ましい。化合物（Ｃ－３）から化合物（Ｃ－６）へのホーナー・エモンズ反応は、ＴＨＦ中、水素化ナトリウムもしくはｎＢｕＬｉ等の塩基存在下、化合物（Ｃ－３）とジエチルホスホノ酢酸エチルを反応させることで進行する。反応温度としては０℃から室温が好ましい。続く加水分解は、スキームＡで記載した条件で行うのが好ましい。

[0071] ４）スキームＤ

X^1が窒素原子、R^4がテトラゾリル基、アクリル酸またはチオメチルプロパン酸の場合、下記スキームＤのように行うことができる。すなわち、テトラゾール体については、上記スキームＢに記載の化合物（Ｂ－８）と同様の方法により得られる化合物（Ｄ－１）に対してパラジウムを用いてシアノ基を導入し、化合物（Ｄ－２）とし、続いてシアノ基をアジ化ナトリウムを用いてテトラゾリル基へと変換することにより化合物（Ｄ－３）を得ることができる。アクリル酸の場合には、化合物（Ｄ－１）に対してＨｅｃｋ反応を行い、化合物（Ｄ－４）とした後、加水分解反応により化合物（Ｄ－５）を得ることができる。チオメチルプロパン酸の場合には、パラジウムを用いてＳＨ基を導入し、化合物（Ｄ－６）とした後、Ｓ－アルキル化を行い、化合物（Ｄ－７）とし、最後に加水分解により化合物（Ｄ－８）を得ることができる。

[0072]

[化12]



[0073] 化合物（Ｄ－１）から化合物（Ｄ－２）へのシアノ化反応は、ＤＭＦ中、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（$PdCl_2$（ｄｐｐｆ））、又はテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（Ｐｄ（PPh_3）$_4$）等のパラジウム触媒とＺｎ（ＣＮ）$_2$と加熱させる条件が好ましい。本反応は５０℃から１５０℃で反応するが、好ましくは８０℃から１００℃である。化合物（Ｄ－２）から化合物（Ｄ－３）への変換はＤＭＦ中、トリエチルアミン塩酸塩とアジ化ナトリウムを用いて反応させる条件が好ましい。本反応は１００℃から１７０℃で反応するが、好ましくは１２０℃から１５０℃である。

[0074] 化合物（Ｄ－１）から化合物（Ｄ－４）へのＨｅｃｋ反応は、アセトニトリル、又はＤＭＦやＤＭＡ等のアミド系の溶媒中、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（$PdCl_2$（ｄｐｐｆ））、又はテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（Ｐｄ（PPh_3）$_4$）等のパラジウム触媒、炭酸カリウム、酢酸カリウム、トリエチルアミン、又はジイソプロピルエチルアミン等の塩基、化合物（Ｄ－１）とアクリル酸エステルを用いて、加熱条件下で進行する。本反応は室温か

ら１５０℃で進行するが、好ましくは８０℃から１４０℃である。加水分解については、スキームＡで記載した条件で行うのが好ましい。

[0075] 化合物（Ｄ－１）から化合物（Ｄ－６）へのＳＨ基の導入については、Ｏｒｇ．Ｌｅｔｔ．２００４，６，４５８７－４５９０．もしくはＯｒｇ．Ｌｅｔｔ．２００７，９，３６８７－３６８９．の文献を参考に、窒素雰囲気下、化合物（Ｄ－１）、２－エチルヘキシル　３－メルカプトプロピオネート、Pd_2（ｄｂａ）$_3$、Ｘａｎｔｐｈｏｓ、及びジイソプロピルエチルアミンを１，４－ジオキサン中で加熱することによりアルキルチオ基を導入した後に、塩基性条件下でベータ脱離反応を行うことで化合物（Ｄ－６）が得られる。ベータ脱離反応については、室温下、ＤＭＦ中で小過剰量のＫＯｔＢｕを用いる条件が好ましい。化合物（Ｄ－６）から化合物（Ｄ－７）へのＳ－アルキル化については、スキームＡのＮ－アルキル化と同様の条件で行うのが好ましく、より好ましくは塩基及びハライド化合物を用いた条件である。加水分解については、スキームＡで記載した条件で行うのが好ましい。

[0076] 本発明の、式（Ｉ）で表されるピラジン誘導体、及びその医薬上許容される塩、ならびにそれらの溶媒和物は、ＵＲＡＴ１阻害剤として使用することができる。また、ＵＲＡＴ１阻害剤として臨床で応用可能な、痛風、高尿酸血症、高血圧症、間質性腎炎等の腎疾患、糖尿病、動脈硬化症、及びレッシュ・ナイハン症候群からなる群から選ばれる少なくとも１つの疾患のための予防剤又は治療剤として使用することができる。

[0077] 本発明のピラジン誘導体もしくはそれらの医薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する痛風、高尿酸血症等の治療剤または予防剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。製剤用の担体や賦形剤としては、固体または液体いずれでもよく、例えば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが挙げられる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注

等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

[0078] 本発明において、「予防」とは、未だ罹患または発症をしていない個体において、罹患または発症を未然に防ぐことであり、「治療」とは既に罹患または発症した個体において、疾患や症状を治癒、抑制または改善させることをいう。

[0079] 本発明のＵＲＡＴ１阻害剤、治療剤、又は予防剤における有効成分の有効量は、投与経路、患者の年齢、性別、疾患の程度によって異なるが、通常０．１～１００ｍｇ／日程度であり、投与回数は通常１～３回／日の投与を１～７回／週であり、このような条件を満足するように製剤を調製するのが好ましい。しかし、投与量は種々の条件により変動するため、上記投与量よりも少ない量で十分な場合もあり、また上記の範囲を超える投与量が必要な場合もある。

実施例

[0080] 以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれによって限定されるものではない。また、本発明における略号は以下の通りである。

ＤＭＦ＝Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド

ＴＨＦ＝テトラヒドロフラン

ＮＢＳ＝Ｎ－ブロモスクシンイミド

ＮＣＳ＝Ｎ－クロロスクシンイミド

ＤＥＡＤ＝アゾジカルボン酸ジエチル

ＤＩＡＤ＝アゾジカルボン酸ジイソプロピル

$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）＝［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）

$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）・CH_2Cl_2＝［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン錯体

ＢＳＡ＝Ｎ，Ｏ－ビス（トリメチルシリル）アセトアミド

ＡＩＢＮ＝２，２’－アゾビス（イソブチロニトリル）

[0081] 単離された新規化合物の構造は、^{1}Ｈ－ＮＭＲ及び／または電子スプレイ源を備えた単一四重極装置（ｓｉｎｇｌｅ　ｑｕａｄｒｕｐｏｌｅ　ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔａｔｉｏｎ）を用いる質量分析、その他適切な分析法により確認した。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、ＣＤＣｌ$_{3}$、又はＣＤ$_{3}$ＯＤ）を測定したものについては、その化学シフト（δ：ｐｐｍ）及びカップリング定数（Ｊ：Ｈｚ）を示す。質量分析の結果については、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、すなわち化合物分子質量（Ｍ）にプロトン（Ｈ$^{+}$）が付加した値として観測された測定値を示す。また、［Ｍ－Ｈ］$^{-}$は、化合物分子量（Ｍ）からプロトン（Ｈ$^{+}$）が乖離した値として観測された測定値を示す。なお、以下の略号はそれぞれ次のものを表す。

ｓ＝ｓｉｎｇｌｅｔ、ｄ＝ｄｏｕｂｌｅｔ、ｔ＝ｔｒｉｐｌｅｔ、ｑ＝ｑｕａｒｔｅｔ、ｂｒｓ＝ｂｒｏａｄ　ｓｉｎｇｌｅｔ、ｍ＝ｍｕｌｔｉｐｌｅｔ。

[0082] 以下の実施例の方法に従って合成された化合物について、さらに高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）分析、及び電子スプレーイオン源を備えた飛行時間型質量分析計（ＴＯＦ－ＭＳ：Ｔｉｍｅ　Ｏｆ　Ｆｌｉｇｈｔ－Ｍａｓｓ　Ｓｐｅｃｔｒｏｓｃｏｐｙ）を用いる質量分析法によっても分析を行った。

[0083] 下記分析条件でのＨＰＬＣ分析における化合物の保持時間（単位：分）を、ＨＰＬＣ保持時間として示す。

ＨＰＬＣ測定条件

測定装置：Ｈｅｗｌｅｔｔ－Ｐａｃｋａｒｄ　１１００ＨＰＬＣ

カラム：Ｉｍｔａｋｔ　Ｃａｄｅｎｚａ　ＣＤ－ＣＩ８　１００ｍｍ×４．６ｍｍ　３μｍ

ＵＶ：ＰＤＡ検出（２５４ｎｍ）

カラム温度：４０度

グラジエント条件：

溶媒：Ａ：H_2O／アセトニトリル＝９５／５

０．０５％ＴＦＡ（トリフルオロ酢酸）

Ｂ：H_2O／アセトニトリル＝５／９５

０．０５％ＴＦＡ（トリフルオロ酢酸）

流速：１．０ｍＬ／分

勾配：０～１分、溶媒Ｂ：２％　溶媒Ａ：９８％

１～１４分、溶媒Ｂ：２％→１００％　溶媒Ａ：９８％→０％

１４～１７分、溶媒Ｂ：１００％　溶媒Ａ：０％

１７～１９分、溶媒Ｂ：１００％→２％　溶媒Ａ：０％→９８％

[0084] また、質量分析の結果については、以下に示す装置及び分析条件により観測された［Ｍ＋Ｈ］$^+$の値（Ｏｂｓ．Ｍａｓｓ：すなわち化合物の分子質量（Ｍ）にプロトン（H^+）が付加した実測値）、［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値（Ｐｒｅｄ．Ｍａｓｓ）と共に、実測された［Ｍ＋Ｈ］$^+$の値から算出された組成式（Ｆｏｒｍｕｌａ）も示す。また、場合により、［Ｍ－Ｈ］$^-$の値（Ｏｂｓ．Ｍａｓｓ：すなわち化合物の分子質量（Ｍ）からプロトン（H^+）が乖離した実測値）、［Ｍ－Ｈ］$^-$の計算値（Ｐｒｅｄ．Ｍａｓｓ）と共に、実測された［Ｍ－Ｈ］$^-$の値から算出された組成式（Ｆｏｒｍｕｌａ）を示す。

[0085] ＴＯＦ－ＭＳ測定条件

質量分析装置：島津製作所　ＬＣＭＳ－ＩＴ－ＴＯＦ

ＬＣ：Ｐｒｏｍｉｎｅｎｃｅ

カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｈｙｄｒｏ－ＲＰ　４．０ｍｍ×２０ｍｍ　２．５μｍ

ＵＶ：ＰＤＡ検出（２５４ｎｍ）

流量：０．６ｍＬ／分

カラム温度：４０度

検出電圧：１．６３ｋＶ（［Ｍ＋Ｈ］$^+$検出の場合）、－１．６３ｋＶ（［Ｍ－Ｈ］$^-$検出の場合）

グラジェント条件：

溶媒：Ａ：H_2O／アセトニトリル＝９５／５

０．１％HCO_2H

Ｂ：H_2O／アセトニトリル＝５／９５

０．１％HCO_2H

流速：０．５ｍＬ／分

勾配：０～０．２分、溶媒Ｂ：２％　溶媒Ａ：９８％

０．２～２．５分、溶媒Ｂ：２％→１００％　溶媒Ａ：９８％→０％

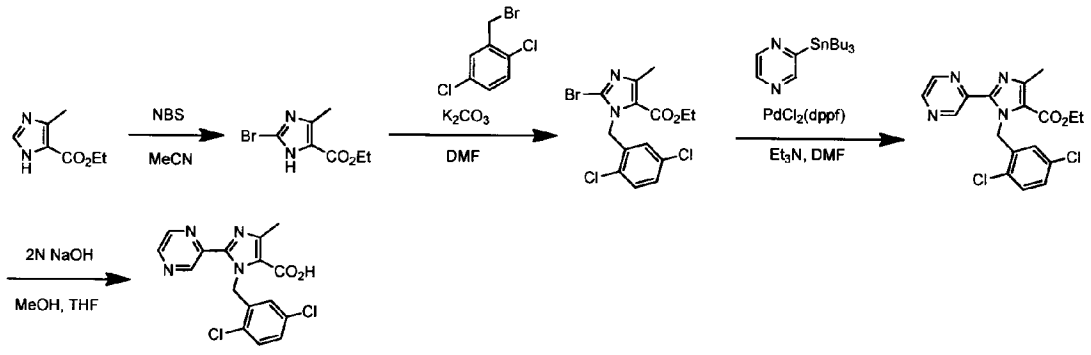
２．５～３．８分、溶媒Ｂ：１００％　溶媒Ａ：０％

３．８～４．０分、溶媒Ｂ：１００％→２％　溶媒Ａ：０％→９８％

４．０～５．０分、溶媒Ｂ：２％　溶媒Ａ：９８％

[0086] ［実施例１］１－（２，５－ジクロロベンジル）－４－メチル－２－（ピラジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸（化合物Ａ１）の製造（スキームＡ）

[0087] [化13]



[0088] （１）エチル　５－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキシレート（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ社製）（７．５ｇ，４８．７ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１２０ｍＬ）に溶解し、そこにＮ－ブロモスクシンイミド（１

０．４ｇ，５８．４ｍｍｏｌ）を加えて室温下３時間撹拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで２度抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル　２－ブロモ－４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキシレート（３．６ｇ）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．３５（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），２．５１（３Ｈ，ｓ），１．３７（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ＝２３３（Ｍ＋Ｈ）$^+$

[0089] （２）エチル　２－ブロモ－４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキシレート（２．７５ｇ，１１．８ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２０ｍＬ）に溶解し、炭酸カリウム（３．２６ｇ，２３．６ｍｍｏｌ）と２，５－ジクロロベンジルブロミド（３．４ｇ，１４．２ｍｍｏｌ）を加えて９０℃で３時間撹拌した。反応後、水（５０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（５０ｍＬ）で２度抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル　２－ブロモ－１－（２，５－ジクロロベンジル）－４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキシレート（１．７２ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．３４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．２０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ），６．４０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），５．６０（２Ｈ，ｓ），４．２５（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），２．５６（３Ｈ，ｓ），１．２７（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ＝３９１（Ｍ＋Ｈ）$^+$

[0090] （３）エチル　２－ブロモ－１－（２，５－ジクロロベンジル）－４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキシレート（８０ｍｇ，０．２０４ｍｍｏｌ）、２－（トリブチルスタニル）ピラジン（和光純薬工業株式会社製）（１５１ｍｇ，０．４０９ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）（４４．８ｍｇ，０．０６１ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１３３ｍｇ，０．４０８ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１ｍＬ）に溶解し、その溶液を窒素雰囲気下

、１００℃で１８時間撹拌した。反応後、水（５０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（５０ｍＬ）で２度抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、カラムクロマトグラフィーで精製し、エチル　１－（２，５－ジクロロベンジル）－４－メチル－２－（ピラジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキシレート（７．６ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：９．４９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ），８．５０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），８．４１－８．３９（１Ｈ，ｍ），７．３１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．１３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ），６．４６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），６．２３（２Ｈ，ｓ），４．２８（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），２．６５（３Ｈ，ｓ），１．３０（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ＝３９１（Ｍ＋Ｈ）$^+$

[0091] （４）エチル　１－（２，５－ジクロロベンジル）－４－メチル－２－（ピラジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキシレート（７．６ｍｇ）をＴＨＦ（１ｍＬ）とメタノール（１ｍＬ）の混合溶媒に溶かし、その溶液に２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．２ｍＬ，０．４ｍｍｏｌ）を加えて、５０℃で３時間、加熱撹拌した。室温まで冷却後、２Ｍ塩酸（０．２ｍＬ，０．４ｍｍｏｌ）を加え、減圧濃縮した。濃縮後に得られた残渣を常法により精製することで、１－（２，５－ジクロロベンジル）－４－メチル－２－（ピラジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸（化合物Ａ１，３．９９ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１３．１９（１Ｈ，ｓ），９．３２（１Ｈ，ｓ），８．６１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），８．５４－８．５１（１Ｈ，ｍ），７．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．３３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．２Ｈｚ），６．４２（１Ｈ，ｓ），６．１２（２Ｈ，ｓ），２．５２（３Ｈ，ｓ）．

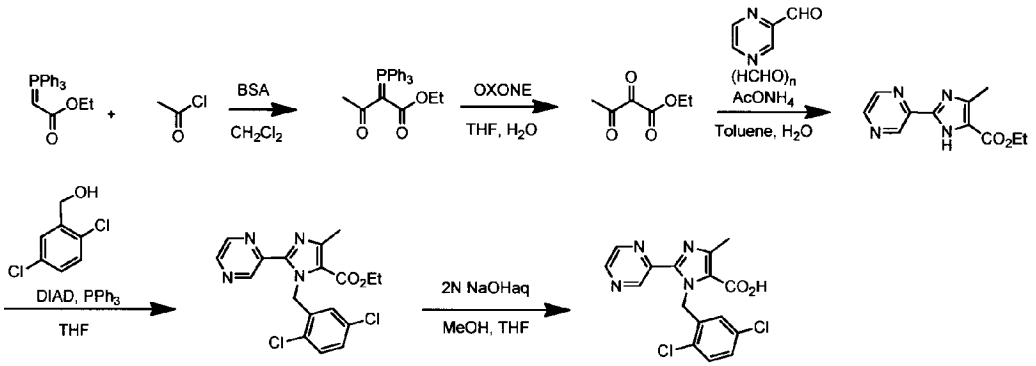
ＨＰＬＣ保持時間＝１０．０２ｍｉｎ

Ｐｒｅｄ　Ｍａｓｓ＝３６３．０４１０（M^+＋Ｈ，$C_{16}H_{12}Cl_2N_4O_2$）

ｏｂｓ　Ｍａｓｓ＝３６３．０３９９（M^+＋Ｈ）

[0092] ［実施例２］１－（２，５－ジクロロベンジル）－４－メチル－２－（ピラジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸（化合物Ａ１）の製造（スキームＢ）

[0093] [化14]



[0094] （１）エチル　２－（トリフェニルホスホラニリデン）アセテート（和光純薬工業株式会社製）（１１．１ｇ，３１．９ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１００ｍＬ）に溶解させ、氷冷下、アセチルクロリド（和光純薬工業株式会社製）（２．５ｍＬ，３５．０ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｏ－ビス（トリメチルシリル）アセトアミド（ＢＳＡ）（９．７４ｍＬ，４０．０ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応後、水（１００ｍＬ）を加え、水相をジクロロメタンで２度抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、エチル　３－オキソ－２－（トリフェニルホスホラニリデン）ブタノエート（６．６３ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：７．６８－７．６３（６Ｈ，ｍ），７．５３－７．４１（９Ｈ，ｍ），３．７３（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），２．４６（３Ｈ，ｓ），０．６６（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）．

ＥＳＩ／ＭＳ　ｍ／ｚ＝３９１（Ｍ＋Ｈ）$^+$

[0095] （２）エチル　３－オキソ－２－（トリフェニルホスホラニリデン）ブタノ

エート（６．６３ｇ，１７．０ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（７０ｍＬ）と水（５０ｍＬ）で溶解させ、氷冷下、ペルオキシ一硫酸カリウム（ＯＸＯＮＥ）（１２．５ｇ，２０．３ｍｍｏｌ）を加え、室温で１６時間撹拌した。反応後、テトラヒドロフランを減圧留去し、水相を酢酸エチル（１００ｍＬ）で３度抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することでエチル　２，３－ジオキソブタノエート（１．２９ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．３３（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），２．３０（３Ｈ，ｓ），１．３２（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）．

[0096] （３）エチル　２，３－ジオキソブタノエート（２．９ｇ，２０．０ｍｍｏｌ）、ピラジンアルデヒド（２．０２ｇ，１８．７ｍｍｏｌ）、酢酸アンモニウム（１４．４ｇ，１８７ｍｍｏｌ）をトルエン（３５ｍＬ）と水（７ｍＬ）で溶解させ、７０℃で３時間加熱撹拌した。反応後、トルエンを濃縮し、水を加えて生じた固体をろ取することで、エチル　４－メチル－２－（ピラジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキシレート（１．６２ｇ）を得た。

ＥＳＩ／ＭＳ　ｍ／ｅ＝２３３（Ｍ＋Ｈ）$^+$

[0097] （４）エチル　４－メチル－２－（ピラジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキシレート（６４７ｍｇ，２．７８ｍｍｏｌ）、２，５－ジクロロベンジルアルコール（７４０ｍｇ，４．１８ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（１．１ｇ，４．１９ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１０ｍＬ）に溶解し、０℃で冷却下、ＤＥＡＤ（４０％ｓｏｌｕｔｉｏｎ，１．５ｍＬ，４．１８ｍｍｏｌ）を滴下した後、５０℃で１時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで、エチル　１－（２，５－ジクロロベンジル）－４－メチル－２－（ピラジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキシレート（１．０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：９．４９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ），８．５０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），８．４１－８．３９（１Ｈ，ｍ），

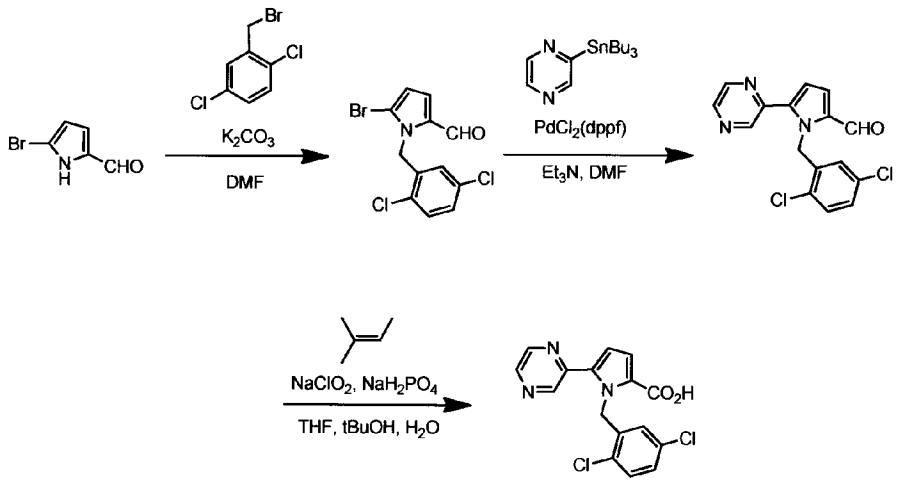
７．３１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．１３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ），６．４６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），６．２３（２Ｈ，ｓ），４．２８（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），２．６５（３Ｈ，ｓ），１．３０（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ＝３９１（Ｍ＋Ｈ）$^+$

最後に、実施例１に記載の条件を用いて加水分解することでＡ１は同様に合成することができる。

[0098] ［実施例３］１－（２，５－ジクロロベンジル）－２－（ピラジン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－５－カルボン酸（化合物Ａ１５）の製造（スキームＣ）

[0099] [化15]



[0100] （１）文献記載（例えば、カナディアン・ジャーナル・ケミストリー、１９９５年、７３巻、６７５－６８４頁）の２－ブロモ－１Ｈ－ピロール－５－カルバルデヒド（１ｇ，５．７５ｍｍｏｌ）、２，５－ジクロロベンジルブロミド（１．８ｇ，７．４７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、炭酸カリウム（１．５９ｇ，１１．４９ｍｍｏｌ）を加え、９０℃で３時間、加熱撹拌した。冷却後、水を加えて酢酸エチルで２回抽出を行い、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を

シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、２－ブロモ－１－（２，５－ジクロロベンジル）－１Ｈ－ピロール－５－カルバルデヒド（１．８ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：９．４０（１Ｈ，ｓ），７．３２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．１７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ），７．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ），６．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ），６．２２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），５．７４（２Ｈ，ｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ＝３３２（Ｍ＋Ｈ）$^+$

[0101] （２）２－ブロモ－１－（２，５－ジクロロベンジル）－１Ｈ－ピロール－５－カルバルデヒド（１５０ｍｇ，０．４５ｍｍｏｌ）、２－（トリブチルスタニル）ピラジン（和光純薬工業株式会社製）（２４９ｍｇ，０．６７６ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（２９４ｍｇ，０．９０ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）（８２ｍｇ，０．１１３ｍｍｏｌ）にジオキサン（１ｍＬ）を加え、窒素雰囲気下、１００℃で５時間加熱撹拌した。冷却後、水を加えて酢酸エチルで２回抽出した後、飽和食塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、１－（２，５－ジクロロベンジル）－２－（ピラジン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－５－カルバルデヒド（６４ｍｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ＝３３２（Ｍ＋Ｈ）$^+$

[0102] （３）１－（２，５－ジクロロベンジル）－２－（ピラジン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－５－カルバルデヒド（６４ｍｇ，０．１９３ｍｍｏｌ）と２－メチル－２－ブテン（９５ｍｇ，１．３５ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１ｍＬ）、ｔｅｒｔ－ブタノール（１ｍＬ）の混合溶媒に溶かし、ここに亜塩素酸ナトリウム（１４８ｍｇ，１．６４ｍｍｏｌ）、リン酸二水素ナトリウム・二水和物（１９５ｍｇ，１．２５ｍｍｏｌ）の混合物の水溶液（２ｍＬ）を滴下し、室温で４時間撹拌した。反応後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで２回抽出し、有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥後に減圧濃縮した。得ら

れた残渣をＨＰＬＣにより精製し、１－（２，５－ジクロロベンジル）－２－（ピラジン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－５－カルボン酸（３８ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１２．７０（１Ｈ，ｓ），９．０８（１Ｈ，ｓ），８．４７（２Ｈ，ｓ），７．４７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．２８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．２Ｈｚ），７．１６－７．０８（２Ｈ，ｍ），６．１９－６．１３（３Ｈ，ｍ）．

ＨＰＬＣ保持時間＝１１．２８ｍｉｎ

Ｐｒｅｄ．Ｍａｓｓ＝３４８．０３０１（M^+＋Ｈ，$C_{16}H_{11}Cl_2N_3O_2$）

ｏｂｓ．Ｍａｓｓ＝３４８．０２９９（M^+＋Ｈ）

[0103] ［実施例４～１６］

上記の実施例１から実施例３のいずれかの実施例、及び一般合成法に記載したスキームＡ～Ｄの合成法を参考にして、化合物番号Ａ２～Ａ１４を合成した。

[0104]

[表3-1]

化合物番号	HPLC保持時間	Obs. Mass [M+H]+	Pred. Mass [M+H]+	Formula(M)	1H NMR
A2	10.37	377.0565	377.0567	$C_{17}H_{14}Cl_2N_4O_2$	(DMSO-d6) 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]-	$C_{18}H_{16}Cl_2N_4O_2$	(DMSO-d6) 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]-	$C_{22}H_{16}Cl_2N_4O_2$	(DMSO-d6) 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	$C_{17}H_{14}Cl_2N_4O_3$	(DMSO-d6) 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	$C_{22}H_{16}Cl_2N_4O_3$	(DMSO-d6) 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	$C_{18}H_{16}Cl_2N_4O_3$	(DMSO-d6) 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]-	$C_{17}H_{11}Cl_2N_5O_2$	(DMSO-d6) 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	$C_{19}H_{18}Cl_2N_4O_2$	(DMSO-d6) 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	403.0733	403.0723	$C_{19}H_{16}Cl_2N_4O_2$	(DMSO-d6) 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).

[0105]

[表3-2]

化合物番号	HPLC保持時間	Obs. Mass [M+H]+	Pred. Mass [M+H]+	Formula(M)	^{1}H NMR
A11	10.15	368.9968	368.9974	$C_{14}H_{10}Cl_2N_4O_2S$	(DMSO-d6) 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	$C_{15}H_{12}Cl_2N_4O_2S$	
A13	11.86	503.0685	503.0684	$C_{23}H_{17}Cl_2FN_4O_4$	(DMSO-d6) 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	$C_{23}H_{19}FN_4O_4$	(DMSO-d6) 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).

[0106] なお、表中、「［Ｍ－Ｈ］$^-$」と記載されている欄の数値は、上記に示す装置及び分析条件により観測された「Ｍ－Ｈ」$^-$の値を示すものである。

[0107] ［実施例１７］ ヒトＵＲＡＴ１発現細胞を用いた尿酸輸送阻害試験

試験化合物をＤＭＳＯ（シグマ社製）に２０ｍＭの濃度になるように溶解した後、使用時の目的の濃度に調製して用いた。

ヒトＵＲＡＴ１（ｈＵＲＡＴ１）完全長ｃＤＮＡ（Ｏｒｉｇｅｎｅ社製、ＮＣＢＩ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ：ＮＭ＿１４４５８５）を発現ベクターｐＣＭＶ６－Ｋａｎ／Ｎｅｏ（Ｏｒｉｇｅｎｅ社製）にサブクローニングし、リポフェクタミン２０００（インビトロジェン社製）を用いたリポソーム法により、ヒトＵＲＡＴ１遺伝子をヒト胎児腎由来細胞（ＨＥＫ２９３細胞）に導入し、ｇｅｎｅｔｉｃｉｎ耐性によりヒトＵＲＡＴ１遺伝子を発現したＨＥＫ２９３細胞を選別した。^{14}Ｃで標識された尿酸が細胞内に輸送されることを指標に、ヒトＵＲＡＴ１遺伝子が機能を発現していることを確認した。

ヒトＵＲＡＴ１発現ＨＥＫ２９３細胞を、２４穴細胞培養ディッシュに３×１０^{5}個／ｍＬ／ｗｅｌｌになるように播種し、１０％ウシ胎児血清を含む

ダルベッコ改変イーグル培地（Ｄ－ＭＥＭ培地）で３７℃、２日間培養した後、以下の尿酸輸送阻害試験を行った。

[0108] 各ｗｅｌｌから培地を吸引除去した後、細胞をＨａｎｋｓ’Ｂａｌａｎｃｅｄ Ｓａｌｔ Ｓｏｌｕｔｉｏｎ（ＨＢＳＳ）中のＮａＣｌをＮａ－ｇｌｕｃｏｎａｔｅで置換した溶液（以下、ＨＢＳＳ／Ｎａ－ｇｌｕｃｏｎａｔｅ）と置き換え、３７℃で約１０分間プレインキュベーションした。ＨＢＳＳ／Ｎａ－ｇｌｕｃｏｎａｔｅを吸引除去した後、予め３７℃に加温した表４に記載の種々の濃度の実施例化合物と放射性リガンド（^{14}Ｃで標識された尿酸；最終濃度２５μＭ）を含む^{14}Ｃ－尿酸溶液を添加し、３７℃で５分間インキュベーションし取り込み反応を行った。反応後、^{14}Ｃ－尿酸溶液を吸引除去し、氷冷したＨＢＳＳで３回洗浄した。ヒトＵＲＡＴ１発現ＨＥＫ２９３細胞を０．２ｍｏｌ／ＬのＮａＯＨ水溶液で溶解（以下、細胞サンプル）してｗｅｌｌから採取し、細胞サンプルと液体シンチレーションカクテルＵＬＴＩＭＡ ＧＯＬＤ（パーキンエルマー社製）を混和し、液体シンチレーションカウンター（ベックマン・コールター社製）で放射活性を測定した。

ＵＲＡＴ１特異的な尿酸輸送を示す放射活性（実施例化合物無添加（ＤＭＳＯ添加）でのヒトＵＲＡＴ１発現細胞ＨＥＫ２９３細胞における放射活性）を１００％として、実施例化合物各濃度における尿酸輸送率（％ ｏｆ ｃｏｎｔｒｏｌ ｕｐｔａｋｅ）を算出し、尿酸輸送率が５０％に阻害される実施例化合物濃度（IC_{50}）を求めた。その結果を次の表に示す。なお、表中の記号（＊、＊＊、＊＊＊）は以下の阻害活性値を表す。

IC_{50}≦０．２μＭ：＊＊＊

０．２μＭ＜IC_{50}≦２μＭ：＊＊

２μＭ＜IC_{50}≦２０μＭ：＊

[0109]

[表4]

化合物番号	阻害活性	化合物番号	阻害活性
A1	＊＊＊	A9	＊＊＊
A2	＊＊＊	A10	＊＊＊
A3	＊＊＊	A11	＊＊＊
A4	＊＊＊	A12	＊＊＊
A5	＊＊＊	A13	＊＊
A6	＊＊＊	A14	＊＊＊
A7	＊＊＊	A15	＊＊＊
A8	＊＊＊		

[0110] ［実施例１８］フサオマキザル薬効評価試験

フサオマキザルに０．５％メチルセルロース液に懸濁した試験化合物（３ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇ）をディスポーザブルカテーテル及び注射筒を用いて鼻腔から胃内に投与した。投与前、投与後３０分、１時間、２時間、４時間、８時間、１２時間及び２４時間に血液を、投与直後から４時間、投与後４時間から８時間、投与後８時間から１６時間、投与後１６時間から２４時間の間の尿サンプルを採取した。採取した血液と尿サンプル中の尿酸及びクレアチニンの濃度を自動分析装置（日本電子株式会社）により測定した。尿酸はＬタイプワコーＵＡ・Ｆ（和光純薬工業）、クレアチニンはＬタイプワコークレアチニン・Ｆ（和光純薬工業）を用いて測定した。血中及び尿中の尿酸濃度から尿酸クリアランスを、同様にクレアチニン濃度からクレアチニンクリアランスを算出し、尿酸排泄率を下式により求めた。

尿酸排泄率（％）＝（尿酸クリアランス／クレアチニンクリアランス）×１００

[0111] 本試験において、化合物Ａ１１の優れた尿酸排泄促進作用が確認された。

以上の結果から、本発明のピラジン誘導体が優れた尿酸排泄促進作用を有することが示される。

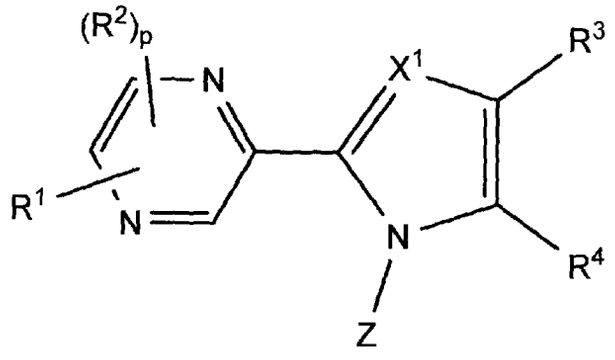
産業上の利用可能性

[0112] 本発明のピラジン誘導体もしくはその医薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物は、医薬品として用いられる。

請求の範囲

[請求項1] 下記式（Ｉ）で表されるピラジン誘導体もしくはその医薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物。

[化1]



(I)

［式中、

Ｘ[1]は、窒素原子、又はＣＨを表し、

Ｒ[1]は、水素原子、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル基、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル基、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、シアノ基、Ｃ$_2$～Ｃ$_7$アルキルカルボニル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルスルホニル基、ニトロ基、アミノ基、ジ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）アミノ基、ホルミル基、水酸基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルチオ基、又は１～３個のＲ[a]で置換されていてもよい｛フェニル基、もしくはフェノキシ基｝を表し、

Ｒ[a]は、ハロゲン原子、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル基、又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ基を表し、

Ｒ[2]は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル基、又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ基を表し、

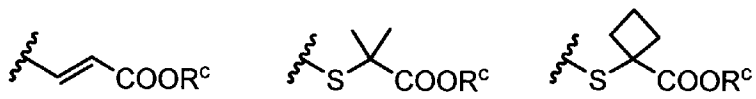
ｐは、０～２のいずれかの整数を表し、

Ｒ[3]は、水素原子、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル基、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル基、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコ

キシ基、C_2～C_7アルキルカルボニル基、C_1～C_6アルキルチオ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、シアノ基、フェニル基、ピリジル基、フェノキシ基、又は$COOR^b$を表し、

R^4は、テトラゾリル基、$-COOR^c$、$-CONHSO_2-(C_1$～C_6アルキル)、又は以下のいずれかで示される基を表し、

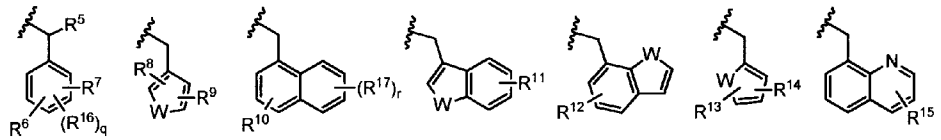
[化2]



R^b及びR^cは、同一又は異なって、水素原子、又はC_1～C_6アルキル基を表し、

Zは、下記式Ｚ１～Ｚ７で示される基のいずれかを表し、

[化3]



R^5は、水素原子、又はC_1～C_6アルキル基を表し、

R^6、及びR^7は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、C_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、ニトロ基、もしくはフェノキシ基を表すか、又はR^6とR^7が一緒になってC_1～C_3アルキレンジオキシ基を形成し、

R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、及びR^{15}は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、C_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、シア

ノ基、又はジ（C_1～C_6アルキル）アミノ基を表し、

R^{16}及びR^{17}は、同一又は異なって、ハロゲン原子を表し、

ｑ及びｒは、独立に、０又は１を表し、

Ｗは、硫黄原子、酸素原子、又はNR^dを表し、

R^dは、水素原子、C_1～C_6アルキル基、又はベンジル基を表す。］

[請求項2] X^1が窒素原子を表す、請求項１に記載のピラジン誘導体もしくはその医薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物。

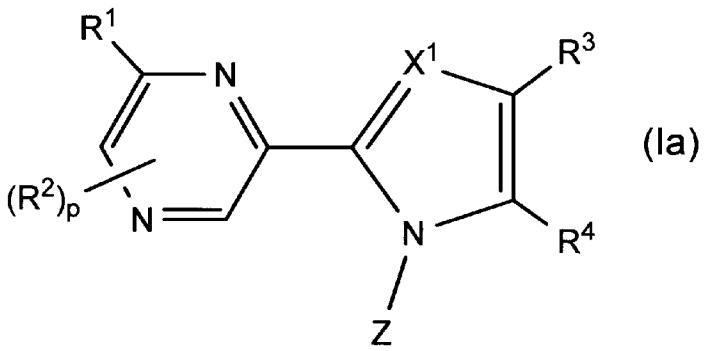
[請求項3] X^1がＣＨを表す、請求項１に記載のピラジン誘導体もしくはその医薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項4] R^1が、水素原子、C_1～C_6アルキル基、C_3～C_6シクロアルキル基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、水酸基、C_1～C_6アルコキシ基、フェニル基、又はフェノキシ基で表される、請求項１～３のいずれかに記載のピラジン誘導体もしくはその医薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項5] R^1が、水素原子、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、イソプロピル基、メトキシ基、エトキシ基、シアノ基、水酸基、フェニル基、又はフェノキシ基で表される、請求項１～３のいずれかに記載のピラジン誘導体もしくはその医薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項6] 下記式（Ｉａ）

[化4]



［式中、X^1、R^1、R^2、R^3、R^4、ｐ、及びＺの定義は、前述と同じである。］

で表される、請求項１～５のいずれかに記載のピラジン誘導体もしくはその医薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項7] R^3が、水素原子、C_1～C_6アルキル基、又はハロゲン原子である、請求項１～６のいずれかに記載のピラジン誘導体もしくはその医薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項8] R^3が、水素原子、メチル基、又は塩素原子である、請求項１～６のいずれかに記載のピラジン誘導体もしくはその医薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物。

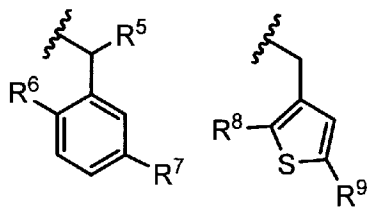
[請求項9] R^4が－ＣＯＯR^cである、請求項１～８のいずれかに記載のピラジン誘導体もしくはその医薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項10] R^4がカルボキシル基である、請求項１～８のいずれかに記載のピラジン誘導体もしくはその医薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項11] Ｚが、Ｚ１又はＺ２を表し、Ｗは硫黄原子を表す、請求項１～１０のいずれかに記載のピラジン誘導体もしくはその医薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項12] Ｚが、下記式Ｚ１ａ又はＺ２ａ

[化5]



Z1a Z2a

［式中、R^5、R^6、R^7、R^8、及びR^9の定義は、前述と同じである

。]

で示される基を表す、請求項１～１０のいずれかに記載のピラジン誘導体もしくはその医薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項13] R^5が、水素原子を表し、R^6、R^7、R^8、及びR^9が、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、又はC_1～C_6アルキル基を表す、請求項１～１２のいずれかに記載のピラジン誘導体もしくはその医薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項14] ｐが０を表す、請求項１～１３のいずれかに記載のピラジン誘導体もしくはその医薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項15] 以下の（１）ないし（１４）の化合物より選択されるピラジン誘導体もしくはその医薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物。

（１）１－（２，５－ジクロロベンジル）－４－メチル－２－（ピラジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸

（２）１－（２，５－ジクロロベンジル）－４－メチル－２－（６－メチルピラジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸

（３）１－（２，５－ジクロロベンジル）－２－（６－エチルピラジン－２－イル）－４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸

（４）１－（２，５－ジクロロベンジル）－４－メチル－２－（６－フェニルピラジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸

（５）１－（２，５－ジクロロベンジル）－２－（６－メトキシピラジン－２－イル）－４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸

（６）１－（２，５－ジクロロベンジル）－４－メチル－２－（６－フェノキシピラジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸

（７）１－（２，５－ジクロロベンジル）－２－（６－エトキシピラジン－２－イル）－４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン

酸

（８）２－（６－シアノピラジン－２－イル）－１－（２，５－ジクロロベンジル）－４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸

（９）１－（２，５－ジクロロベンジル）－２－（６－イソプロピルピラジン－２－イル）－４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸

（１０）２－（６－シクロプロピルピラジン－２－イル）－１－（２，５－ジクロロベンジル）－４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸

（１１）１－（（２，５－ジクロロチオフェン－３－イル）メチル）－４－メチル－２－（ピラジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸

（１２）１－（（２，５－ジクロロチオフェン－３－イル）メチル）－４－メチル－２－（６－メチルピラジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸

（１３）１－ベンジル－２－（６－（２－フルオロ－６－メトキシフェノキシ）ピラジン－２－イル）－４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸

（１４）１－（２，５－ジクロロベンジル）－２－（ピラジン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－５－カルボン酸

[請求項16] 請求項１～１５のいずれかに記載のピラジン誘導体もしくはその医薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物、及び製薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

[請求項17] 請求項１～１５のいずれかに記載のピラジン誘導体もしくはその医薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するＵＲＡＴ１阻害剤。

[請求項18] 請求項１～１５のいずれかに記載のピラジン誘導体もしくはその医薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する

、痛風、高尿酸血症、高血圧症、腎疾患、糖尿病、動脈硬化症、又はレッシュ・ナイハン症候群から選ばれる一つ以上の疾患の治療剤又は予防剤。