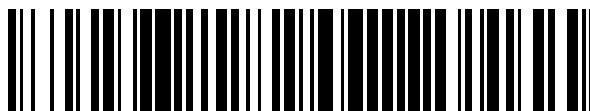


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 817**

51 Int. Cl.:

|                    |                             |           |
|--------------------|-----------------------------|-----------|
| <b>C07D 417/10</b> | (2006.01) <b>A61P 13/04</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 31/427</b> | (2006.01) <b>A61P 13/12</b> | (2006.01) |
| <b>A61P 1/04</b>   | (2006.01) <b>A61P 19/06</b> | (2006.01) |
| <b>A61P 1/12</b>   | (2006.01) <b>A61P 35/00</b> | (2006.01) |
| <b>A61P 3/06</b>   | (2006.01) <b>A61P 43/00</b> | (2006.01) |
| <b>A61P 3/10</b>   | (2006.01)                   |           |
| <b>A61P 9/04</b>   | (2006.01)                   |           |
| <b>A61P 9/10</b>   | (2006.01)                   |           |
| <b>A61P 9/12</b>   | (2006.01)                   |           |
| <b>A61P 11/00</b>  | (2006.01)                   |           |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.01.2014 PCT/JP2014/052154**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.08.2014 WO14119681**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2014 E 14746209 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2019 EP 2952513**

54 Título: **Derivado de azol benceno**

30 Prioridad:

**31.01.2013 JP 2013017167**

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

**26.02.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KAWANA, ASAHI;  
KANAZAWA, CHIKASHI;  
TAKAHASHI, YOSHIMASA y  
SHIRAKURA, TAKASHI**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o  
Bemerkungen) en el folleto original publicado por  
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 744 817 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 azol benceno

**[Campo técnico]**

5 La presente invención se refiere a un nuevo compuesto que tiene una actividad inhibidora de la xantina oxidasa y a intermedios que se pueden usar en un método para la fabricación del mismo.

10 En particular, la presente invención se refiere a un derivado de azol benceno útil como agente terapéutico o agente preventivo para enfermedades asociadas con la xantina oxidasa, tales como la gota, hiperuricemia, síndrome de lisis tumoral, cálculos urinarios, hipertensión, dislipidemia, diabetes, enfermedades cardiovasculares tales como la arterioesclerosis o la insuficiencia cardíaca, enfermedades renales tales como la nefropatía diabética, enfermedades respiratorias, tales como enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedades inflamatorias intestinales o enfermedades autoinmunitarias.

**[Antecedentes de la técnica]**

La xantina oxidasa es una enzima que cataliza la conversión de hipoxantina a xantina y después a ácido úrico en el metabolismo de los ácidos nucleicos.

15 Un inhibidor de la xantina oxidasa inhibe la síntesis de ácido úrico para reducir el nivel de ácido úrico en la sangre con respecto a la acción de la xantina oxidasa. Por lo tanto, un inhibidor de la xantina oxidasa es eficaz como agente terapéutico para la hiperuricemia y para diversas enfermedades provocadas por la hiperuricemia. Además, existe la artritis gotosa y el tofo gotoso, llamados gota, como afecciones clínicas provocadas como resultado de la deposición de cristales de urato después de una hiperuricemia prolongada. Además, la hiperuricemia se considera importante  
20 como un factor de las enfermedades producto del estilo de vida asociadas con obesidad, hipertensión, dislipidemia y diabetes o síndromes metabólicos, y recientemente, se ha aclarado que la hiperuricemia es un factor de riesgo de daño renal, cálculos urinarios y enfermedades cardiovasculares por estudios epidemiológicos (directriz para el Tratamiento de la hiperuricemia y la gota, 2ª edición). Además, se espera que un inhibidor de la xantina oxidasa sea útil para el tratamiento de enfermedades relacionadas con las especies reactivas del oxígeno por su actividad  
25 inhibidora en de la generación de especies reactivas del oxígeno, por ejemplo, un tratamiento de las enfermedades cardiovasculares mediante la mejora de la función endotelial (Circulación. 2006;114:2508-2516).

El alopurinol y el febuxostat se usan clínicamente como un agente terapéutico para la hiperuricemia, pero se ha informado que el alopurinol tiene efectos secundarios tales como el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica, el trastorno hepático y la disfunción renal (Nippon Rinsho, 2003; 61, Supl. 1: 197 - 201).

30 Como compuesto que tiene una actividad inhibidora de la xantina oxidasa, por ejemplo, se informa un derivado de 2-feniltiazol (documentos de patente 1 a 3).

Por otra parte, en los documentos de patente 4 y 5, se informa sobre un derivado de ácido ditiazol carboxílico que tiene un anillo de benceno en el centro. Adicionalmente, en los documentos de patente 6 y 7, se informa sobre un derivado de ácido bifenil tioazol carboxílico.

**35 [Documentos de la técnica anterior]****[Documentos de patente]**

[Documento de patente 1] Publicación Internacional N.º 92/09279

[Documento de patente 2] Patente japonesa abierta a inspección pública N.º 2002-105067

[Documento de Patente 3] Publicación internacional N.º 96/31211

40 [Documento de patente 4] Publicación Internacional N.º 2011/139886

[Documento de patente 5] Publicación Internacional N.º 2011/101867

[Documento de patente 6] Publicación Internacional N.º 2010/018458

[Documento de patente 7] Publicación Internacional N.º 2010/128163

**[Compendio de la invención]****45 [Problemas a resolver por la invención]**

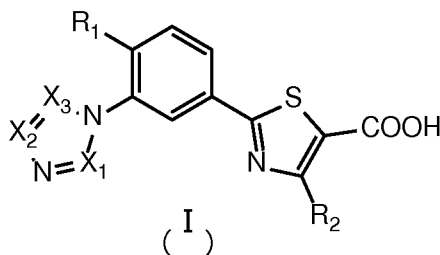
Un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto que tenga una actividad inhibidora de la xantina oxidasa. Adicionalmente, un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto que tenga un excelente efecto reductor del ácido úrico. Además, un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto

útil como agente terapéutico o agente preventivo para enfermedades asociadas con la xantina oxidasa, tales como la gota, hiperuricemia, síndrome de lisis tumoral, cálculos urinarios, hipertensión, dislipidemia, diabetes, enfermedades cardiovasculares tales como la arterioesclerosis o la insuficiencia cardíaca, enfermedades renales tales como la nefropatía diabética, enfermedades respiratorias, tales como enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedades inflamatorias intestinales o enfermedades autoinmunitarias.

#### [Medios para resolver los problemas]

Como resultado de serios estudios sobre compuestos que tienen una actividad inhibidora de la xantina oxidasa, los presentes inventores han descubierto que un compuesto representado por la siguiente fórmula (I):

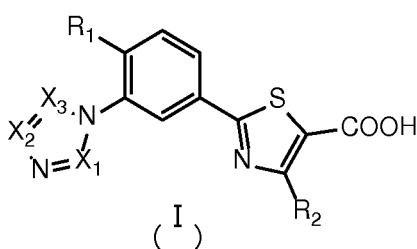
[Fórmula Química 1]



que es una estructura de benceno que tiene 3 sustituyentes y un derivado de azol benceno que tiene un anillo de 2-tiazol en una posición 1 y un anillo de azol que contiene 1,3-nitrógeno en una posición 3 tiene una actividad inhibidora de la xantina oxidasa, adicionalmente, una actividad inhibidora de la xantina oxidasa acompañada de un excelente efecto reductor del ácido úrico, y adicionalmente una actividad inhibidora sostenida de la xantina oxidasa que tiene la capacidad de proporcionar un efecto reductor especialmente excelente del ácido úrico durante un largo período de tiempo, y han completado la presente invención. Además, los presentes inventores han descubierto que el derivado de azol benceno puede servir como un agente terapéutico o preventivo favorable para la gota, hiperuricemia, síndrome de lisis tumoral, cálculos urinarios, hipertensión, dislipidemia, diabetes, enfermedades cardiovasculares tales como la arterioesclerosis o la insuficiencia cardíaca, enfermedades renales tales como la nefropatía diabética, enfermedades respiratorias, tales como enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedades inflamatorias intestinales o enfermedades autoinmunitarias y han completado la presente invención.

La presente invención se refiere a un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula Química 2]



en donde  $R_1$  representa OR,  $NRR'$  que puede formar un anillo o SR, en el que R y R' representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal, cíclico o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o una pluralidad de grupos alcoxi lineales, cíclicos o ramificados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, átomos de halógeno o grupos hidroxilo, un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o una pluralidad de grupos alquilo lineales, cíclicos o ramificados que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, grupos alcoxi lineales, cíclicos o ramificados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono o átomos de halógeno, o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o una pluralidad de grupos alquilo lineales, ramificados o cíclicos que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, grupos alcoxi lineales, cíclicos o ramificados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono o átomos de halógeno.

$R_2$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal, cíclico o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.

$X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  son independientemente  $CR_3$  o un átomo de nitrógeno, o  $X_1$  es  $CR_3$  o un átomo de nitrógeno, y  $X_2$  y  $X_3$  forman juntos un anillo de benceno, en el que  $R_3$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal, cíclico o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.

En donde "un grupo arilo" significa un grupo hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y

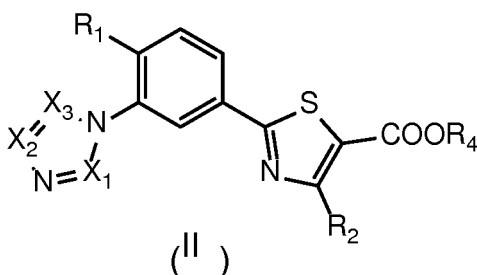
en donde "un grupo heteroarilo" significa un grupo piridilo, grupo pirazilo, grupo pirimidilo, grupo furilo, grupo tienilo, grupo isoxazolilo, grupo isotiazolilo, grupo benzofuranilo, grupo benzotienilo, grupo benzotiazolilo, grupo benzoimidazolilo, grupo benzooxazolilo, grupo piranilo, grupo imidazolilo, grupo oxazolilo, grupo tiazolilo, grupo triazinilo, grupo triazolilo, grupo benzoxazolilo o grupo benzoisoxazolilo.

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un compuesto representado por la fórmula (I) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un transportador farmacéuticamente aceptable.

Además, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula (I) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de prevención de la gota, hiperuricemia, síndrome de lisis tumoral, cálculos urinarios, hipertensión, dislipidemia, diabetes, enfermedades cardiovasculares tales como la arterioesclerosis o la insuficiencia cardíaca, enfermedades renales tales como la nefropatía diabética, enfermedades respiratorias, tales como enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedades inflamatorias intestinales o enfermedades autoinmunitarias.

Además, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la siguiente fórmula (II), que puede usarse como un intermedio para la fabricación de un compuesto representado por la fórmula anterior (I):

[Fórmula Química 3]



en donde R<sub>1</sub> representa OR, NRR' que puede formar un anillo o SR, en el que R y R' representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal, cíclico o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o una pluralidad de grupos alcoxi lineales, cíclicos o ramificados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, átomos de halógeno o grupos hidroxilo, un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o una pluralidad de grupos alquilo lineales, cíclicos o ramificados que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, o grupos alcoxi lineales, ramificados o cíclicos que tienen de 1 a 8 átomos de carbono o un átomo de halógeno, o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o una pluralidad de grupos alquilo lineales, ramificados o cíclicos que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, o grupos alcoxi lineales, ramificados o cíclicos que tienen de 1 a 8 átomos de carbono o un átomo de halógeno.

R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal, cíclico o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> y X<sub>3</sub> son independientemente CR<sub>3</sub> o un átomo de nitrógeno, o X<sub>1</sub> es CR<sub>3</sub> o un átomo de nitrógeno, y X<sub>2</sub> y X<sub>3</sub> forman juntos un anillo de benceno, en el que R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal, cíclico o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.

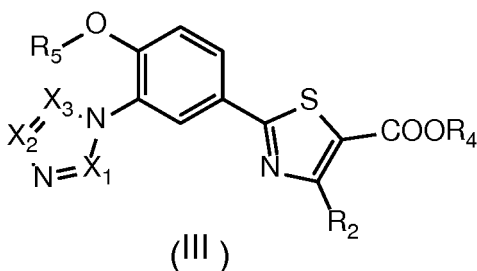
R<sub>4</sub> representa un grupo protector de un grupo carboxilo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo metilo, grupo etilo, grupo isopropilo, grupo heptilo, grupo t-butilo, grupo metoximetilo, grupo metiltiommetilo, grupo metoxietoximetilo, grupo metoxietilo y grupo bencilo.

En donde "un grupo arilo" significa un grupo hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y

en donde "un grupo heteroarilo" significa un grupo piridilo, grupo pirazilo, grupo pirimidilo, grupo furilo, grupo tienilo, grupo isoxazolilo, grupo isotiazolilo, grupo benzofuranilo, grupo benzotienilo, grupo benzotiazolilo, grupo benzoimidazolilo, grupo benzooxazolilo, grupo piranilo, grupo imidazolilo, grupo oxazolilo, grupo tiazolilo, grupo triazinilo, grupo triazolilo, grupo benzoxazolilo o grupo benzoisoxazolilo.

Además, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la siguiente fórmula (III), que puede usarse como un intermedio para la fabricación de un compuesto representado por la fórmula anterior (I):

[Fórmula Química 4]



en donde  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal, cíclico o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.

- 5  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  son independientemente  $CR_3$  o un átomo de nitrógeno, o  $X_1$  es  $CR_3$  o un átomo de nitrógeno, y  $X_2$  y  $X_3$  forman juntos un anillo de benceno, en el que  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal, cíclico o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,

$R_4$  representa un grupo protector de un grupo carboxilo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo metilo, grupo etilo, grupo isopropilo, grupo heptilo, grupo t-butilo, grupo metoximetilo, grupo metiltiommetilo, grupo metoxietoximetilo, grupo metoxietilo y grupo bencilo, y

$R_5$  representa un grupo protector de un grupo hidroxilo fenólico seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo metilo, grupo isopropilo, grupo alilo, grupo t-butilo, grupo metoximetilo,

grupo metiltiommetilo, grupo metoxietoximetilo, grupo 1-etoxietilo, grupo bencilo, grupo 4-metoxibencilo, grupo acetilo, grupo trimetilsililo y un grupo t-butildimetilsililo.

#### 15 [Ventajas de la invención]

La presente invención proporciona un nuevo compuesto que tiene una alta actividad inhibidora de la xantina oxidasa y a compuestos que se pueden usar como intermedios en un método para la fabricación del mismo. Además, un producto de la presente invención es útil como agente terapéutico o agente preventivo para enfermedades asociadas con la xantina oxidasa, tales como la gota, hiperuricemia, síndrome de lisis tumoral, cálculos urinarios, hipertensión, dislipidemia, diabetes, enfermedades cardiovasculares tales como la arterioesclerosis o la insuficiencia cardíaca, enfermedades renales tales como la nefropatía diabética, enfermedades respiratorias, tales como enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedades inflamatorias intestinales o enfermedades autoinmunitarias.

#### [Descripción de realizaciones]

Los términos utilizados individualmente o en combinación en la presente descripción se explicarán a continuación. A menos que se especifique otra cosa, la explicación de cada sustituyente será común a cada posición. Además, si existe alguna variable en un factor constituyente opcional en un elemento constituyente arbitrario, la definición es independiente en cada uno de los elementos constituyente. Adicionalmente, se permite una combinación de sustituyentes y variables siempre que tal combinación de como resultado un compuesto químicamente estable.

Generalmente, "xantina oxidasa" se usa en un sentido amplio, enzimas que catalizan reacciones oxidativas de la hipoxantina a la xantina y después al ácido úrico, y en sentido estricto, xantina oxidoreductasa de tipo oxidasa, que es una de las enzimas que catalizan las reacciones, sin embargo, en la presente invención, "xantina oxidasa" significa colectivamente enzimas que catalizan reacciones oxidativas de hipoxantina a xantina y después al ácido úrico, a menos que se indique otra cosa. La xantina oxidoreductasa que cataliza tales reacciones es de dos tipos, es decir, tipo oxidasa y tipo deshidrogenasa. Ambos tipos están incluidos en la "xantina oxidasa" de la presente invención. En "actividad inhibidora de la xantina oxidasa", "inhibidor de la xantina oxidasa" y similares, "xantina oxidasa" tiene los mismos significados que se han definido anteriormente, a menos que se indique otra cosa.

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

En la presente invención, la expresión "un grupo alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático monovalente saturado lineal, cíclico o ramificado. Los ejemplos de "un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono" incluyen un grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo n-butilo, grupo n-pentilo, grupo n-hexilo, grupo isopropilo, grupo isobutilo, grupo s-butilo, grupo t-butilo, grupo isopentilo, grupo 2-metilbutilo, grupo neopentilo, grupo 1-etilpropilo, grupo 4-metilpentilo, grupo 3-metilpentilo, grupo 2-metilpentilo, grupo 1-metilpentilo, grupo 3,3-dimetilbutilo, grupo 2,2-dimetilbutilo, grupo 1,1-dimetilbutilo, grupo 1,2-dimetilbutilo, grupo 1,3-dimetilbutilo, grupo 2,3-dimetilbutilo, grupo 1-etilbutilo, grupo 2-etilbutilo, grupo t-pentilo, grupo isohexilo, grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo cicloheptilo, grupo ciclopropilmetilo, grupo ciclobutilmetilo, grupo ciclopentilmetilo, grupo

ciclohexilmetilo, grupo cicloheptilmetilo. Los ejemplos de "un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono" incluyen un grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo y grupo isopropilo.

En la presente invención, la expresión "un grupo alcoxi que tiene" significa un grupo oxi hidrocarburo alifático monovalente saturado lineal, cíclico o ramificado. Los ejemplos de "un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono" incluyen un grupo metoxi, grupo etoxi, grupo n-propoxi, grupo n-butoxi, grupo n-pentiloxi, grupo n-hexoxi, grupo isopropoxi, grupo isobutoxi, grupo s-butoxi, grupo t-butoxi, grupo isopentiloxi, grupo 2-metilbutoxi, grupo neopentiloxi, grupo ciclopropoxi, grupo ciclobutoxi, grupo ciclopentiloxi, grupo ciclohexiloxi, grupo cicloheptiloxi, grupo ciclopropilmetoxi, grupo ciclobutilmetoxi, grupo ciclopentilmetoxi, grupo ciclohexilmetoxi.

En la presente invención, la expresión "un grupo arilo" significa un grupo hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo arilo incluyen un grupo fenilo, grupo naftilo, grupo indenilo, grupo tetrahidronaftilo, grupo indanilo, grupo azuleno.

En la presente invención, la expresión "un grupo heteroarilo" significa un grupo piridilo, grupo pirazilo, grupo pirimidilo, grupo furilo, grupo tienilo, grupo isoxazolilo, grupo isotiazolilo, grupo benzofuranilo, grupo benzotienilo, grupo benzotiazolilo, grupo benzoimidazolilo, grupo benzooxazolilo, grupo piranilo, grupo imidazolilo, grupo oxazolilo, grupo tiazolilo, grupo triazinilo, grupo triazolilo, grupo benzoxazolilo o grupo benzoisoxazolilo.

En la presente invención, la expresión "un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 8 átomos de carbono" significa un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos de sustituyente del grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono incluyen grupos alcoxi que tienen 1 a 8 átomos de carbono, átomos de halógeno y grupos hidroxilo. Cuando el número de los sustituyentes es plural, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

En la presente invención, la expresión "un grupo arilo opcionalmente sustituido" significa un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos de sustituyente del grupo arilo incluyen grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, grupo alcoxi que tienen de 1 a 8 átomos de carbono y átomos de halógeno. Cuando el número de los sustituyentes es plural, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

En la presente invención, la expresión "un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos de sustituyentes del grupo heteroarilo incluyen grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, grupo alcoxi que tienen de 1 a 8 átomos de carbono y átomos de halógeno. Cuando el número de los sustituyentes es plural, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

En la presente invención, la expresión "un grupo protector de un grupo carboxilo" es, por ejemplo, un grupo protector general de un grupo carboxilo, que se describe en PROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS, TERCERA EDICIÓN, H John Wiley & Sons, Inc. y los ejemplos del grupo protector incluyen un grupo metilo, grupo etilo, grupo isopropilo, grupo heptilo, grupo t-butilo, grupo metoximetilo, grupo metiltiommetilo, grupo metoxietoximetilo, grupo metoxietilo, grupo bencilo.

En la presente invención, la expresión "un grupo protector de un grupo hidroxilo fenólico" es, por ejemplo, un grupo protector general de un grupo hidroxilo fenólico, que se describe en PROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS, TERCERA EDICIÓN, H John Wiley & Sons, Inc. y los ejemplos del grupo protector incluyen un grupo metilo, grupo isopropilo, grupo alilo, grupo t-butilo, grupo metoximetilo, grupo metiltiommetilo, grupo metoxietoximetilo, grupo 1-etoxietilo, grupo bencilo, grupo 4-metoxibencilo, grupo acetilo, grupo trimetilsililo, grupo t-butilodimetilsililo.

En la fórmula anterior (I),  $R_1$  representa OR,  $NRR'$  que puede formar un anillo o SR. Aquí, R y  $R'$  representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o una pluralidad de grupos alcoxi que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, átomos de halógeno o grupos hidroxilo, un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o una pluralidad de grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, grupos alcoxi que tienen de 1 a 8 átomos de carbono o átomos de halógeno, o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o una pluralidad de grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, grupos alcoxi que tienen de 1 a 8 átomos de carbono o un átomo de halógeno.  $R_1$  es preferiblemente OR. Cuando  $R_1$  es OR o SR, R es preferiblemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o una pluralidad de grupos alcoxi que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, átomos de halógeno o grupos hidroxilo, o un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o una pluralidad de grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, grupos alcoxi que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, átomos de halógeno. Más preferiblemente, R es un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o una pluralidad de grupos alcoxi que tienen de 1 a 8 átomos de carbono o grupos hidroxilo. Preferiblemente en particular, R es un grupo isopropilo, un grupo isobutilo o un grupo neopentilo. En  $NRR'$ , en el que  $R_1$  puede formar un anillo, la expresión " $NRR'$  forma un anillo" significa que R y  $R'$  están enlazados para formar un anillo que contiene nitrógeno saturado. En el caso de  $NRR'$  en el que  $R_1$  puede formar un anillo, preferiblemente R y  $R'$  son independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, y más preferiblemente R y  $R'$  son independientemente un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo isopropilo, o R y  $R'$  más preferiblemente están

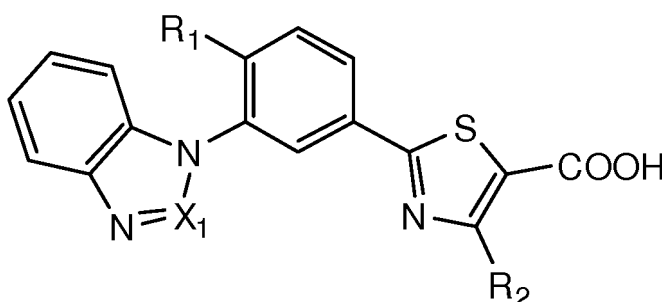
enlazados para formar juntos un grupo pirrolidin-1-ilo, un grupo piperidin-1-ilo o un grupo morfolin-1-ilo.

- En la fórmula anterior (I),  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de la expresión "un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono" son los mismos que la definición descrita anteriormente.  $R_2$  es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y los ejemplos específicos del grupo alquilo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo y un grupo isopropilo, más preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y particular y preferiblemente un grupo metilo.

En la fórmula anterior (I),  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  son independientemente un  $CR_3$  o un átomo de nitrógeno, o  $X_1$  es  $CR_3$  o un átomo de nitrógeno y  $X_2$  y  $X_3$  forman juntos un anillo de benceno.

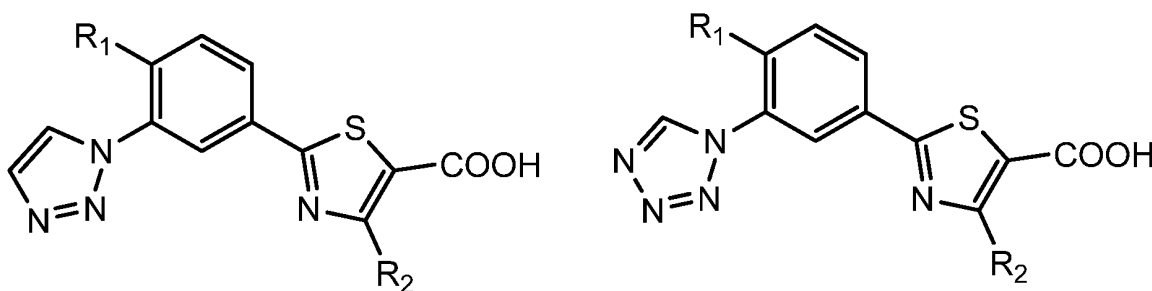
- $R_3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Si  $X_1$  es  $CR_3$  o un átomo de nitrógeno y  $X_2$  y  $X_3$  forman juntos un anillo de benceno, el compuesto puede representarse mediante la siguiente fórmula estructural:

[Fórmula Química 5]



- $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  son preferiblemente independientemente  $CR_3$  o un átomo de nitrógeno. Una combinación más preferida es que  $X_1$  sea un átomo de nitrógeno,  $X_2$  sea  $CR_3$  o un átomo de nitrógeno y  $X_3$  sea  $CR_3$ . En cualquiera de las combinaciones,  $R_3$  es preferiblemente un átomo de hidrógeno. Si  $X_1$  es un átomo de nitrógeno,  $X_2$  es CH o un átomo de nitrógeno y  $X_3$  es CH, el compuesto puede representarse mediante la siguiente fórmula estructural:

[Fórmula Química 6]



En la fórmula anterior (I), en cualquiera de los casos donde  $R_1$  es OR,  $NRR'$  que puede formar un anillo o SR, una combinación preferible de  $R$ ,  $R'$ ,  $R_2$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  es que los grupos preferibles descritos anteriormente se combinen individualmente, en los que  $R_3$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. En la combinación preferible de  $R$ ,  $R'$ ,  $R_2$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$ ,  $R_3$  es más preferiblemente un átomo de hidrógeno.

- Una combinación más preferible de  $R$ ,  $R'$ ,  $R_2$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  es en la que se combinan los grupos más preferibles, en los que  $R_3$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. En la combinación más preferible de  $R$ ,  $R'$ ,  $R_2$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$ ,  $R_3$  es más preferiblemente un átomo de hidrógeno.

Una combinación más preferible adicional de  $R$ ,  $R'$ ,  $R_2$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  es que  $R$  sea un grupo isopropilo, un grupo isobutilo o un grupo neopentilo,  $R_2$  es un grupo metilo,  $X_1$  es un átomo de nitrógeno,  $X_2$  es  $CR_3$  o un átomo de nitrógeno y  $X_3$  es  $CR_3$ , en el que  $R_3$  es un átomo de hidrógeno.

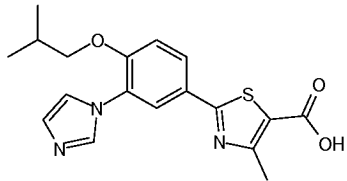
En cualquiera de las combinaciones de una combinación más preferible y una combinación adicionalmente más preferible de  $R$ ,  $R'$ ,  $R_2$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$ ,  $R_1$  es preferiblemente OR.

Los ejemplos específicos de la combinación preferible de  $R_1$ ,  $R$ ,  $R'$ ,  $R_2$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  en la fórmula (I) de la presente invención incluyen las siguientes combinaciones 1) a 9):

- 5 1) R<sub>1</sub> es OR; R es un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o una pluralidad de grupos alcoxi que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, átomos de halógeno o grupos hidroxilo, o un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o una pluralidad de grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, grupo alcoxi que tienen de 1 a 8 átomos de carbono o átomos de halógeno; R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono; X<sub>1</sub> es un átomo de nitrógeno; X<sub>2</sub> es CR<sub>3</sub> o un átomo de nitrógeno; X<sub>3</sub> es CR<sub>3</sub>; y R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno;
- 10 2) R<sub>1</sub> es OR; R es un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o una pluralidad de grupos alcoxi que tienen de 1 a 8 átomos de carbono o grupos hidroxilo; R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono; X<sub>1</sub> es un átomo de nitrógeno; X<sub>2</sub> es CR<sub>3</sub> o un átomo de nitrógeno; X<sub>3</sub> es CR<sub>3</sub>; y R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno;
- 3) R<sub>1</sub> es OR; R es un grupo isopropilo, un grupo isobutilo o un grupo neopentilo; R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; X<sub>1</sub> es un átomo de nitrógeno; X<sub>2</sub> es CR<sub>3</sub> o un átomo de nitrógeno; X<sub>3</sub> es CR<sub>3</sub>; y R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno;
- 15 4) R<sub>1</sub> es SR; R es un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o una pluralidad de grupos alcoxi que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, átomos de halógeno o grupos hidroxilo, o un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o una pluralidad de grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, grupo alcoxi que tienen de 1 a 8 átomos de carbono o átomos de halógeno; R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono; X<sub>1</sub> es un átomo de nitrógeno; X<sub>2</sub> es CR<sub>3</sub> o un átomo de nitrógeno; X<sub>3</sub> es CR<sub>3</sub>; y R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno;
- 20 5) R<sub>1</sub> es SR; R es un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o una pluralidad de grupos alcoxi que tienen de 1 a 8 átomos de carbono o grupos hidroxilo; R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono; X<sub>1</sub> es un átomo de nitrógeno; X<sub>2</sub> es CR<sub>3</sub> o un átomo de nitrógeno; X<sub>3</sub> es CR<sub>3</sub>; y R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno;
- 25 6) R<sub>1</sub> es SR; R es un grupo isopropilo, un grupo isobutilo o un grupo neopentilo; R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; X<sub>1</sub> es un átomo de nitrógeno; X<sub>2</sub> es CR<sub>3</sub> o un átomo de nitrógeno; X<sub>3</sub> es CR<sub>3</sub>; y R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno;
- 30 7) R<sub>1</sub> es NRR' que puede formar un anillo; R y R' son independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o una pluralidad de grupos alcoxi que tienen de 1 a 8 átomos de carbono o grupos hidroxilo; R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono; X<sub>1</sub> es un átomo de nitrógeno; X<sub>2</sub> es CR<sub>3</sub> o un átomo de nitrógeno; X<sub>3</sub> es CR<sub>3</sub>; y R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno;
- 8) R<sub>1</sub> es NRR' que puede formar un anillo; R y R' son independientemente un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo isopropilo o R y R' están enlazados para formar juntos un grupo pirrolidin-1-ilo, un grupo piperidin-1-ilo o un grupo morfolin-1-ilo; R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono; X<sub>1</sub> es un átomo de nitrógeno; X<sub>2</sub> es CR<sub>3</sub> o un átomo de nitrógeno; X<sub>3</sub> es CR<sub>3</sub>; y R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno;
- 35 9) R<sub>1</sub> es NRR' que puede formar un anillo; R y R' son independientemente un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo isopropilo o R y R' están enlazados para formar juntos un grupo pirrolidin-1-ilo, un grupo piperidin-1-ilo o un grupo morfolin-1-ilo; R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; X<sub>1</sub> es un átomo de nitrógeno; X<sub>2</sub> es un CR<sub>3</sub> o un átomo de nitrógeno; X<sub>3</sub> es CR<sub>3</sub>; y R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno.
- 40 Un compuesto de la presente invención es un compuesto que muestra una excelente actividad inhibidora de xantina oxidasa. Además, un compuesto de la presente invención tiene un excelente efecto de disminución de ácido úrico. Además, un compuesto de la presente invención tiene un efecto sostenido de disminución de ácido úrico durante un largo periodo de tiempo.

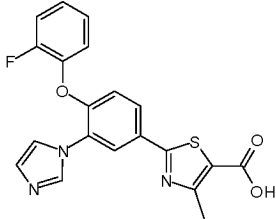
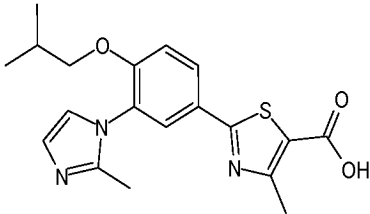
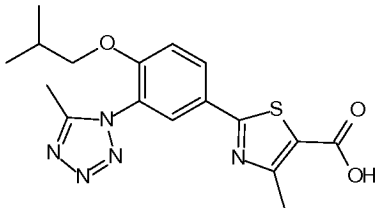
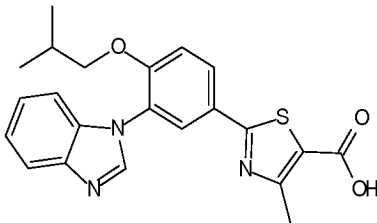
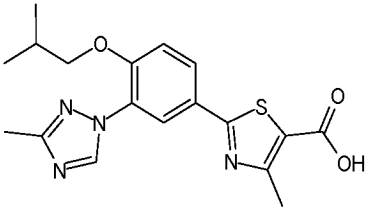
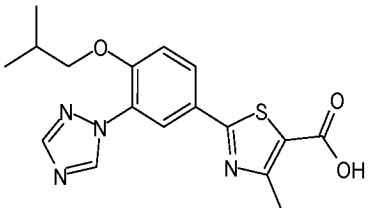
Los ejemplos de un compuesto preferido incluyen los siguientes compuestos.

[Fórmula Química 7]

| Compuesto N.º | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                  |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 1             |  | ácido 2-[3-(1H-imidazol-1-il)-4-(2-metilpropoxi)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico |

| Compuesto<br>N.º | Estructura | Nombre                                                                                       |
|------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2                |            | ácido 2-[4-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(1 H-imidazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico |
| 3                |            | ácido 2-[4-(ciclobutilmetoxi)-3-(1 H-imidazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico   |
| 4                |            | ácido 2-[4-(ciclopentilmetoxi)-3-(1 H-imidazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico  |
| 5                |            | ácido 2-[4-(ciclopentiloxi)-3-(1H-imidazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico      |
| 6                |            | ácido 2-[4-(ciclohexiloxi)-3-(1H-imidazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico       |
| 7                |            | ácido 2-[ 3-(1 H-imidazol-1-il)-4-fenoxifenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico              |

[Fórmula Química 8]

| Compuesto N.º | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                                  |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8             |    | ácido 2-[4-(2-fluorofenoxy)-3-(1 H-imidazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico                |
| 9             |    | ácido 4-metil-2-[3-(2-metil-1 H-imidazol-1-il)-4-(2-metilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico        |
| 10            |   | ácido 4-metil-2-[3-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)-4-(2-metilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico |
| 11            |  | ácido 2-[3-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)-4-(2-metilpropoxi)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico          |
| 12            |  | ácido 4-metil-2-[3-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(2-metilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico    |
| 13            |  | ácido 4-metil-2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico            |

| Compuesto N.º | Estructura | Nombre                                                                                               |
|---------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14            |            | ácido 4-metil-2-[3-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(2-metilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico |

[Fórmula Química 9]

| Compuesto N.º | Estructura | Nombre                                                                                           |
|---------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15            |            | ácido 4-metil-2-[4-fenoxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il) fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico              |
| 16            |            | ácido 4-metil-2-[4-(propan-2-iloxi)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico     |
| 17            |            | ácido 4-metil-2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico     |
| 18            |            | ácido 2-[4-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico |
| 19            |            | ácido 2-[4-(ciclobutilmetoxi)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico   |

| Compuesto N.º | Estructura | Nombre                                                                               |
|---------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 20            |            | ácido 2-[4-(propan-2-iloxy)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico |
| 21            |            | ácido 2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico |

[Fórmula Química 10]

| Compuesto N.º | Estructura | Nombre                                                                                          |
|---------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 22            |            | ácido 4-metil-2-[4-fenoxi-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il) fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico             |
| 23            |            | ácido 2-[4-(2-fluorofenoxi)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico    |
| 24            |            | ácido 4-metil-2-[4-(propan-2-iloxy)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico |
| 25            |            | ácido 4-metil-2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico |

| Compuesto<br>N.º | Estructura | Nombre                                                                                              |
|------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 26               |            | ácido 2-[4-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico |
| 27               |            | ácido 2-[4-(ciclobutilmetoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico   |
| 28               |            | ácido 2-[4-(ciclopentiloxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico     |

## [Fórmula Química 11]

| Compuesto<br>N.º | Estructura | Nombre                                                                                                    |
|------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 29               |            | ácido 2-[4-(3-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico |
| 30               |            | ácido 2-[4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico |
| 31               |            | ácido 2-[4-(propan-2-iloxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico                   |

| Compuesto<br>N.º | Estructura | Nombre                                                                                          |
|------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 32               |            | ácido 2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico         |
| 33               |            | ácido 4-metil-2-[4-fenoxi-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico           |
| 34               |            | ácido 2-[4-(2-fluorofenoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico |
| 35               |            | ácido 2-[4-(2-metoxifenoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico |

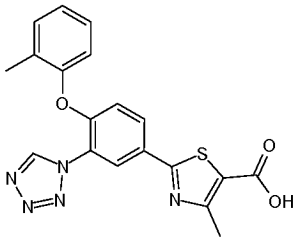
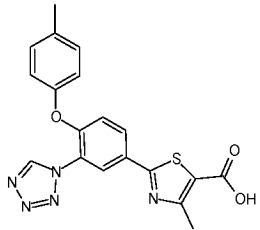
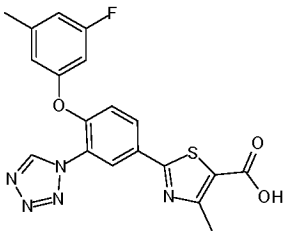
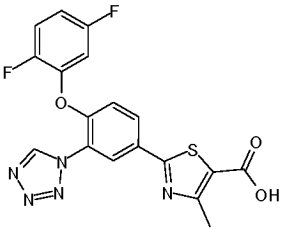
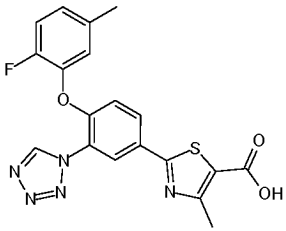
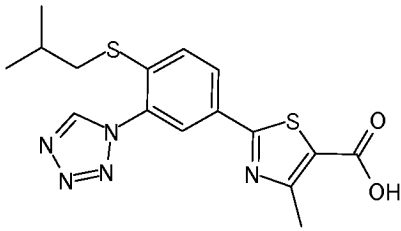
## [Fórmula Química 12]

| Compuesto<br>N.º | Estructura | Nombre                                                                                              |
|------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 36               |            | ácido 2-[4-(2,6-difluorofenoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico |
| 37               |            | ácido 2-[4-(3-fluorofenoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico     |

| Compuesto N.º | Estructura | Nombre                                                                                                  |
|---------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 38            |            | ácido 2-[4-(3-metilfenoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico          |
| 39            |            | ácido 2-[4-(2-clorofenoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico          |
| 40            |            | ácido 2-[4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico |
| 41            |            | ácido 2-[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico |
| 42            |            | ácido 2-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico     |

[Fórmula Química 13]

| Compuesto N.º | Estructura | Nombre                                                                                                   |
|---------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 43            |            | ácido 2-[4-(2-fluoro-6-metoxifenoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico |

| Compuesto<br>N.º | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                                   |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 44               |    | ácido 2-[4-(2-metilfenoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico           |
| 45               |    | ácido 2-[4-(4-metilfenoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico           |
| 46               |   | ácido 2-[4-(3-fluoro-5-metilfenoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico  |
| 47               |  | ácido 2-[4-(2,5-difluorofenoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico      |
| 48               |  | ácido 2-[4-(2-fluoro-5-metilfenoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico  |
| 49               |  | ácido 4-metil-2-{4-[(2-metilpropil)sulfanil]-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil}-1,3-tiazol-5-carboxílico |

[Fórmula Química 14]

| Compuesto N.º | Estructura | Nombre                                                                                                  |
|---------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 50            |            | ácido 4-metil-2-[4-(propan-2-ilsulfanil)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico    |
| 51            |            | ácido 4-metil-2-(4-[(4-metilfenil)sulfanil]-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil)-1,3-tiazol 5-carboxílico |
| 52            |            | ácido 2-[4-(N,N-diethylamino)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico       |
| 53            |            | ácido 4-metil-2-[4-(pirrolidin-1-il)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol 5-carboxílico        |

Entre estos compuestos, son compuestos preferidos los compuestos N.º 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52 y 53, son compuestos más preferidos los compuestos N.º 1, 9, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52 y 53, y son compuestos particularmente preferidos los compuestos N.º 17, 24, 25 y 26.

En los compuestos representados por la fórmula (II), que pueden usarse como intermedios para la fabricación de los compuestos representados por la fórmula (I) de la presente invención, R<sub>1</sub>, R, R', R<sub>2</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y CR<sub>3</sub> son iguales que la definición en la fórmula (I). R<sub>4</sub> representa un grupo protector de un grupo carboxilo. La definición del grupo protector de un grupo carboxilo es como se ha descrito anteriormente y es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo bencilo.

Además, en los compuestos representados por la fórmula (III), que pueden usarse como intermedios para la fabricación de los compuestos representados por la fórmula (I) de la presente invención, R<sub>2</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y CR<sub>3</sub> son iguales que la definición en la fórmula (I). R<sub>4</sub> representa un grupo protector de un grupo carboxilo. La definición del grupo protector de un grupo carboxilo es como se ha descrito anteriormente y es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo bencilo. R<sub>5</sub> representa un grupo protector de un grupo hidroxilo fenólico. La definición del grupo protector de un grupo hidroxilo fenólico es como se ha descrito anteriormente y es preferiblemente un grupo metilo, un grupo metoximetilo o un grupo bencilo.

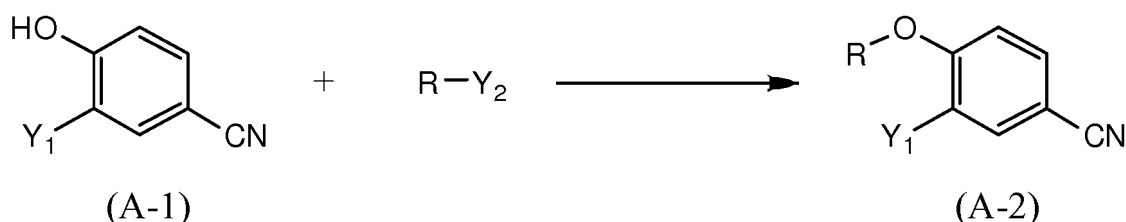
## &lt;Métodos Generales de Síntesis&gt;

Los compuestos de la fórmula (I) y los intermedios de los mismos pueden sintetizarse, por ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los métodos de síntesis que se describen más adelante. Además, en cada una de la fórmulas, R<sub>1</sub>, R, R', R<sub>2</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> y X<sub>3</sub> son iguales a los definidos en la fórmula (I). Además, los reactivos o disolventes o similares así como las condiciones descritas e las fórmulas químicas son únicamente ilustrativas según se describen en el texto. Cada uno de los puede protegerse mediante un grupo protector adecuado o puede desprotegerse en una etapa adecuada, cuando sea necesario. Además, como un grupo protector adecuado y un método para retirar el grupo protector, puede emplearse un grupo protector de cada sustituyente ampliamente utilizado en este campo y un método bien conocido y se describen, por ejemplo, en PROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS, TERCERA EDICIÓN, John Wiley & Sons, Inc.

## Método de síntesis (A)

## Síntesis del Compuesto (A-2)

[Fórmula Química 15]

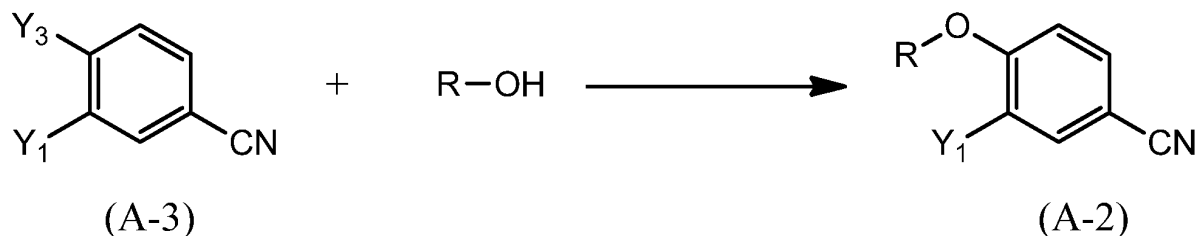


(en donde Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> representan un grupo saliente). Los ejemplos de un grupo saliente representado por Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> incluyen un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo y similares. La reacción es un método para sintetizar un compuesto (A-2) haciendo reaccionar un grupo hidroxilo fenólico en el compuesto (A-1) con un reactivo de alquilación que tiene un grupo saliente en presencia de una base. Los ejemplos de la base que puede utilizarse incluyen una sal inorgánica, tal como hidruro sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, carbonato sódico, carbonato potásico y carbonato de cesio, un alcóxido metálico, tal como etóxido sódico, metóxido sódico y t-butoxido potásico, y una amina orgánica, tal como trietilamina, piridina, 4-aminopiridina, N-etil-N,N-diisopropilamina (DIPEA) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (DBU). La reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (A-1) con una cantidad equivalente o ligeramente excesiva de una base en un disolvente inactivo para la reacción de 0 °C a 140 °C, seguido de añadir una cantidad equivalente o una cantidad excesiva de un reactivo de alquilación para permitir que la reacción tenga lugar generalmente durante 0,5 a 16 horas. La reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno. Aquí, el disolvente incluye, aunque no se limita particularmente a, por ejemplo: éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y 1,2-dietoxietano; N,N-dimetilformamida (DMF); N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido (DMSO); agua; o un disolvente mixto de los mismos.

Además, el compuesto (A-2) puede sintetizarse, por ejemplo, de acuerdo con el método de síntesis que se describe más adelante.

## Síntesis del Compuesto (A-2)

[Fórmula Química 16]

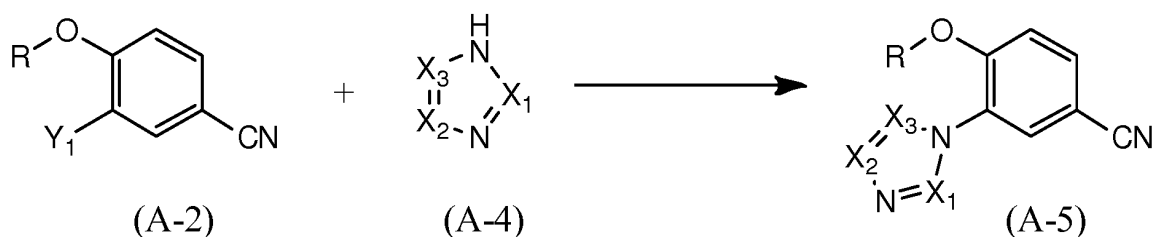


(en donde Y<sub>1</sub> e Y<sub>3</sub> representan un grupo saliente.) Los ejemplos de un grupo saliente representado por Y<sub>1</sub> e Y<sub>3</sub> incluyen un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo y un grupo trifluorometanosulfonilo. La reacción es un método para sintetizar un compuesto (A-2) convirtiendo los alcoholes en alcóxido de litio, alcóxido de sodio o alcóxido de potasio con una base, seguido de la reacción con un compuesto (A-3). Los ejemplos de la base que puede utilizarse incluyen una sal inorgánica, tal como hidruro sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, carbonato sódico, carbonato potásico y carbonato de cesio, un alcóxido metálico, tal como etóxido

sódico, metóxido sódico y t-butoxido potásico, y una amina orgánica, tal como trietilamina, piridina, 4-aminopiridina, N-etil-N,N-diisopropilamina (DIPEA) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (DBU). La reacción se realiza haciendo reaccionar una cantidad equivalente o excesiva de alcoholes con una cantidad equivalente o ligeramente excesiva de una base de -20 °C a 120 °C en un disolvente inactivo para la reacción, seguido de añadir el compuesto (A-3) para permitir que la reacción tenga lugar generalmente durante 0,5 to 16 horas. La reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno. Aquí, el disolvente incluye, aunque no se limita particularmente a, por ejemplo: hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y 1,2-dietoxietano; N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido (DMSO); o un disolvente mixto de los mismos.

#### 10 Síntesis del Compuesto (A-5)

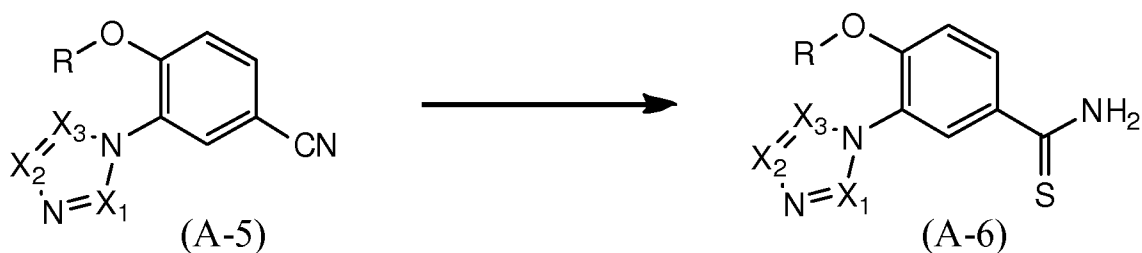
[Fórmula Química 17]



(en donde Y<sub>1</sub> representa un grupo saliente). La reacción es un método para sintetizar un compuesto (A-5) mediante una reacción de sustitución entre los compuestos (A-2) y (A-4). Los ejemplos de un grupo saliente representado por Y<sub>1</sub> incluyen un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo y un grupo trifluorometanosulfonilo. La reacción se realiza haciendo reaccionar los compuestos (A-2) y (A-4) en una cantidad equivalente o usando una cantidad excesiva de uno de los compuestos en presencia de una base en un disolvente inactivo para la reacción a temperatura ambiente a una temperatura de reflujo con calentamiento durante generalmente 0,5 horas a 2 días. La reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno. Los ejemplos de la base que puede utilizarse incluyen una sal inorgánica, tal como hidruro sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, carbonato sódico, carbonato potásico y carbonato de cesio, un alcóxido metálico, tal como etóxido sódico y metóxido sódico y una amina orgánica, tal como trietilamina, piridina, 4-aminopiridina, N-etil-N,N-diisopropilamina (DIPEA) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (DBU). Aquí, el disolvente incluye, aunque no se limita particularmente a, por ejemplo: hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y 1,2-dietoxietano; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo; N,N-dimetilformamida (DMF); N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido (DMSO); o un disolvente mixto de los mismos.

#### Síntesis del Compuesto (A-6)

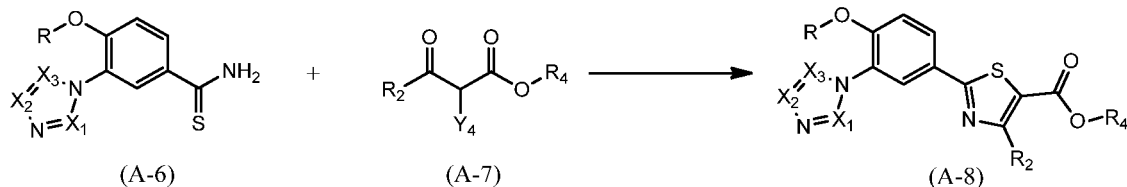
[Fórmula Química 18]



La reacción es una reacción de conversión de un grupo ciano en un grupo tioamida y se realiza haciendo reaccionar un derivado de grupo ciano aromático representado por la fórmula anterior (A-5) con una fuente de azufre en condiciones ácidas. La reacción se realiza usando el compuesto (A-5) y la fuente de azufre en una cantidad equivalente o usando una cantidad excesiva de uno de los compuestos en presencia de un ácido en un disolvente inactivo para la reacción de temperatura ambiente a una temperatura de reflujo con calentamiento durante generalmente 0,5 horas a 2 días. La reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno. Los ejemplos de la fuente de azufre que puede usarse incluyen sulfuro de hidrógeno, tioacetamida o ácido tioacético. Los ejemplos del ácido que puede usarse incluyen ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido orgánico, tal como ácido acético o una solución acuosa de estos ácidos. Aquí, el disolvente incluye, aunque no se limita particularmente a, por ejemplo: hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y 1,2-dietoxietano; N,N-dimetilformamida (DMF); N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido (DMSO); o un disolvente mixto de los mismos.

## Síntesis del Compuesto (A-8)

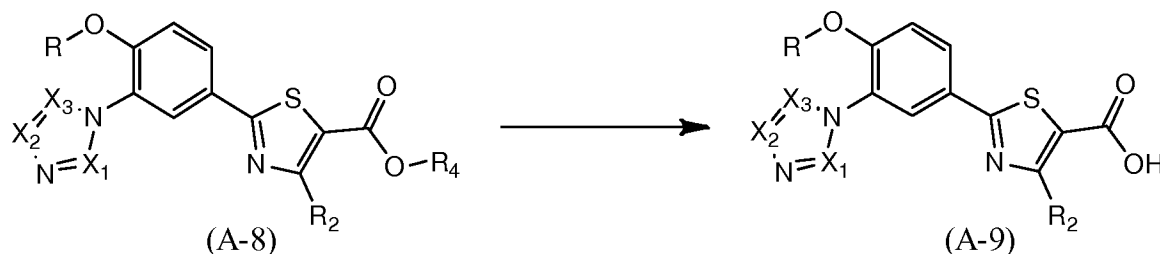
[Fórmula Química 19]



(en donde  $R_4$  representa un grupo protector de un grupo carboxilo e  $Y_4$  representa un grupo saliente). Los ejemplos de un grupo saliente representado por  $Y_4$  incluyen un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo y un grupo trifluorometanosulfonilo. La reacción es una reacción de formación de anillo de un anillo de triazol y se realiza haciendo reaccionar los compuestos (A-6) y (A-7) en una cantidad equivalente o usando una cantidad excesiva de uno de los compuestos en un disolvente inactivo para la reacción a temperatura ambiente a una temperatura de reflujo con calentamiento durante generalmente 0,5 horas a 2 días. Además, puede añadirse una cantidad equivalente o excesiva de una base. La reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno. Aquí, el disolvente incluye, aunque no se limita particularmente a, por ejemplo: hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y 1,2-dietoxietano; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo; alcoholes, tales como metanol, etanol, 2-propanol y butanol; N,N-dimetilformamida (DMF); N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido (DMSO); o un disolvente mixto de los mismos. Los ejemplos de la base que puede usarse incluyen: una sal inorgánica, tal como hidruro sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, carbonato sódico, carbonato potásico y carbonato de cesio, un alcóxido metálico, tal como etóxido sódico y metóxido sódico; trietilamina; N-etil-N,N-diisopropilamina (DIPEA); y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (DBU).

## Síntesis del Compuesto (A-9)

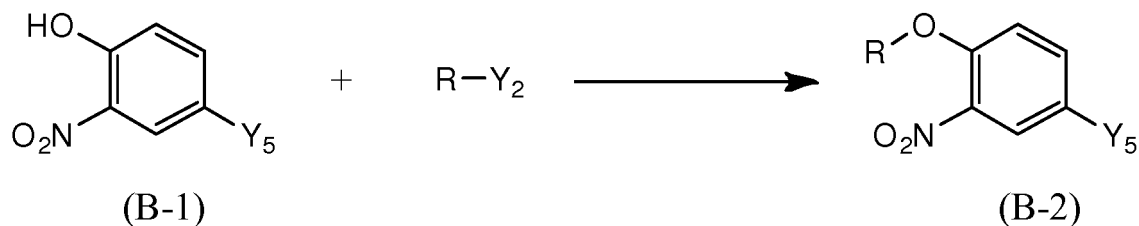
[Fórmula Química 20]



(en donde  $R_4$  representa un grupo protector de un grupo carboxilo). El método de síntesis es un método para sintetizar un compuesto (A-9) de la presente invención desprotegiendo un grupo protector  $R_4$  del compuesto (A-8) mediante un ácido, una base o similar. La reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (A-8) con una cantidad equivalente o excesiva de un ácido o una base en un disolvente inactivo para la reacción de temperatura ambiente a una temperatura de reflujo con calentamiento durante generalmente 0,5 horas a 5 días. Aquí, el disolvente incluye, aunque no se limita particularmente a, por ejemplo: hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y 1,2-dietoxietano; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo; alcoholes, tales como metanol, etanol, 2-propanol y butanol; N,N-dimetilformamida (DMF); N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido (DMSO); agua; o un disolvente mixto de los mismos. Los ejemplos del ácido incluyen un ácido inorgánico, tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; o una solución obtenida diluyendo estos ácidos con agua o un disolvente orgánico. Los ejemplos de la base incluyen una sal inorgánica, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, carbonato sódico, carbonato potásico, un alcóxido metálico, tal como etóxido sódico y metóxido sódico; o una solución obtenida diluyendo estas bases con agua o un disolvente orgánico.

## Síntesis del Compuesto (B-2)

[Fórmula Química 21]

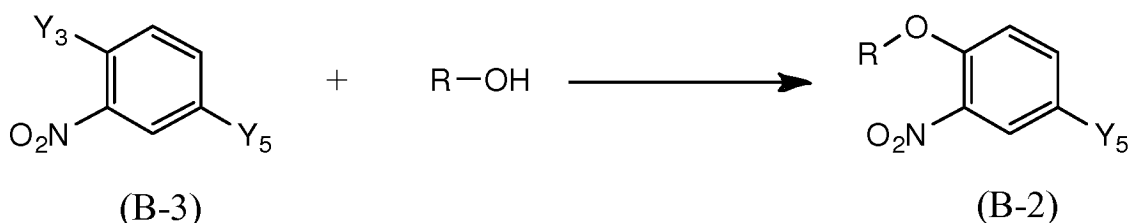


(en donde  $\text{Y}_2$  e  $\text{Y}_5$  representan un grupo saliente.) Los ejemplos de un grupo saliente representado por  $\text{Y}_2$  e  $\text{Y}_5$  incluyen un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo y un grupo trifluorometanosulfonilo. La reacción es un método para sintetizar un compuesto (B-2) haciendo reaccionar un grupo hidroxilo fenólico en el compuesto (B-1) con un reactivo de alquilación que tiene un grupo saliente en presencia de una base. Los ejemplos de la sustancia básica que puede usarse incluyen una sal inorgánica, tal como hidruro sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, carbonato sódico, carbonato potásico y carbonato de cesio, un alcóxido metálico, tal como etóxido sódico, metóxido sódico y t-butoxido potásico o una amina orgánica, tal como trietilamina, piridina, 4-aminopiridina, N-etil-N,N-diisopropilamina (DIPEA) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (DBU). La reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (B-1) con una cantidad equivalente o ligeramente excesiva de una base en un disolvente inactivo para la reacción de 0 °C a 140 °C, seguido de añadir una cantidad equivalente o excesiva de un reactivo de alquilación para permitir que la reacción tenga lugar generalmente durante 0,5 a 16 horas. La reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno. Aquí, el disolvente incluye, aunque no se limita particularmente a, por ejemplo: éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y 1,2-dietoxietano; N,N-dimetilformamida (DMF); N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido (DMSO); agua; o un disolvente mixto de los mismos.

Además, el compuesto (B-2) puede sintetizarse, por ejemplo, de acuerdo con el método de síntesis que se describe más adelante.

## Síntesis del Compuesto (B-2)

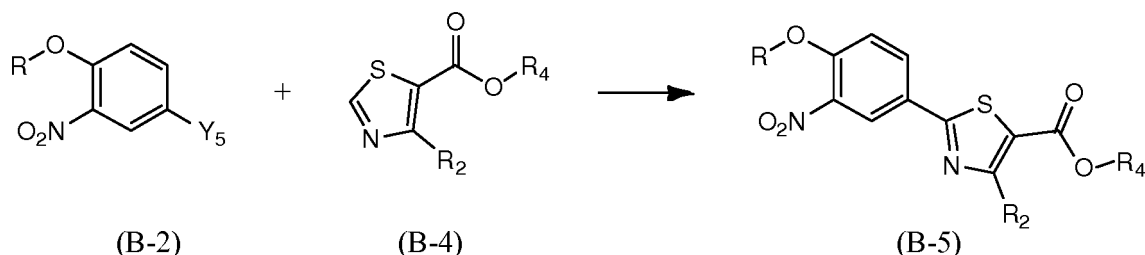
[Fórmula Química 22]



(en donde  $\text{Y}_3$  e  $\text{Y}_5$  representan un grupo saliente.) Los ejemplos de un grupo saliente representado por  $\text{Y}_3$  e  $\text{Y}_5$  incluyen un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo y un grupo trifluorometanosulfonilo. La reacción es un método para sintetizar un compuesto (B-2) convirtiendo alcoholes en el correspondiente derivado de litio, derivado de sodio o derivado de potasio con una base, seguido de la reacción con un compuesto (B-3). Los ejemplos de la base que puede utilizarse incluyen una sal inorgánica, tal como hidruro sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, carbonato sódico, carbonato potásico y carbonato de cesio, un alcóxido metálico, tal como etóxido sódico, metóxido sódico y t-butoxido potásico o una amina orgánica, tal como trietilamina, piridina, 4-aminopiridina, N-etil-N,N-diisopropilamina (DIPEA) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (DBU). La reacción se realiza haciendo reaccionar una cantidad equivalente o excesiva de alcoholes con una cantidad equivalente o ligeramente excesiva de una base en un disolvente inactivo para la reacción de -20 °C a 120 °C, seguido de la adición del compuesto (B-3) y permitiendo que la reacción tenga lugar generalmente durante 0,5 a 12 horas. La reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno. Aquí, el disolvente incluye, aunque no se limita particularmente a, por ejemplo: hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y 1,2-dietoxietano; N,N-dimetilformamida (DMF); N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido (DMSO); o un disolvente mixto de los mismos.

## Síntesis del Compuesto (B-5)

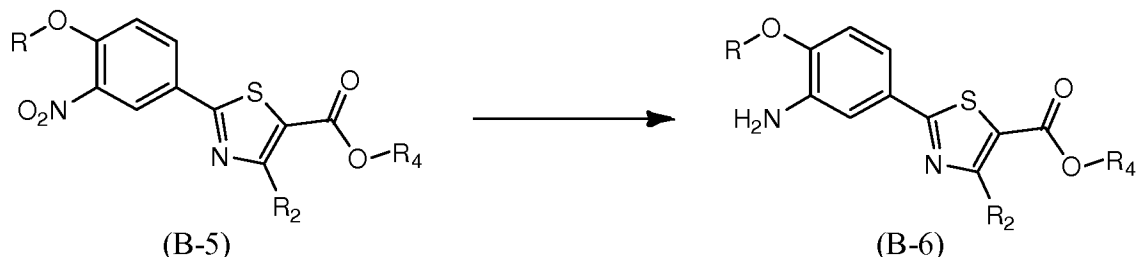
[Fórmula Química 23]



(en donde  $R_4$  representa un grupo protector de un grupo carboxilo e  $Y_5$  representa un grupo saliente). El método de síntesis es un método para sintetizar un compuesto (B-5) acoplando los compuestos (B-2) y (B-4). Los ejemplos de un grupo saliente representado por  $Y_5$  incluyen un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo y un grupo trifluorometanosulfonilo. La reacción se realiza haciendo reaccionar los compuestos (B-2) y (B-4) en una cantidad equivalente o usando una cantidad excesiva de uno de los compuestos y añadiendo un ligando, un ácido carboxílico y una sal de cobre monovalente o divalente en algunos casos, en presencia de una base y un catalizador de metal de transición en un disolvente inactivo para la reacción de temperatura ambiente a una temperatura de reflujo con calentamiento durante generalmente 0,5 horas a 2 días. La reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno. Aquí, el disolvente incluye, aunque no se limita particularmente a, por ejemplo: hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y 1,2-dietoxietano; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo; alcoholes, tales como metanol, etanol, 2-propanol y butanol; N,N-dimetilformamida (DMF); N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido (DMSO); agua o un disolvente mixto de los mismos. Los ejemplos de la base incluyen: hidruro de litio, hidruro sódico, hidruro potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, fluoruro potásico, fluoruro de cesio, fosfato tripotásico, acetato sódico y acetato potásico; una sal de metal de un alcóxido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (sal de litio, sal de sodio, sal de potasio y sal de magnesio); una sal de metal de un anión alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (sal de litio, sal de sodio, sal de potasio y sal de magnesio); sal de tetra(alquilo) que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (amonio (fluoruro, cloruro y bromuro); diisopropilammonio; tributilammonio; N-metilmorfolina; diazabicycloundeceno; diazabicyclooctano; o imidazol. Los ejemplos del catalizador de metal de transición incluyen cobre, paladio, cobalto, hierro, rodio, rutenio e iridio. Los ejemplos del ligando incluyen tri(t-butil)fosfina, tri(ciclohexil)fosfina, t-butildiciclohexilfosfina, di(t-butil)ciclohexilfosfina o di(t-butil)metilfosfina. Los ejemplos de la sal de cobre monovalente o divalente incluyen cloruro de cobre (I), bromuro de cobre (I), yoduro de cobre (I), acetato de cobre (I), fluoruro de cobre (II), cloruro de cobre (II), bromuro de cobre (II), yoduro de cobre (II), acetato de cobre (II), un hidrato de las mismas y una mezcla de las mismas. Los ejemplos del ácido carboxílico incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido n-butírico, ácido isobutírico, ácido pentanoico, ácido isopentanoico, ácido pivalico y ácido trifluoroacético.

## Síntesis del Compuesto (B-6)

[Fórmula Química 24]

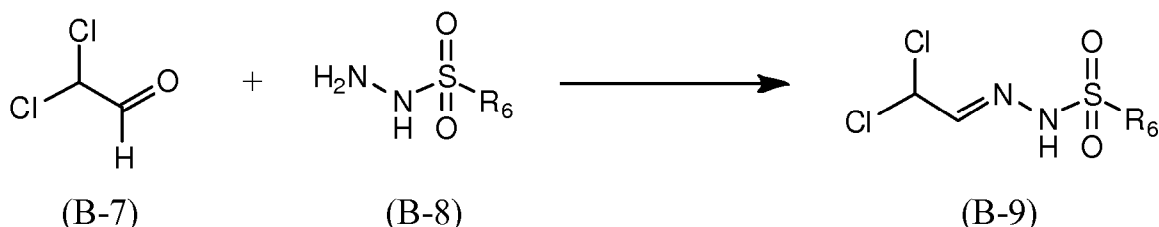


(en donde  $R_4$  representa un grupo protector de un grupo carboxilo). El método de síntesis es un método para sintetizar un compuesto (B-6) mediante la reducción de un grupo nitro de un compuesto (B-5). La reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (B-5) en una atmósfera de gas de hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición en un disolvente inactivo para la reacción de temperatura ambiente a una temperatura de reflujo con calentamiento durante generalmente 0,5 horas a 2 días. Aquí, el disolvente incluye, aunque no se limita particularmente a, por ejemplo: hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y 1,2-dietoxietano; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo; alcoholes, tales como metanol, etanol, 2-propanol y butanol; N,N-dimetilformamida (DMF); N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido (DMSO); acetato de etilo; o un disolvente mixto de los

misimos. Los ejemplos preferidos del catalizador de metal de transición incluyen paladio-carbono, hidróxido de paladio, negro de paladio, platino-carbono, níquel Raney, y similares.

#### Síntesis del Compuesto (B-9)

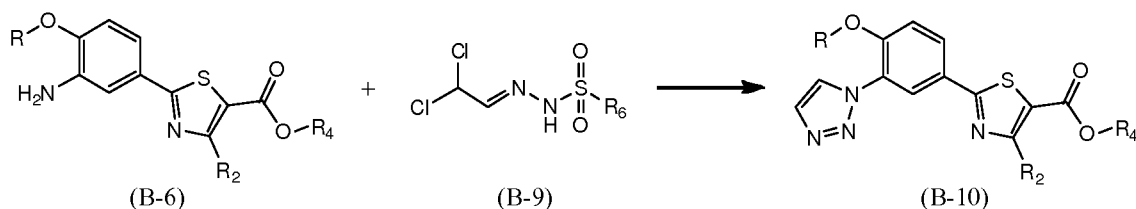
[Fórmula Química 25]



(en donde R<sub>6</sub> representa un grupo metilo o un grupo p-tolilo). Puede hacerse referencia al método de síntesis en HETEROCYCLES, VOL. 48, N.º 4, 1998, p. 695-702. Es decir, el método de síntesis es un método para sintetizar un compuesto (B-9) mediante la condensación de los compuestos (B-7) y (B-8). La reacción se realiza haciendo reaccionar los compuestos (B-7) y (B-8) en una cantidad equivalente o usando una cantidad excesiva de uno de los compuestos en un disolvente inactivo para la reacción a 0 °C a una temperatura de reflujo con calentamiento durante generalmente 0,5 horas a 1 día. La reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno. Aquí, el disolvente incluye, aunque no se limita particularmente a, por ejemplo: hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y 1,2-dietoxietano; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo; N,N-dimetilformamida (DMF); N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido (DMSO); ácido acético; ácido propiónico; o un disolvente mixto de los mismos.

#### Síntesis del Compuesto (B-10)

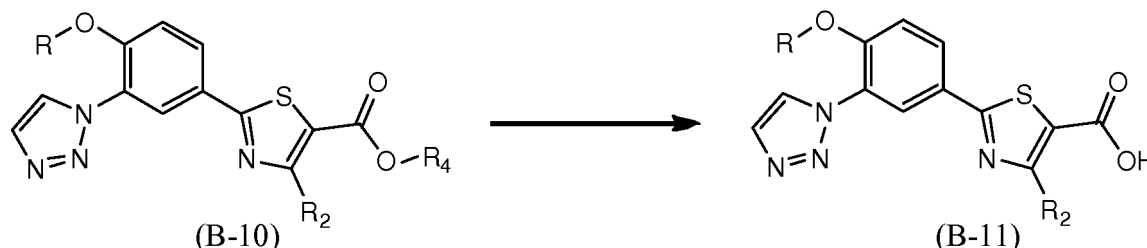
[Fórmula Química 26]



(en donde R<sub>4</sub> representa un grupo protector de un grupo carboxilo y R<sub>6</sub> representa un grupo metilo o un grupo p-tolilo). El método de síntesis es un método para sintetizar un anillo de 1,2,3-triazol haciendo reaccionar el compuesto (B-6) y el compuesto (B-9). La reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (B-6) y el compuesto (B-9) en una cantidad equivalente o usando una cantidad excesiva de uno de los compuestos en presencia de una base en un disolvente inactivo para la reacción a temperatura ambiente a una temperatura de reflujo con calentamiento durante generalmente 0,5 horas a 2 días. La reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno. Los ejemplos de la base que puede usarse incluyen un carbonato, tal como carbonato potásico, carbonato sódico e hidrogenocarbonato sódico o una amina orgánica, tal como trietilamina, piridina, 4-aminopiridina, N-etil-N,N-diisopropilamina (DIPEA) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (DBU). Los ejemplos del disolvente que puede usarse para estas reacciones incluyen tolueno, benceno, piridina, acetato de etilo, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano, N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido (DMSO) un disolvente mixto de los mismos.

## Síntesis del Compuesto (B-11)

[Fórmula Química 27]

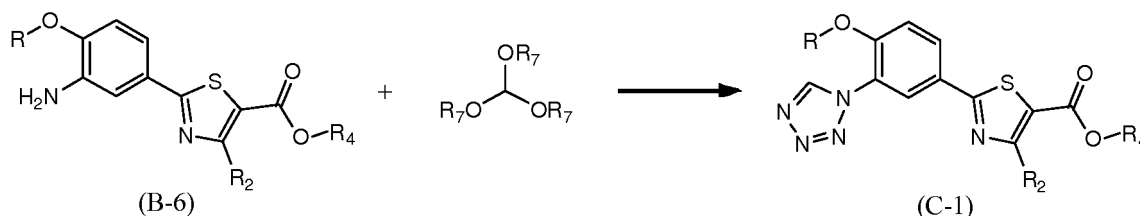


(en donde  $R_4$  representa un grupo protector de un grupo carboxilo). El método de síntesis es un método para sintetizar un compuesto (B-11) de la presente invención desprotegiendo un grupo protector  $R_4$  del compuesto (B-10) con un ácido, una base o similar. La reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (B-10) con una cantidad equivalente o excesiva de un ácido o una base en un disolvente inactivo para la reacción de temperatura ambiente a una temperatura de reflujo con calentamiento durante generalmente 0,5 horas a 5 días. Aquí, el disolvente incluye, aunque no se limita particularmente a, por ejemplo: hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y 1,2-dietoxietano; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo; alcoholes, tales como metanol, etanol, 2-propanol y butanol; N,N-dimetilformamida (DMF); N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido (DMSO); agua; o un disolvente mixto de los mismos. Los ejemplos del ácido incluyen un ácido inorgánico, tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico o una solución obtenida diluyendo estos ácidos con agua o un disolvente orgánico. Los ejemplos de la base incluyen una sal inorgánica, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, carbonato sódico y carbonato potásico, un alcóxido metálico, tal como etóxido sódico y metóxido sódico, o una solución obtenida diluyendo estas bases con agua o un disolvente orgánico.

## Método de síntesis (C)

## Síntesis del Compuesto (C-1)

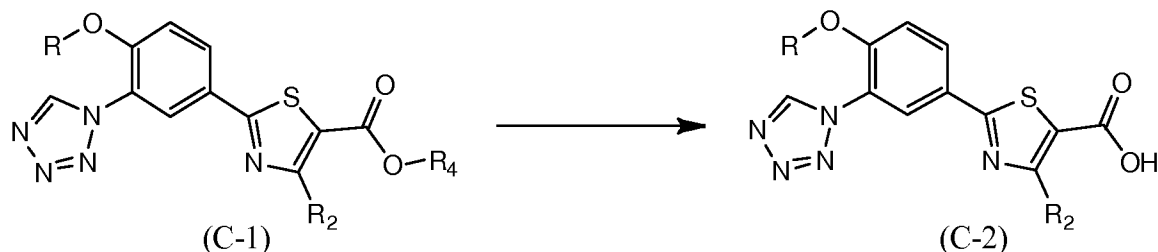
[Fórmula Química 28]



(en donde  $R_4$  representa un grupo protector de un grupo carboxilo y  $R_7$  representa un grupo alquilo, tal como un grupo metilo o un grupo etilo). El método de síntesis es un método para sintetizar un anillo de tetrazol haciendo reaccionar el compuesto (B-6) con un éster del ácido orto-fórmico y un compuesto de azida. La reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (B-6), un éster del ácido orto-fórmico y un compuesto de azida en una cantidad equivalente o usando una cantidad excesiva de uno de los compuestos en presencia de un ácido, en un disolvente inactivo para la reacción, de temperatura ambiente a una temperatura de reflujo con calentamiento durante generalmente 0,5 horas a 2 días. La reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno. Los ejemplos del éster del ácido orto-fórmico incluyen orto-formiato de trimetilo y orto-formiato de trietilo. Además, los ejemplos del compuesto de azida incluyen azida sódica y trimetil sililazida. Los ejemplos del ácido que puede usarse incluyen un ácido orgánico, tal como ácido fórmico y ácido acético, un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico o un ácido de Lewis, tal como triflato de indio, triflato de iterbio, triflato de cinc y tricloroindio. El disolvente que puede usarse para estas reacciones incluye, aunque no se limita particularmente a, por ejemplo benceno, tolueno, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano, N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido (DMSO) o un disolvente mixto de los mismos, y también puede usarse como disolvente un ácido tal como ácido acético.

## Síntesis del Compuesto (C-2)

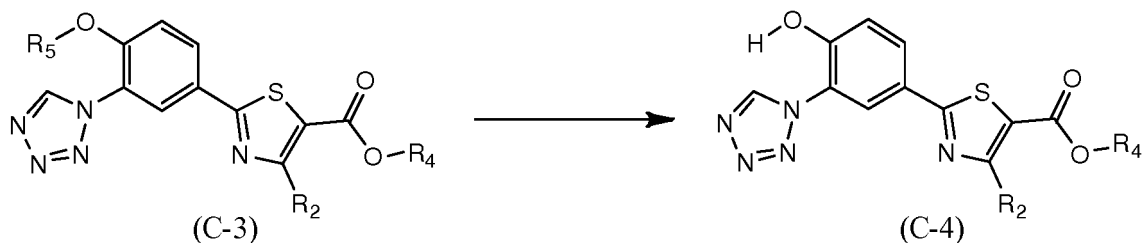
[Fórmula Química 29]



(en donde  $R_4$  representa un grupo protector de un grupo carboxilo). El método de síntesis es un método para sintetizar un compuesto (C-2) de la presente invención desprotegiendo un grupo protector  $R_4$  del compuesto (C-1) con un ácido, una base o similar. La reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (C-1) con una cantidad equivalente o excesiva de un ácido o una base en un disolvente inactivo para la reacción de temperatura ambiente a una temperatura de reflujo con calentamiento durante generalmente 0,5 horas a 5 días. Aquí, el disolvente incluye, aunque no se limita particularmente a, por ejemplo: hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y 1,2-dietoxietano; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo; alcoholes, tales como metanol, etanol, 2-propanol y butanol; N,N-dimetilformamida (DMF); N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido (DMSO); agua; o un disolvente mixto de los mismos. Los ejemplos del ácido incluyen un ácido inorgánico, tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico o una solución obtenida diluyendo estos ácidos con agua o un disolvente orgánico. Los ejemplos de la base incluyen una sal inorgánica, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, carbonato sódico y carbonato potásico, un alcóxido metálico, tal como etóxido sódico y metóxido sódico, o una solución obtenida diluyendo estas bases con agua o un disolvente orgánico.

## Síntesis del Compuesto (C-4)

[Fórmula Química 30]

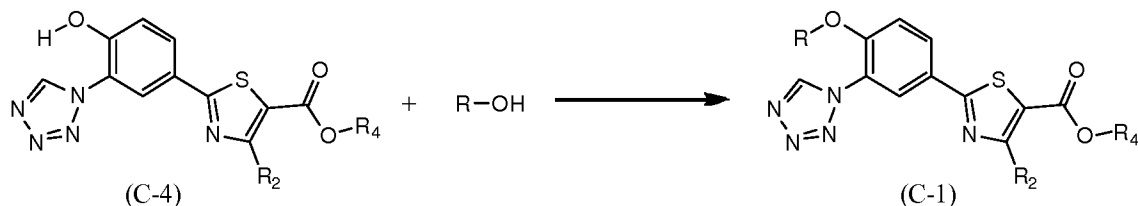


(en donde  $R_4$  representa un grupo protector de un grupo carboxilo y  $R_5$  representa un grupo protector de un grupo hidroxilo fenólico). El método de síntesis es un método para sintetizar un compuesto (C-4) desprotegiendo un grupo protector  $R_5$  del compuesto (C-3) con un ácido, una base o similar. La reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (C-3) con una cantidad equivalente o excesiva de un ácido o una base en un disolvente inactivo para la reacción de temperatura ambiente a una temperatura de reflujo con calentamiento durante generalmente 0,5 horas a 5 días. Aquí, el disolvente incluye, aunque no se limita particularmente a, por ejemplo: hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y 1,2-dietoxietano; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo; alcoholes, tales como metanol, etanol, 2-propanol y butanol; N,N-dimetilformamida (DMF); N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido (DMSO); agua; o un disolvente mixto de los mismos. Los ejemplos del ácido incluyen un ácido inorgánico, tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico o una solución obtenida diluyendo estos ácidos con agua o un disolvente orgánico. Los ejemplos de la base incluyen una sal inorgánica, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, carbonato sódico, carbonato potásico, etóxido sódico y metóxido sódico o una solución obtenida diluyendo estas bases con agua o un disolvente orgánico.

Además, el compuesto (C-1) puede sintetizarse, por ejemplo, de acuerdo con el método de síntesis que se describe más adelante.

## Síntesis del Compuesto (C-1)

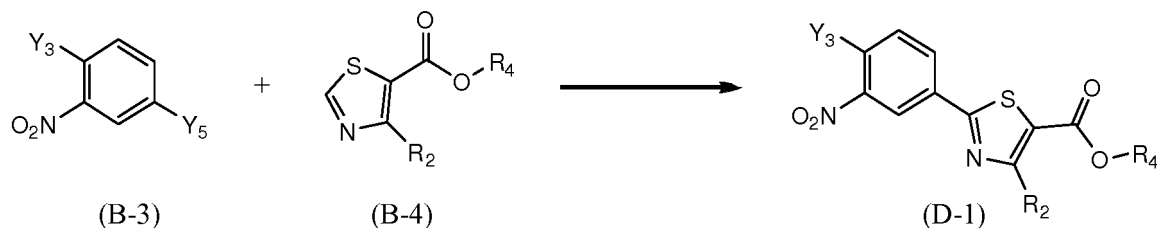
[Fórmula Química 31]



(en donde  $R_4$  representa un grupo protector de un grupo carboxilo). El método de síntesis es un método para sintetizar el compuesto (C-1) haciendo reaccionar el compuesto (C-4) con alcoholes mediante una reacción de Mitsunobu o similar. La reacción es un método para sintetizar el compuesto (C-1) haciendo reaccionar alcoholes con trifenilfosfina y carbodiimida, seguido de reacción con el compuesto (C-4). Los ejemplos de la carbodiimida que puede usarse incluyen dietilcarbodiimida y diisopropilcarbodiimida. La reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (C-4) con una cantidad equivalente o excesiva de alcoholes, trifenilfosfina y carbodiimida, en un disolvente inactivo para la reacción de  $-20^\circ\text{C}$  a  $120^\circ\text{C}$  generalmente durante 0,5 a 12 horas. La reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno. Aquí, el disolvente incluye, aunque no se limita particularmente a, por ejemplo: hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y 1,2-dietoxietano; N,N-dimetilformamida (DMF); N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido (DMSO); o un disolvente mixto de los mismos.

## Síntesis del Compuesto (D-1)

[Fórmula Química 32]

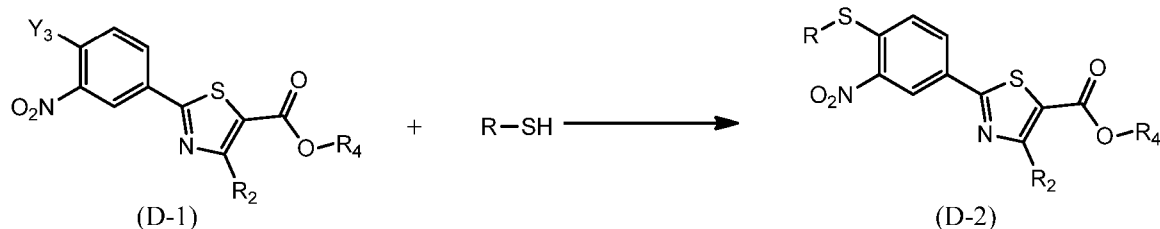


(en donde  $R_4$  representa un grupo protector de un grupo carboxilo e  $Y_3$  e  $Y_5$  representan un grupo saliente). Los ejemplos de un grupo saliente representado por  $Y_3$  e  $Y_5$  incluyen un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo y un grupo trifluorometanosulfonilo. El método de síntesis es un método para sintetizar un compuesto (D-1) acoplando los compuestos (B-3) y (B-4). La reacción se realiza haciendo reaccionar los compuestos (B-3) y (B-4) en una cantidad equivalente o usando una cantidad excesiva de uno de los compuestos y añadiendo un ligando, ácido carboxílico y una sal de cobre monovalente o divalente en algunos casos, en presencia de una base y un catalizador de metal de transición, en un disolvente inactivo para la reacción, de temperatura ambiente a una temperatura de reflujo con calentamiento, durante generalmente 0,5 horas a 2 días. La reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas, tal como nitrógeno. Aquí, el disolvente incluye, aunque no se limita particularmente a, por ejemplo: hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y 1,2-dietoxietano; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo; alcoholes, tales como metanol, etanol, 2-propanol y butanol; N,N-dimetilformamida (DMF); N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido (DMSO); agua o un disolvente mixto de los mismos. Los ejemplos de la base incluyen: hidruro de litio, hidruro sódico, hidruro potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, fluoruro potásico, fluoruro de cesio, fosfato tripotásico, acetato sódico y acetato potásico; una sal de metal de un alcóxido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (sal de litio, sal de sodio, sal de potasio y sal de magnesio); una sal de metal de un anión alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (sal de litio, sal de sodio, sal de potasio y sal de magnesio); sal de tetra(alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono)amonio (fluoruro, cloruro y bromuro); diisopropiletilamina; tributilamina; N-metilmorfolina; diazabicycloundeceno; diazabicyclooctano; o imidazol. Los ejemplos del catalizador de metal de transición incluyen cobre, paladio, cobalto, hierro, rodio, rutenio e iridio.

Los ejemplos del ligando incluyen tri(t-butil)fosfina, tri(ciclohexil)fosfina, t-butildiciclohexilfosfina, di(t-butil)ciclohexilfosfina o di(t-butil)metilfosfina. Los ejemplos de la sal de cobre monovalente o divalente incluyen cloruro de cobre (I), bromuro de cobre (I), yoduro de cobre (I), acetato de cobre (I), fluoruro de cobre (II), cloruro de cobre (II), bromuro de cobre (II), yoduro de cobre (II), acetato de cobre (II), un hidrato de las mismas o una mezcla de las mismas. Los ejemplos del ácido carboxílico incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido n-butírico, ácido isobutírico, ácido pentanoico, ácido isopentanoico, ácido pivalico y ácido trifluoroacético.

## Síntesis del Compuesto (D-2)

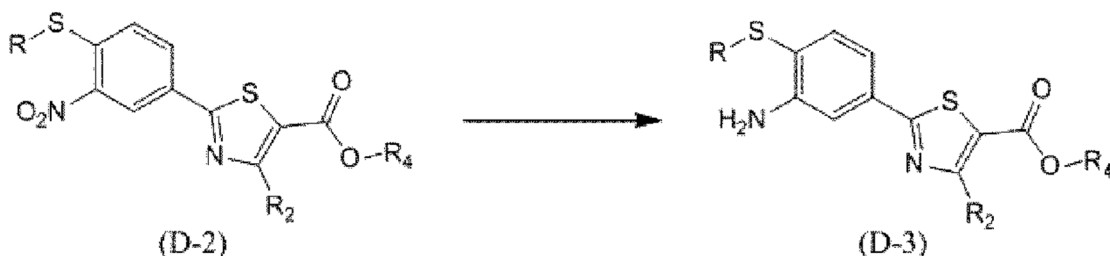
[Fórmula Química 33]



(en donde  $R_4$  representa un grupo protector de un grupo carboxilo e  $Y_3$  representa un grupo saliente). Los ejemplos de un grupo saliente representado por  $Y_3$  incluyen un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo y un grupo trifluorometanosulfonilo. La reacción es un método para sintetizar un compuesto (D-2) convirtiendo tioles en el correspondiente derivado de litio, derivado de sodio, derivado de potasio o derivado de cesio con una base, seguido de la reacción con el compuesto (D-1). Los ejemplos de la base que puede utilizarse incluyen una sal inorgánica, tal como hidruro sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, carbonato sódico, carbonato potásico y carbonato de cesio, un alcóxido metálico, tal como etóxido sódico, metóxido sódico y t-butoxido potásico o una amina orgánica, tal como trietilamina, piridina, 4-aminopiridina, N-etil-N,N-diisopropilamina (DIPEA) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (DBU). La reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (D-1) con una cantidad equivalente o ligeramente excesiva de una base en un disolvente inactivo para la reacción de -20 °C a 120 °C, seguido de añadir una cantidad equivalente o excesiva de tioles para permitir que la reacción tenga lugar generalmente durante 0,5 a 12 horas. La reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno. Aquí, el disolvente incluye, aunque no se limita particularmente a, por ejemplo: hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y 1,2-dietoxietano; N,N-dimetilformamida (DMF); N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido (DMSO); o un disolvente mixto de los mismos.

## Síntesis del Compuesto (D-3)

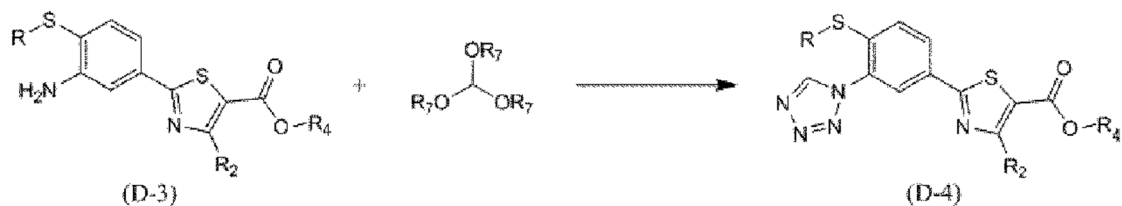
[Fórmula Química 34]



(en donde  $R_4$  representa un grupo protector de un grupo carboxilo). El método de síntesis es un método para sintetizar un compuesto (D-3) mediante la reducción de un grupo nitro del compuesto (D-2). La reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (D-2) en una atmósfera de gas de hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición en un disolvente inactivo para la reacción de temperatura ambiente a una temperatura de reflujo con calentamiento durante generalmente 0,5 horas a 2 días. Aquí, el disolvente incluye, aunque no se limita particularmente a, por ejemplo: hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y 1,2-dietoxietano; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo; alcoholes, tales como metanol, etanol, 2-propanol y butanol; acetato de etilo; N,N-dimetilformamida (DMF); N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido (DMSO); o un disolvente mixto de los mismos. Los ejemplos preferidos del catalizador de metal de transición incluyen paladio-carbono, hidróxido de paladio, negro de paladio, platino-carbono, níquel Raney y similares.

## Síntesis del Compuesto (D-4)

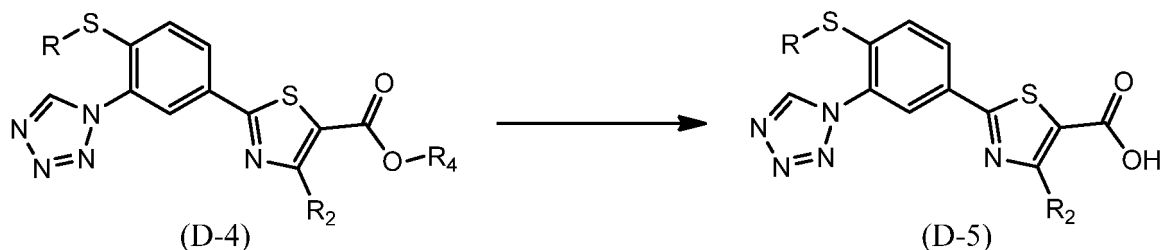
[Fórmula Química 35]



(en donde  $R_4$  representa un grupo protector de un grupo carboxilo y  $R_7$  representa un grupo alquilo, tal como un grupo metilo o un grupo etilo). El método de síntesis es un método para sintetizar un anillo de tetrazol haciendo reaccionar el compuesto (D-3) con un éster del ácido orto-fórmico y un compuesto de azida. La reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (D-3), un éster del ácido orto-fórmico y un compuesto de azida en una cantidad equivalente o usando una cantidad excesiva de uno de los compuestos en presencia de un ácido, en un disolvente inactivo para la reacción, de temperatura ambiente a una temperatura de reflujo con calentamiento durante generalmente 0,5 horas a 2 días. La reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno. Los ejemplos del éster del ácido orto-fórmico incluyen orto-formiato de trimetilo y orto-formiato de trietilo. Además, los ejemplos del compuesto de azida incluyen azida sódica y trimetil sililazida. Los ejemplos del ácido que puede usarse incluyen un ácido orgánico, tal como ácido fórmico y un ácido inorgánico, tal como ácido acético, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico, y un ácido de Lewis, tal como triflato de indio, triflato de iterbio, triflato de cinc y tricloroindio. El disolvente incluye, aunque no se limita particularmente a, por ejemplo benceno, tolueno, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano, N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido (DMSO) o un disolvente mixto de los mismos, y también puede usarse como disolvente un ácido tal como ácido acético.

## Síntesis del Compuesto (D-5)

[Fórmula Química 36]

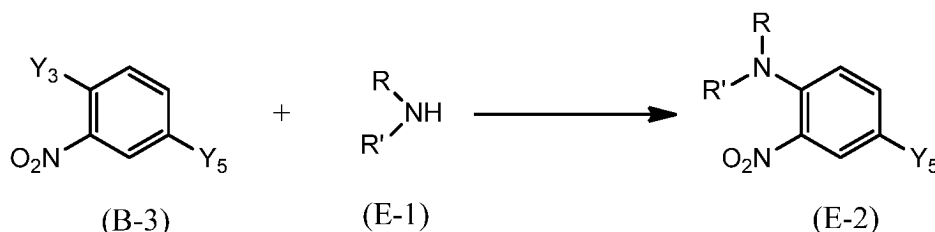


(en donde  $R_4$  representa un grupo protector de un grupo carboxilo). El método de síntesis es un método para sintetizar un compuesto (D-5) de la presente invención desprotegiendo un grupo protector  $R_4$  del compuesto (D-4) con un ácido, una base o similar. La reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (EM) con una cantidad equivalente o excesiva de un ácido o una base en un disolvente inactivo para la reacción a temperatura ambiente, a una temperatura de reflujo con calentamiento durante generalmente 0,5 horas a 5 días. Aquí, el disolvente incluye, aunque no se limita particularmente a, por ejemplo: hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y 1,2-dietoxietano; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo; alcoholes, tales como metanol, etanol, 2-propanol y butanol; N,N-dimetilformamida (DMF); N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido (DMSO); agua; o un disolvente mixto de los mismos. Los ejemplos del ácido incluyen un ácido inorgánico, tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico o una solución obtenida diluyendo estos ácidos con agua o un disolvente orgánico. Los ejemplos de la base incluyen una sal inorgánica, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, carbonato sódico y carbonato potásico, un alcóxido metálico, tal como etóxido sódico y metóxido sódico, o una solución obtenida diluyendo estas bases con agua o un disolvente orgánico.

## Método de síntesis (E)

## Síntesis del Compuesto (E-2)

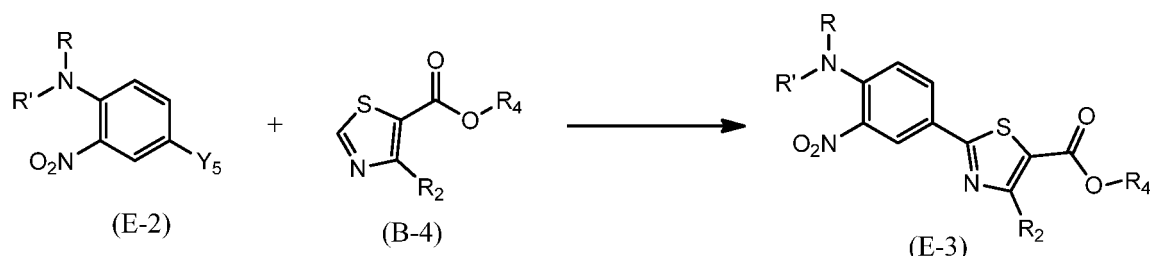
[Fórmula Química 37]



(en donde  $Y_3$  e  $Y_5$  representan un grupo saliente.) Los ejemplos del grupo saliente representado por  $Y_3$  e  $Y_5$  incluyen un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo y un grupo trifluorometanosulfonilo. La reacción es un método para sintetizar un compuesto (E-2) convirtiendo aminas en el correspondiente derivado de litio, derivado de sodio, derivado de potasio o derivado de cesio con una base, seguido de la reacción con el compuesto (B-3). Los ejemplos de la base que puede utilizarse incluyen una sal inorgánica, tal como hidruro sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, carbonato sódico, carbonato potásico y carbonato de cesio, un alcóxido metálico, tal como etóxido sódico, metóxido sódico y t-butoxido potásico, y una amina orgánica, tal como trietilamina, piridina, 4-aminopiridina, N-etil-N,N-diisopropilamina (DIPEA) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (DBU). La reacción se realiza haciendo reaccionar las aminas (E-1) con una cantidad equivalente o ligeramente excesiva de una base en un disolvente inactivo para la reacción de -20 °C a 120 °C, seguido de añadir el compuesto (B-3) para permitir que la reacción tenga lugar generalmente durante 0,5 to 12 horas. La reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno. Aquí, el disolvente incluye, aunque no se limita particularmente a, por ejemplo: hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y 1,2-dietoxietano; N,N-dimetilformamida (DMF); N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido (DMSO); o un disolvente mixto de los mismos.

## Síntesis del Compuesto (E-3)

[Fórmula Química 38]

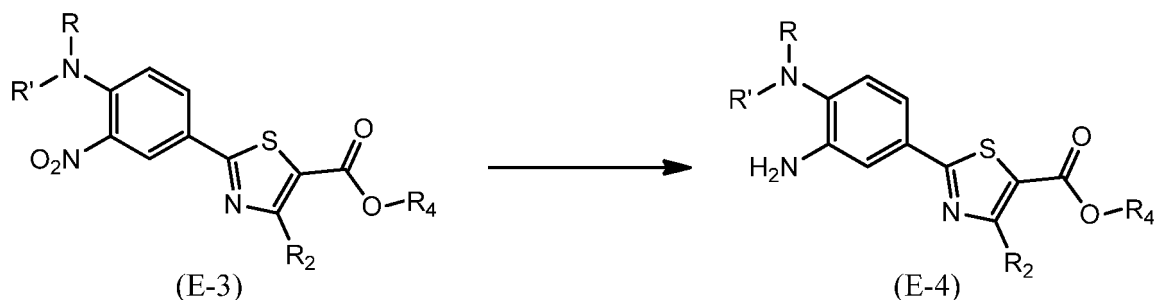


(en donde  $R_4$  representa un grupo protector de un grupo carboxilo e  $Y_5$  representa un grupo saliente). El método de síntesis es un método para sintetizar un compuesto (E-3) acoplando los compuestos (E-2) y (B-4). Los ejemplos del grupo saliente representado por  $Y_5$  incluyen un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo y un grupo trifluorometanosulfonilo. La reacción se realiza haciendo reaccionar los compuestos (E-2) y (B-4) en una cantidad equivalente o usando una cantidad excesiva de uno de los compuestos, y añadiendo un ligando, ácido carboxílico y una sal de cobre monovalente o divalente en algunos casos, en presencia de una base y un catalizador de metal de transición, en un disolvente inactivo para la reacción, de temperatura ambiente a una temperatura de reflujo con calentamiento, durante generalmente 0,5 horas a 2 días. La reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno. Aquí, el disolvente incluye, aunque no se limita particularmente a, por ejemplo: hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y 1,2-dietoxietano; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo; alcoholes, tales como metanol, etanol, 2-propanol y butanol; N,N-dimetilformamida (DMF); N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido (DMSO); agua o un disolvente mixto de los mismos. Los ejemplos de la base incluyen: hidruro de litio, hidruro sódico, hidruro potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, fluoruro potásico, fluoruro de cesio, fosfato tripotásico, acetato sódico y acetato potásico; una sal de metal de un alcóxido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (sal de litio, sal de sodio, sal de potasio y sal de magnesio); una sal de metal de un anión alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (sal de litio, sal de sodio, sal de potasio y sal de magnesio); sal de tetra(alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono)amonio (fluoruro, cloruro y bromuro); diisopropilamina; tributilamina; N-metilmorfolina; diazabicycloundeceno; diazabicyclooctano; o imidazol. Los ejemplos del catalizador de metal de transición incluyen cobre, paladio, cobalto, hierro, rodio, rutenio e iridio. Los ejemplos del ligando incluyen tri(t-butil)fosfina,

tri(ciclohexil)fosfina, t-butildiciclohexilfosfina, di(t-butil)ciclohexilfosfina o di(t-butil)metilfosfina. Los ejemplos de la sal de cobre monovalente o divalente incluyen cloruro de cobre (I), bromuro de cobre (I), yoduro de cobre (I), acetato de cobre (I), fluoruro de cobre (II), cloruro de cobre (II), bromuro de cobre (II), yoduro de cobre (II), acetato de cobre (II), un hidrato de las mismas y una mezcla de las mismas. Los ejemplos del ácido carboxílico incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido n-butírico, ácido isobutírico, ácido pentanoico, ácido isopentanoico, ácido piválico y ácido trifluoroacético.

#### Síntesis del Compuesto (E4)

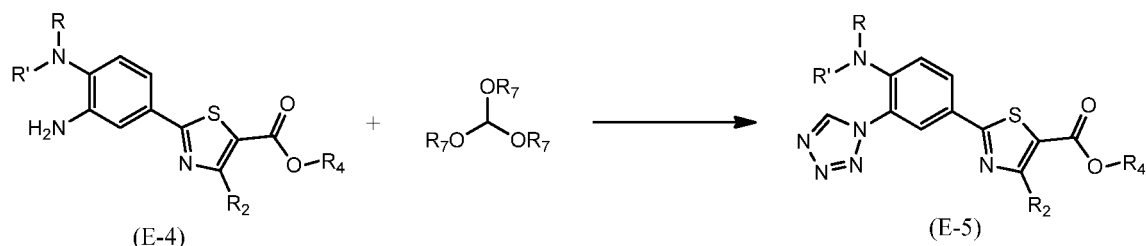
[Fórmula Química 39]



(en donde  $R_4$  representa un grupo protector de un grupo carboxilo). El método de síntesis es un método para sintetizar un compuesto (E-4) mediante la reducción de un grupo nitro del compuesto (E-3). La reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (E-3) en una atmósfera de gas de hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición en un disolvente inactivo para la reacción de temperatura ambiente a una temperatura de reflujo con calentamiento durante generalmente 0,5 horas a 2 días. Aquí, el disolvente incluye, aunque no se limita particularmente a, por ejemplo: hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y 1,2-dietoxietano; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo; alcoholes, tales como metanol, etanol, 2-propanol y butanol; acetato de etilo; N,N-dimetilformamida (DMF); N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido (DMSO); o un disolvente mixto de los mismos. Los ejemplos preferidos del catalizador de metal de transición incluyen paladio-carbono, hidróxido de paladio, negro de paladio, platino-carbono y níquel Raney.

#### Síntesis del Compuesto (E-5)

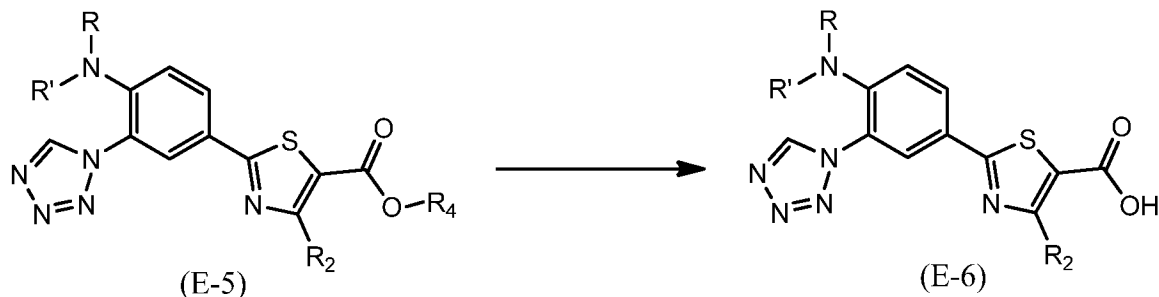
[Fórmula Química 40]



(en donde  $R_4$  representa un grupo protector de un grupo carboxilo y  $R_7$  representa un grupo alquilo, tal como un grupo metilo o un grupo etilo). El método de síntesis es un método para sintetizar un anillo de tetrazol haciendo reaccionar el compuesto (E-4) con un éster del ácido orto-fórmico y un compuesto de azida. La reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (E-4), un éster del ácido orto-fórmico y un compuesto de azida en una cantidad equivalente o usando una cantidad excesiva de uno de los compuestos en presencia de un ácido, en un disolvente inactivo para la reacción, de temperatura ambiente a una temperatura de reflujo con calentamiento durante generalmente 0,5 horas a 2 días. La reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno. Los ejemplos del éster del ácido orto-fórmico incluyen orto-formiato de trimetilo y orto-formiato de trietilo. Además, los ejemplos del compuesto de azida incluyen azida sódica y trimetil sililazida. Los ejemplos del ácido que puede usarse incluyen un ácido orgánico, tal como ácido fórmico y ácido acético; un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico o un ácido de Lewis, tal como triflato de indio, triflato de iterbio, triflato de cinc y tricloroindio. Los ejemplos del disolvente que puede usarse para esta reacción incluyen tolueno, benceno, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano, N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido (DMSO) o un disolvente mixto de los mismos, y también puede usarse como disolvente un ácido tal como ácido acético.

## Síntesis del Compuesto (E-6)

[Fórmula Química 41]



(en donde  $R_4$  representa un grupo protector de un grupo carboxilo). El método de síntesis es un método para sintetizar un compuesto (E-6) de la presente invención desprotegiendo un grupo protector  $R_4$  del compuesto (E-5) con un ácido, una base o similar. La reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (E-5) con una cantidad equivalente o excesiva de un ácido o una base en un disolvente inactivo para la reacción de temperatura ambiente a una temperatura de reflujo con calentamiento durante generalmente 0,5 horas a 5 días. Aquí, el disolvente incluye, aunque no se limita particularmente a, por ejemplo: hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y 1,2-dietoxietano; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo; alcoholes, tales como metanol, etanol, 2-propanol y butanol; N,N-dimetilformamida (DMF); N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido (DMSO); agua; o un disolvente mixto de los mismos. Los ejemplos del ácido incluyen un ácido inorgánico, tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico o una solución obtenida diluyendo estos ácidos con agua o un disolvente orgánico. Los ejemplos de la base incluyen una sal inorgánica, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, carbonato sódico, carbonato potásico, un alcóxido metálico, tal como etóxido sódico y metóxido sódico, o una solución obtenida diluyendo estas bases con agua y similares.

En los métodos de síntesis anteriores, los compuestos de las fórmulas (A-8), (B-10), (C-1), (C-4), (D-4) y (E-5) corresponden al compuesto de la fórmula (II), que es un intermedio de fabricación del compuesto representado por la fórmula (I), y el compuesto de la fórmula (C-3) corresponde al compuesto de la fórmula (III).

En lo sucesivo en el presente documento, entre los compuestos representados por la fórmula (I), los compuestos preferidos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen, aunque no están particularmente limitadas con la condición de que sean sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo; una sal con un ácido inorgánico, tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y ácido carbónico; una sal con un ácido orgánico, tal como ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético y ácido fórmico; una sal con un aminoácido, tal como glicina, lisina, arginina, histidina, ornitina, ácido glutámico y ácido aspártico; una sal con un metal alcalino, tal como sodio, potasio y litio; una sal con un metal alcalinotérreo, tal como calcio y magnesio; una sal con metal, tal como aluminio, cinc y hierro; una sal con un amonio orgánico, tal como tetrametilamonio y colina; o una sal con una base orgánica, tal como amoniaco, propanodiamina, pirrolidina, piperidina, piridina, etanolamina, N,N-dimetiletanolamina, 4-hidroxipiperidina, t-octilamina, dibencilamina, morfina, glucosamina, fenilglicilalquil éster, etilendiamina, N-metilglucamina, guanidina, dietilamina, trietilamina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, procaína, dietanolamina, N-bencilfenilamina, piperazina y tris(hidroxiometil)aminometano.

Además, los ejemplos del compuesto representado por la fórmula (I) y una sal de los mismos incluyen diversos hidratos y solvatos. El disolvente de los solvatos incluye, aunque no se limita particularmente a, por ejemplo metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, butanol, t-butanol, acetonitrilo, acetona, metil etil cetona, cloroformo, acetato de etilo, éter dietílico, t-butilmetil éter, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano, benceno, tolueno, DMF y DMSO.

Las diversas sales farmacéuticamente aceptables anteriores del compuesto representado por la fórmula (I) pueden fabricarse adecuadamente basándose en el conocimiento convencional en la técnica.

Los ejemplos del compuesto de la presente invención incluyen estereoisómeros, racematos y todas las sustancias ópticamente activas posibles del compuesto representado por la fórmula (1) y una sal del mismo.

Un compuesto representado por la fórmula (I) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tienen una actividad inhibidora de la xantina oxidasa especialmente excelente. Debido a la excelente actividad inhibidora de la xantina oxidasa, el compuesto representado por la fórmula (I) y la sal farmacéuticamente aceptable del mismo son útiles como inhibidor de la xantina oxidasa.

Un compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden usarse como un agente terapéutico o un agente preventivo que puede aplicarse clínicamente como un inhibidor de la xantina oxidasa para enfermedades asociadas con la xantina oxidasa, tales como la gota, hiperuricemia, síndrome de lisis tumoral, cálculos urinarios, hipertensión, dislipidemia, diabetes, enfermedades cardiovasculares tales como la arterioesclerosis o la insuficiencia cardíaca, enfermedades renales tales como la nefropatía diabética, enfermedades respiratorias, tales como enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedades inflamatorias intestinales o enfermedades autoinmunitarias.

El compuesto representado por la fórmula (1) mencionada anteriormente y la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden usar para preparar una composición farmacéutica junto con un transportador y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formar en diversas formulaciones para la administración oral o parenteral. Los ejemplos de administración parenteral incluyen la administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, percutánea o intrarrectal.

Se prepara una formulación de fármaco que contiene uno o más de los compuestos representados por la fórmula (1) de la presente invención o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como principio activo utilizando un transportador, un excipiente u otros aditivos que se usan habitualmente para la formulación de fármacos. Cualquiera de las formas sólidas y líquidas se pueden usar como un transportador o un excipiente para preparaciones farmacéuticas, cuyos ejemplos incluyen lactosa, estearato de magnesio, almidón, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábica, aceite de oliva, aceite de sésamo, manteca de cacao, etilenglicol, y otros de uso común. La administración se puede realizar en cualquier forma de administración oral, con comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, líquidos o similares, administración parenteral mediante inyecciones para inyección intravenosa o intramuscular, supositorios, administración percutánea o similares.

Un compuesto representado por la fórmula (1) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse habitualmente en el intervalo de 0,01 a 1.000 mg una o varias veces al día para adultos. Sin embargo, la dosis varía dependiendo del tipo de enfermedad, la vía de administración, o el síntoma, la edad, el sexo o el peso corporal del paciente, y similares.

Sin embargo, dado que la dosis varía según las diversas condiciones, en algunos casos puede ser suficiente una dosificación más pequeña que la dosificación mencionada anteriormente y en otros casos puede ser necesaria una dosificación que exceda el intervalo anterior.

#### [Ejemplos]

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se explicará en base a ejemplos específicos. Sin embargo, la presente invención no se limita a estos ejemplos.

La estructura del nuevo compuesto aislado se confirmó por RMN de  $^1\text{H}$  y/o espectrometría de masas usando instrumentación de un solo cuadrupolo equipado con una fuente de nebulización electrónica y otros métodos analíticos adecuados.

Para los compuestos para los que se midió el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz o 400 MHz, DMSO- $d_6$ , o  $\text{CDCl}_3$ ), se muestran el desplazamiento químico ( $\delta$ : ppm) y la constante de acoplamiento (J: Hz). Para el resultado de espectroscopía de masas, se muestra el valor observado de  $\text{M}^+ + \text{H}$ , es decir, el valor observado como el valor de la masa molecular del compuesto (M) con un protón ( $\text{H}^+$ ). Además, las siguientes abreviaturas representan lo siguiente, respectivamente: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, s a = singlete ancho, m = multiplete.

Los compuestos sintetizados de acuerdo con los siguientes métodos de ejemplo se analizaron adicionalmente por análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y espectrometría de masas usando un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo equipado con una fuente de nebulización electrónica.

El tiempo de retención (unidad: min) de los compuestos en el análisis de HPLC en las siguientes condiciones analíticas se muestra como tiempo de retención de HPLC.

#### Condiciones de medición de HPLC

Dispositivo de medición: Hewlett-Packard 1100HPLC

Columna: Imtakt Cadenza CD-C18, 100 mm x 4,6 mm, 3  $\mu\text{m}$

UV: detección de PDA (254 nm)

Temperatura de la Columna: 40 °C

Condiciones de gradiente:

Disolvente:

A: H<sub>2</sub>O/acetonitrilo = 95/5  
0,05 % de TFA (ácido trifluoroacético)

5 B: H<sub>2</sub>O/acetonitrilo = 5/95  
0,05 % de TFA (ácido trifluoroacético)

Caudal: 1,0 ml/min

Gradiente: de 0 a 1 min, Disolvente B: 2 %, Disolvente A: 98 %  
de 1 a 14 min, Disolvente B: de 2 % a 100 %, Disolvente A: de 98 % a 0 %  
de 14 a 17 min, Disolvente B: 100 %, Disolvente A: 0 %  
de 17 a 19 min, Disolvente B: de 100 % a 2 %, Disolvente A: de 0 % a 98 %

10 Además, para el resultado del análisis de masas, el valor de "M<sup>+</sup>+H" (Masa obs.: es decir, el valor observado en el que un protón se añade a la masa molecular (M) del compuesto), que se observó mediante los siguientes dispositivos y condiciones analíticas, y las fórmulas calculadas a partir del valor de "M<sup>+</sup>+H" observado se muestran junto con los valores calculados de "M<sup>+</sup>+H" (Masa pre.).

Condiciones de medición de TDV-EM

Espectrómetro de masas: Shimadzu LCMS-IT-TOF

CL: Prominence

15 Columna: Phenomenex×Synergi Hydro-RP, 4,0 mm x 20 mm, 2,5 µm

UV: detección de PDA (254 nm)

Caudal: 0,6 ml/min

Temperatura de la Columna: 40 °C

Tensión de detección: 1,63 kV

20 Condiciones de gradiente:

Disolvente:

A: H<sub>2</sub>O/acetonitrilo = 95/5  
0,1 % de HCOOH

25 B: H<sub>2</sub>O/acetonitrilo = 5/95  
0,1 % de HCOOH

Caudal: 0,5 ml/min

Gradiente: de 0 a 0,2 min, Disolvente B: 2 %, Disolvente A: 98 %  
de 0,2 a 2,5 min, Disolvente B: de 2 % a 100 %, Disolvente A: de 98 % a 0 %  
de 2,5 a 3,8 min, Disolvente B: 100 %, Disolvente A: 0 %  
de 3,8 a 4,0 min, Disolvente B: de 100 % a 2 %, Disolvente A: de 0 % a 98 %  
de 4,0 a 5,0 min, Disolvente B: 2 %, Disolvente A: 98 %

**[Ejemplo de Referencia]**

Síntesis de N'-[(1E)-2,2-dicloroetilideno]-4-metilbenceno-1-sulfonahidrazina (compuesto de ejemplo de referencia)

Se preparó una solución de reacción disolviendo 1,86 g de p-toluenosulfonilhidrazina en 4 ml de ácido propiónico, enfriando a 0 °C y añadiendo gota a gota lentamente una solución preparada disolviendo 1,36 g de hidrato de dicloroacetaldehído en 8 ml de ácido propiónico. La solución de reacción se agitó a 0 °C durante una hora y el sólido precipitado se filtró, se lavó usando 10 ml de tolueno y se secó para obtener 1,98 g de N'-[(1 E)-2,2-dicloroetilideno]-4-metilbenceno-1-sulfonahidrazina.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,45 (3H, s), 6,11 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,92 (1H, s)

**[Ejemplo 1]**

Síntesis de ácido 2-[3-(1H-imidazol-1-il)-4-(2-metilpropoxi)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico (Compuesto N.º 1) (Método de Síntesis (A))

(1) Una solución de mezcla de reacción preparada suspendiendo 41,1 mg de 3-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo, 33,4 mg de bromuro de isobutilo y 62,2 mg de carbonato potásico en 1 ml de dimetilformamida se calentó a 110 °C durante 5 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición de agua a la solución de mezcla de reacción, se realizó extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina, seguido de secado y concentración a presión reducida para obtener un producto en bruto de 3-fluoro-4-(2-metilpropoxi)benzonitrilo.

(2) Una mezcla de reacción preparada añadiendo 15,7 mg de hidruro sódico y 24,5 mg de imidazol al producto en bruto de 3-fluoro-4-(2-metilpropoxi)benzonitrilo obtenido anteriormente y suspendiendo lo anterior en 1 ml de dimetilsulfóxido se calentó a 110 °C durante 5 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición de agua a la solución de mezcla de reacción, se realizó extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina, seguido de secado y concentración a presión reducida para obtener un producto en bruto de 3-(1 H-imidazol-1-il)-4-(2-metilpropoxi)benzonitrilo.

m/e de IEN/EM: 242,1 (M<sup>+</sup>+H, C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O).

(3) Una mezcla de reacción preparada suspendiendo el producto en bruto de 3-(1 H-imidazol-1-il)-4-(2-metilpropoxi)benzonitrilo obtenido anteriormente en una mezcla de 0,2 ml de ácido acético y 0,5 ml de ácido tioacético se calentó a 50 °C durante 14 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se preparó concentración a presión reducida para obtener un producto en bruto de 3-(1H-imidazol-1-il)-4-(2-metilpropoxi)benceno-1-carbotioamida.

m/e de IEN/EM: 276,1 (M<sup>+</sup>+H, C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>OS).

(4) Una solución de mezcla de reacción preparada añadiendo 74,1 mg de 2-cloroacetacetato de etilo al producto en bruto de 3-(1H-imidazol-1-il)-4-(2-metilpropoxi)benceno-1-carbotioamida obtenido anteriormente y suspendiendo la mezcla anterior en 1 ml de etanol se calentó a 80 °C durante 5 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición de agua a la solución de mezcla de reacción, se realizó extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina, seguido de secado y concentración a presión reducida para obtener un producto en bruto de 2-[3-(1H-imidazol-1-il)-4-(2-bencenopropoxi)fenil]-4-benceno-1,3-tiazol-5-carboxilato.

m/e de IEN/EM: 386,1 (M<sup>+</sup>+H, C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S).

(5) Una solución de mezcla de reacción preparada disolviendo el producto en bruto de 2-[3-(1H-imidazol-1-il)-4-(2-bencenopropoxi)fenil]-4-benceno-1,3-tiazol-5-carboxilato obtenido anteriormente en 1 ml de una solución mixta de tetrahidrofurano/metanol = 1/1, seguido de la adición de 0,2 ml de una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la adición de 0,2 ml de ácido clorhídrico 2 M a la solución de mezcla de reacción con agitación, se añadieron 3 ml de agua y se realizó extracción usando 4 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se concentró, seguido de purificación por un método convencional para obtener 2,50 mg de ácido 2-[3-(1H-imidazol-1-il)-4-(2-bencenopropoxi)fenil]-4-benceno-1,3-tiazol-5-carboxílico.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm): 0,89 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,96 - 2,02 (1H, m), 2,65 (3H, s), 3,92 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,13 (1H, s), 7,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,55 (1H, s), 7,95 - 8,07 (3H, m)

Tiempo de retención de HPLC: 8,15 min.

Masa obs. (M<sup>+</sup>+H): 358,1215

Masa pred. (M<sup>+</sup>+H): 358,1220

Fórmula (M): C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>OS

**[Ejemplos 2 a 6]**

Los compuestos de los N.º de Compuesto 2 a 6 se sintetizaron de una manera similar a la del Ejemplo 1.

[Tabla 1]

| Ejemplo | Compuesto N.º | Tiempo de retención de HPLC | Masa obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                     | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                   |
|---------|---------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2       | 2             | 8,61                        | 372,1380                      | 372,1376                       | C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S |                                                                                                                                                                                                      |
| 3       | 3             | 8,39                        | 370,1234                      | 370,1220                       | C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S | 400 MHz (DMSO d <sub>6</sub> ) 1,78-2,03 (7H, m), 2,64 (3H, s), 4,10 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,07 (1H, s), 7,36 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,53 (1H, s), 7,91-7,98 (3H, m)                                     |
| 4       | 4             | 8,90                        | 384,1376                      | 384,1376                       | C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S | 400 MHz (DMSO d <sub>6</sub> ) 1,25-1,73 (9H, m), 2,64 (3H, s), 4,02 (2H, d, J = 6,8Hz), 7,07 (1H, s), 7,36 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,52 (1H, t, J = 1,6 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,97-7,99 (2H, m) |
| 5       | 5             | 8,23                        | 370,1214                      | 370,1220                       | C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S |                                                                                                                                                                                                      |
| 6       | 6             | 8,71                        | 384,1377                      | 384,1376                       | C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S | 400 MHz (DMSO d <sub>6</sub> ) 1,25-1,57 (8H, m), 1,84-1,90 (2H, m), 2,65 (3H, s), 4,57-4,61 (1H, m), 7,07 (1H, s), 7,40 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,52 (1H, s), 7,92-7,99 (3H, m)                         |

**5 [Ejemplo 7] Síntesis de ácido 2-[3-(1H-imidazol-1-il)-4-fenoxifenil]-4-benceno-1,3-tiazol-5-carboxílico (Compuesto N.º 7) (Método de Síntesis (A))**

(1) Una solución de mezcla de reacción preparada suspendiendo 77,8 mg de 3-cloro-4-fluorobenzonitrilo, 51,8 mg de fenol y 82,9 mg de carbonato potásico en 2 ml de dimetilsulfóxido se calentó a 100 °C durante 14 horas en una atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se añadieron 24,0 mg de hidruro sódico y 40,8 mg de imidazol a la solución de mezcla de reacción, y la mezcla se calentó a 140 °C durante 5 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición de agua a la solución de mezcla de reacción, se realizó extracción usando acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución salina, seguido de secado y concentración a presión reducida. El producto en bruto resultante se separó y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 65,2 mg de 3-(1H-imidazol-1-il)-4-fenoxibenzonitrilo.

15 m/e de IEN/EM: 262,2 (M<sup>+</sup>+H, C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O).

(2) Una mezcla de reacción preparada suspendiendo 65,2 mg de 3-(1H-imidazol-1-il)-4-fenoxibenzonitrilo en una mezcla de 0,3 ml de ácido acético y 1,0 ml de ácido tioacético se calentó a 50 °C durante 14 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se obtuvo un producto en bruto de 3-(1H-imidazol-1-il)-4-fenoxibenceno-1-carbotioamida concentrando a presión reducida.

20 m/e de IEN/EM: 296,1 (M<sup>+</sup>+H, C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>OS).

(3) Una solución de mezcla de reacción preparada añadiendo 123,2 mg de 2-cloroacetato de etilo al producto en bruto de 3-(1H-imidazol-1-il)-4-fenoxibenceno-1-carbotioamida obtenido anteriormente y suspendiendo la mezcla en 2 ml de etanol se calentó a 80 °C durante 5 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición de agua a la solución de mezcla de reacción, se realizó extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina, seguido de secado y concentración a presión reducida. El producto en bruto resultante se separó y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 72,2 mg de 2-[3-(1H-imidazol-1-il)-4-fenoxifenil]-4-benceno-1,3-tiazol-5-carboxilato.

m/e de IEN/EM: 406,1 (M<sup>+</sup>+H, C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S).

(4) Una solución de mezcla de reacción se preparó disolviendo 20,2 mg de 2-[3-(1H-imidazol-1-il)-4-fenoxifenil]-4-benceno-1,3-tiazol-5-carboxilato obtenido anteriormente en 1 ml de una solución mixta de tetrahidrofurano/metanol = 1/1 y añadiendo 0,2 ml de una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas. Después de la adición de 0,2 ml de ácido clorhídrico 2 M a la solución de mezcla de reacción con agitación, se añadieron 3 ml de agua y se realizó extracción usando 4 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se concentró, seguido de purificación usando un método convencional para obtener 9,0 mg de ácido 2-[3-(1H-imidazol-1-il)-4-fenoxifenil]-4-benceno-1,3-tiazol-5-carboxílico.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm): 2,61 (3H, s), 7,07 - 7,13 (3H, m), 7,20 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,42 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,59 (2H, s), 7,74 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 1,2, 8,4 Hz), 8,08 (1H, s)

Tiempo de retención de HPLC: 7,86 min.

Masa obs. (M<sup>+</sup>+H): 378,0906

5 Masa pred. (M<sup>+</sup>+H): 378,0907

Fórmula (M): C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

[Ejemplo 8]

El compuesto del N.º de Compuesto 8 se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 7.

[Tabla 2]

| Ejemplo | Compuesto N.º | Tiempo de retención de HPLC | Masa obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                      | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                |
|---------|---------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8       | 8             | 7,81                        | 396,0815                      | 396,0813                       | C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S | 400 MHz (DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ) 2,60 (3H, s), 7,10 (1H, s), 7,24-7,47 (4H, m), 7,50 (1H, d, J = 1,2Hz), 7,61 (1H, s), 7,75 (1H, t, J = 8,4Hz), 7,85 (1H, dd, J = 1,2, 8,0 Hz), 8,09 (1H, s) |

10

[Ejemplos 9 a 14]

Los compuestos de los N.º de Compuesto 9 a 14 se sintetizaron de una manera similar a la del Ejemplo 1.

[Tabla 3]

| Ejemplo | Compuesto N.º | Tiempo de retención de HPLC | Masa obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                     | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                      |
|---------|---------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9       | 9             | 8,36                        | 372,1380                      | 372,1376                       | C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S | 400 MHz (DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ) 0,83 (6H, d, J = 6,8Hz), 1,86-1,94 (1H, m), 2,41 (3H, s), 2,65 (3H, s), 3,93 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,0Hz), 8,18-8,22 (2H, m)    |
| 10      | 10            | 11,10                       | 374,1272                      | 374,1281                       | C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S | 400 MHz (DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ) 0,98 (6H, d, J = 6,8Hz), 2,01-2,08 (1H, m), 2,39 (3H, s), 2,50 (3H, s), 3,90 (2H, d, J = 6,8Hz), 7,24 (1H, t, J = 8,4Hz), 7,64 (1H, dd, J = 2,0, 7,6Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,4 Hz)                 |
| 11      | 11            | 9,49                        | 408,1388                      | 408,1376                       | C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S | 400 MHz (DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ) 0,72 (6H, d, J = 6,8Hz), 1,45-1,83 (1H, m), 2,65 (3H, s), 3,89 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,25-7,29 (3H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,74-7,76 (1H, m), 8,08-8,13 (2H, m), 8,40 (1H, s), 13,35 (1H, s) |
| 12      | 12            | 10,85                       | 373,1341                      | 373,1329                       | C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S | 400 MHz (DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ) 0,95 (6H, d, J = 6,4Hz), 2,04-2,11 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,65 (3H, s), 3,98 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,94 (1H, dd, J = 2,4, 8,8Hz), 8,24 (1H, d, J = 2,4Hz), 8,81 (1H, s)   |
| 13      | 13            | 10,71                       | 359,1165                      | 359,1172                       | C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S | 400 MHz (DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ) 0,93 (6H, d, J = 6,8Hz), 2,01-2,11 (1H, m), 2,65 (3H, s), 3,98 (2H, d, J = 6,8Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,00 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 8,23-8,25 (2H, m), 8,95 (1H, s)                       |

|    |    |      |          |          |                                                                 |                                                                                                                                                                                                |
|----|----|------|----------|----------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14 | 14 | 9,82 | 373,1335 | 373,1329 | C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S | 400 MHz (DMSO d <sub>6</sub> ) 0,81 (6H, d, J = 6,4Hz), 1,85-1,90 (1H, m), 2,25 (3H, s), 2,65 (3H, s), 3,89 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,98-8,02 (2H, m), 8,11-8,13 (1H, m) |
|----|----|------|----------|----------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**[Ejemplo 15]**

El compuesto del N.º de Compuesto 15 se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 7.

[Tabla 4]

| Ejemplo | Compuesto N.º | Tiempo de retención de HPLC | Masa obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                     | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                          |
|---------|---------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15      | 15            | 10,51                       | 379,0871                      | 379,0859                       | C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S | 400 MHz (DMSO d <sub>6</sub> ) 2,61 (3H, s), 7,16-7,25 (3H, m), 7,44 (2H, t, J = 7,6Hz), 7,60 (1H, s), 7,92 (2H, dd, J = 8,4Hz), 8,24 (1H, s), 9,09 (1H, s) |

5

**[Ejemplo 16]**

Síntesis de ácido 4-metil-2-[4-(propan-2-iloxi)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico (Compuesto N.º 16) (Método de Síntesis (B))

10 (1) Una solución de mezcla de reacción preparada suspendiendo 2,18 g de 4-bromo-2-nitrofenol y 2,07 g de carbonato potásico en 40 ml de dimetilformamida y añadiendo 2,04 g de yoduro de isopropilo se calentó con agitación a 110 °C durante 14 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición de agua a la solución de mezcla de reacción, se realizó extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina, seguido de secado y concentración a presión reducida. El producto en bruto resultante se separó y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 2,08 g de 4-bromo-2-nitro-1-(propan-2-iloxi)benceno.

15 (2) Se preparó una suspensión añadiendo 1,05 g de hidrógeno carbonato potásico, 22 mg de cloruro de paladio (II) y 102 mg de un complejo de bromuro de cobre (I) - sulfuro de dimetilo a 2,08 g de 4-bromo-2-nitro-1-(propan-2-iloxi)benceno obtenido anteriormente, seguido de suspensión de la mezcla en 15 ml de tolueno. Posteriormente, una solución de mezcla de reacción preparada añadiendo 1,02 g de 4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo, 46,2 µl de ácido isobutírico y 114 mg de di-t-butilciclohexilfosfina a la suspensión se calentó a 120 °C durante 14 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de solución de reacción se filtró con celite para retirar la materia insoluble, se añadió agua al filtrado, se realizó extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina y después se secó y se concentró a presión reducida, seguido de purificación por un método convencional para obtener 1,38 g de 4-benceno-2-[3-nitro-4-(propan-2-iloxi)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo.

m/e de IEN/EM: 351,0 (M<sup>+</sup>+H, C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S).

25 (3) Una solución de mezcla de reacción preparada suspendiendo 1,38 g de 4-benceno-2-[3-nitro-4-(propan-2-iloxi)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo en 15 ml de etanol y añadiendo 100 mg de paladio/carbono (10 % en peso) a la suspensión se calentó con agitación a 50 °C durante 14 horas en una atmósfera de hidrógeno. La solución de mezcla de reacción se filtró con celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 1,26 g de 2-[3-amino-4-(propan-2-iloxi)fenil]-4-benceno-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo.

30 m/e de IEN/EM: 321,1 (M<sup>+</sup>+H, C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S).

35 (4) Una solución de reacción preparada suspendiendo 1,26 g de 2-[3-amino-4-(propan-2-iloxi)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo en 10 ml de metanol y añadiendo 1,12 ml de trietilamina a la suspensión se enfrió a 0 °C. Posteriormente, se preparó una solución de mezcla de reacción añadiendo lentamente una solución preparada disolviendo 1,01 g de N'-[(1E)-2,2-dicloroetilideno]-4-bencenobenceno-1-sulfonahidrazina en 10 ml de metanol a la solución de reacción, y la mezcla se calentó a 40 °C durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición de agua a la solución de mezcla de reacción, se realizó extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina, seguido de secado y concentración a presión reducida. El producto en bruto resultante se separó y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 501 mg de 4-metil-2-[4-(propan-2-iloxi)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo.

40 m/e de IEN/EM: 373,1 (M<sup>+</sup>+H, C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S)

- (5) Una solución de mezcla de reacción preparada disolviendo 501 mg de 4-metil-2-[4-(propan-2-iloxi)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo en 10 ml de una solución mixta de tetrahidrofurano/metanol = 1/1 y añadiendo 1,35 ml de una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la adición de 1,35 ml de ácido clorhídrico 2 M a la solución de mezcla de reacción con agitación, se añadieron 8 ml de agua y se realizó extracción usando 20 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se concentró, seguido de purificación por un método convencional para obtener 415 mg de ácido 4-metil-2-[4-(propan-2-iloxi)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm): 1,28 (6H, d, J = 5,6 Hz), 2,66 (3H, s), 4,83 - 4,89 (1H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,95 (1H, s), 8,06 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 8,22 (1H, dd, J = 2,8 Hz), 8,52 (1H, s), 13,39 (1H, s)
- 10 Tiempo de retención de HPLC: 9,96 min.
- Masa obs. (M<sup>+</sup>+H): 345,1005
- Masa pre. (M<sup>+</sup>+H): 345,1016
- Fórmula (M): C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S
- [Ejemplos 17 a 21]
- 15 Los compuestos de los N.º de Compuesto 17 a 21 se sintetizaron de una manera similar a la del Ejemplo 16.
- [Tabla 5]

| Ejemplo | Compuesto N.º | Tiempo de retención de HPLC | Masa obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                     | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------|---------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 17      | 17            | 10,91                       | 359,1168                      | 359,1172                       | C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S | 400 MHz (DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ) 0,88 (6H, d, J = 6,8Hz), 1,95-2,02 (1H, m), 2,66 (3H, s), 3,95 (2H, d, J = 6,4Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,97 (1H, s), 8,10 (1H, dd, J = 2,4, 8,8Hz), 8,21 (1H, d, J = 2,4Hz), 8,51 (1H, d, J = 0,8Hz), 13,40 (1H, s)                |
| 18      | 18            | 11,44                       | 373,1340                      | 373,1329                       | C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S | 400 MHz (DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ) 0,87 (9H, m), 2,66 (3H, s), 3,98 (2H, s), 7,44 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,98 (1H, s), 8,11 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,4Hz), 8,49 (1H, s), 13,37 (1H, s a)                                                                 |
| 19      | 19            | 11,29                       | 371,1173                      | 371,1172                       | C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S | 400 MHz (DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ) 1,78-1,99 (7H, m), 2,66 (3H, s), 4,15 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,96 (1H, s), 8,10 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 8,24 (1H, d, J = 2,0Hz), 8,49 (1H, s), 13,40 (1H, s a)                                                |
| 20      | 20            | 9,29                        | 331,0847                      | 331,0859                       | C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S | 400 MHz (DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ) 1,29 (6H, d, J = 6,0Hz), 4,83 - 4,89 (1H, m), 7,49 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,95 (1H, d, J = 0,8Hz), 8,11 (1H, dd, J = 2,8, 8,8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,4Hz), 8,39 (1H, d, J = 2,0Hz), 8,52 (1H, d, J = 1,2Hz), 13,58 (1H, s a)              |
| 21      | 21            | 10,26                       | 345,1011                      | 345,1016                       | C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S | 400 MHz (DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ) 0,88 (6H, d, J = 6,8Hz), 1,95-2,02 (1H, m), 3,96 (2H, d, J = 6,0Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,96 (1H, d, J = 0,8 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,4Hz), 8,39 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 0,8Hz), 13,59 (1H, s a) |

**[Ejemplos 22 y 23]**

Los compuestos de los N.º de Compuesto 22 y 23 se sintetizaron de una manera similar a la del Ejemplo 7.

[Tabla 6]

| Ejemplo | Compuesto N.º | Tiempo de retención de HPLC | Masa obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                      | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                          |
|---------|---------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 22      | 22            | 10,68                       | 379,0851                      | 379,0859                       | C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S  | 400 MHz (DMSO d <sub>6</sub> ) 2,62 (3H, s), 7,15 (2H, d, J = 7,6Hz), 7,21-7,25 (1H, m), 7,44 (2H, t, J = 8,0Hz), 7,62 (1H, d, J = 0,8Hz), 7,91-7,98 (3H, m), 8,64 (1H, s), 13,50 (1H, s a) |
| 23      | 23            | 10,63                       | 397,0777                      | 397,0765                       | C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S | 400 MHz (DMSO d <sub>6</sub> ) 2,62 (3H, s), 7,26-7,47 (4H, m), 7,54 (1H, s), 7,91-7,98 (3H, m), 8,64 (1H, d, J = 0,8Hz), 13,50 (1H, s a)                                                   |

**[Ejemplo 24]**

5 Síntesis de ácido 4-metil-2-[4-(propan-2-iloxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico (Compuesto N.º 24) (Método de Síntesis (C))

10 (1) Se preparó una suspensión suspendiendo 1,23 g de 2-[3-amino-4-(propan-2-iloxi)fenil]-4-benceno-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo en 20 ml de ácido acético. Una solución de mezcla de reacción preparada añadiendo 478 mg de azida sódica y 1,09 g de orto formiato de trietilo a la suspensión se calentó a 70 °C durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar la solución de mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió agua a la solución de mezcla de reacción y se realizó extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina, se secó y se concentró a presión reducida y se purificó por un método convencional para obtener 1,13 g de 4-metil-2-[4-(propan-2-iloxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo. m/e de IEN/EM: 374,1 (M<sup>+</sup>+H, C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S)

15 (2) Una solución de mezcla de reacción preparada disolviendo 1,13 g de 4-metil-2-[4-(propan-2-iloxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo en 15 ml de una solución mixta de tetrahidrofurano/metanol = 1/1 y añadiendo 3,0 ml de una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico a la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la adición de 3,0 ml de ácido clorhídrico 2 M a la solución de reacción con agitación, se añadieron 7 ml de agua y se realizó extracción usando 30 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se concentró, seguido de purificación por un método convencional para obtener 920 mg de ácido 4-metil-2-[4-(propan-2-iloxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm): 1,28 (6H, d, J = 6,0 Hz), 2,65 (3H, s), 4,84 - 4,90 (1H, m), 7,50 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,13 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,79 (1H, s), 13,41 (1H, s)

Tiempo de retención de HPLC: 9,99 min.

Masa obs. (M<sup>+</sup>+H): 346,0958

25 Masa pred. (M<sup>+</sup>+H): 346,0968

Fórmula (M): C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S

**[Ejemplos 25 a 30]**

Los compuestos de los N.º de Compuesto 25 a 28 se sintetizaron de una manera similar a la del Ejemplo 24.

[Tabla 7]

| Ejemplo | Compuesto N.º | Tiempo de retención de HPLC | Masa obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                     | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                             |
|---------|---------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 25      | 25            | 10,87                       | 360,1124                      | 360,1125                       | C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S | 400 MHz (DMSO d <sub>6</sub> ) 0,85 (6H, d, J = 6,8Hz), 1,93-2,00 (1H, m), 2,66 (3H, s), 3,96 (2H, d, J = 6,0Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,18 (1H, dd, J = 2,4, 8,8Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,4Hz), 9,79 (1H, s), 13,41 (1H, s) |
| 26      | 26            | 11,35                       | 374,1287                      | 374,1281                       | C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S | 400 MHz (DMSO d <sub>6</sub> ) 0,83 (9H, s), 2,66 (3H, s), 3,83 (2H, s), 7,47 (1H, d, J =                                                                                                                                      |

|    |    |       |          |          |             |                                                                                                                                                                                                           |
|----|----|-------|----------|----------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |    |       |          |          |             | 8,8Hz), 8,18 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,0Hz), 9,78 (1H, s), 13,40 (1H, s)                                                                                                              |
| 27 | 27 | 11,22 | 372,1104 | 372,1125 | C17H17N5O3S | 400 MHz (DMSO d6) 1,72-1,97 (7H, m), 2,66 (3H, s), 4,16 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,48 (1H, d, J = 9,2Hz), 8,16 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,4Hz), 9,75 (1H, s), 13,38 (1H, s)                |
| 28 | 28 | 10,99 | 372,1114 | 372,1125 | C17H17N5O3S | 400 MHz (DMSO d6) 1,53-1,57 (4H, m), 1,66-1,73 (2H, m), 1,88-1,93 (2H, m), 2,65 (3H, s), 5,06-5,10 (1H, m), 7,47 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,14 (1H, dd, J = 2,4, 8,8Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,4Hz), 9,74 (1H, s) |

**[Ejemplo 29]**

Síntesis de ácido 2-[4-(3-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico (Compuesto N.º 29) (Método de Síntesis (C))

- 5 (1) De una manera similar a la de los Ejemplos 16 y 24, se obtuvieron 1,97 g de [4-(metoximetoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]N-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo a partir de 4,36 g de 4-bromo-2-nitrofenol.

m/e de IEN/EM: 376,0 (M<sup>+</sup>+H, C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMCI3) δ (ppm): 1,40 (6H, d, J = 7,2 Hz), 2,78 (3H, s), 3,48 (3H, s), 4,36 (2H, c, J = 6,8 Hz), 5,34 (2H, s), 7,45 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 8,44 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,17 (1H, s)

- 10 (2) Una solución de mezcla de reacción se preparó disolviendo 1,97 g de [4-(metoximetoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo en 25 ml de 1,4-dioxano y añadiendo 5,0 ml de ácido clorhídrico 2 M se calentó con agitación a 60 °C durante 8 horas. Después de enfriar la solución de mezcla de reacción a temperatura ambiente, el sólido precipitado se filtró para obtener 1,49 g de 2-[4-hidroxi-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo.

- 15 m/e de IEN/EM: 332,0 (M<sup>+</sup>+H, C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 1,39 (6H, d, J = 7,2 Hz), 2,76 (3H, s), 4,35 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,39 (1H, s), 7,90 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,8 Hz), 9,44 (1H, s)

- 20 (3) Se preparó una solución disolviendo 13,5 mg de 2-metilpropan-1,3-diol en 1 ml de tetrahidrofurano y añadiendo 39,3 mg de trifetilfosfina y 65 µl de una solución al 40 % en tolueno de azodicarboxilato de dietilo a la mezcla. Después de agitar la solución resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos, una solución de mezcla de reacción preparada añadiendo 33,1 mg de 2-[4-hidroxi-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-benceno-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo a la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la adición de agua a la solución de mezcla de reacción, se realizó extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina y después se secó y se concentró a presión reducida, seguido de purificación por un método convencional para obtener 67,7 mg de 2-[4-(3-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-benceno-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo.

m/e de IEN/EM: 404,1 (M<sup>+</sup>+H, C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S)

- 30 (4) Se preparó una solución disolviendo 34,1 mg de 2-[4-(3-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo en 1,0 ml de una solución mixta de tetrahidrofurano/metanol = 1/1. Una solución de mezcla de reacción preparada añadiendo 0,2 ml de una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico a la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la adición de 0,2 ml de ácido clorhídrico 2 M a la solución de mezcla de reacción con agitación, se añadieron 3 ml de agua y se realizó extracción usando 4 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se concentró, seguido de purificación por un método convencional para obtener 15,4 mg de ácido 2-[4-(3-hidroxi-2-bencenopropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-benceno-1,3-tiazol-5-carboxílico.

- 35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 0,82 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,90 - 1,98 (1H, m), 2,66 (3H, s), 3,25-3,28 (2H, m), 4,04-4,15 (2H, m), 4,62 (1H, m), 7,48 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,17 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,80 (1H, s), 13,37 (1H, s a)

Tiempo de retención de HPLC: 8,23 min.

Masa obs. (M<sup>+</sup>+H): 376,1074

Masa pred. (M<sup>+</sup>+H): 376,1074

Fórmula (M): C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S

### [Ejemplo 30]

Síntesis de ácido 2-[4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico (Compuesto N.º 30) (Método de Síntesis (C))

(1) Se preparó una solución disolviendo 33,1 mg de 2-[4-(2-hidroxi-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-benceno-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo en 1,0 ml de dimetilformamida. Una solución de mezcla de reacción preparada añadiendo 20,7 mg de carbonato potásico y 16,2 mg de 3-bromo-2-metilpropeno a la solución se calentó con agitación a 100 °C durante 4 horas. La solución de mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron 3 ml de agua y 4 ml de acetato de etilo con agitación, seguido de concentración de la fase orgánica para obtener 34,1 mg de 4-metil-2-[4-[(2-metilpropen-1-il)oxi]-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo.

(2) Una solución de mezcla de reacción preparada añadiendo 1,0 ml de una solución acuosa al 35 % de ácido sulfúrico a 34,1 mg de 4-metil-2-[4-[(2-metilpropen-1-il)oxi]-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo se calentó con agitación a 80 °C durante 4 horas. La solución de mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron 3 ml de agua y 4 ml de acetato de etilo con agitación, y la fase orgánica se concentró y se purificó usando un método convencional para obtener 9,9 mg de 2-[4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-benceno-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo.

m/e de IEN/EM: 404,1 (M<sup>+</sup>+H, C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S)

(3) Una solución de mezcla de reacción preparada disolviendo 9,9 mg de 2-[4-(2-hidroxi-2-bencenopropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-benceno-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo en 1,0 ml de una solución mixta de tetrahidrofurano/metanol = 1/1 y añadiendo 0,2 ml de una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la adición de 0,2 ml de ácido clorhídrico 2 M a la solución de mezcla de reacción con agitación, se añadieron 3 ml de agua y se realizó extracción usando 4 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y se purificó por un método convencional para obtener 4,8 mg de ácido 2-[4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm): 1,08 (6H, s), 2,66 (3H, s), 3,96 (2H, s), 4,80 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,15 (1H, dd, J = 2,8, 8,8 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,90 (1H, s), 13,44 (1H, s a)

Tiempo de retención de HPLC: 8,29 min.

Masa obs. (M<sup>+</sup>+H): 376,1073

Masa pred. (M<sup>+</sup>+H): 376,1074

Fórmula (M): C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S

### [Ejemplos 31 y 32]

Los compuestos de los N.º de Compuesto 31 y 32 se sintetizaron de una manera similar a la del Ejemplo 24.

[Tabla 8]

| Ejemplo | Compuesto N.º | Tiempo de retención de HPLC | Masa obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                     | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                      |
|---------|---------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 31      | 31            | 9,32                        | 332,0824                      | 332,0812                       | C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S | 400 MHz (DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ) 1,28 (6H, d, J = 6,0Hz), 4,85-4,91 (1H, m), 7,53 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,18 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,0Hz), 8,39 (1H, s), 9,80 (1H, s), 13,60 (1H, s a)                         |
| 32      | 32            | 10,23                       | 346,0951                      | 346,0968                       | C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S | 400 MHz (DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ) 0,85 (6H, d, J = 6,8 H), 1,93-2,01 (1H, m), 3,96 (2H, d, J = 6,4Hz), 7,49 (1H, d, J = 9,2Hz), 8,20 (1H, dd, J = 2,4, 8,8Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,4Hz), 8,40 (1H, s), 9,78 (1H, s), 13,59 (1H, s a) |

**[Ejemplo 33]**

Síntesis de ácido 4-metil-2-[4-fenoxi-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico (Compuesto N.º 33) (Método de Síntesis (C))

- 5 (1) Se preparó una mezcla añadiendo 2,10 g de hidrógeno carbonato potásico, 44 mg de cloruro de paladio (II) y 205 mg de un complejo de bromuro de cobre (I) - sulfuro de dimetilo a 2,20 g de 5-bromo-2-fluoronitrobenzoceno y la mezcla resultante se suspendió en 20 ml de tolueno. Posteriormente, una solución de mezcla de reacción preparada añadiendo 2,05 g de 4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo, 92,5 µl de ácido isobutírico y 228 mg de di-*t*-butilciclohexilfosfina a la suspensión resultante se calentó a 120 °C durante 14 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de solución de reacción se filtró con celite para retirar la materia insoluble y se añadió agua al filtrado, y se realizó extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina y se secó y concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se separó y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 2,28 g de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo.

m/e de IEN/EM: 311,0 ( $M^+ + H$ ,  $C_{13}H_{12}FN_2O_4S$ )

- 15 (2) Una solución de mezcla de reacción preparada suspendiendo 931 mg de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo, 339 mg de fenol y 622 mg de carbonato potásico en 15 ml de dimetilformamida se calentó a 100 °C durante 14 horas en una atmósfera de nitrógeno. La solución de mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y se realizó extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina y después se secó y se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se separó y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,14 g de 2-(3-nitro-4-fenoxifenil)-4-benceno-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo.

m/e de IEN/EM: 385,0 ( $M^+ + H$ ,  $C_{19}H_{17}N_2O_5S$ )

- 25 (3) Una solución de mezcla de reacción preparada suspendiendo 1,14 g de 2-(3-nitro-4-fenoxifenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo en 15 ml de etanol y añadiendo 300 mg de paladio/carbono (10 % en peso) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas en una atmósfera de hidrógeno. La solución de mezcla de reacción se filtró con celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 1,05 g de 2-(3-amino-4-fenoxifenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo.

m/e de IEN/EM: 355,1 ( $M^+ + H$ ,  $C_{19}H_{19}N_2O_3S$ )

- 30 (4) De una manera similar a la del Ejemplo 24, se obtuvieron 458 mg de ácido 4-metil-2-[4-fenoxi-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico usando 1,05 g de 2-(3-amino-4-fenoxifenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo.

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm): 2,67 (3H, s), 7,11 - 7,29 (4H, m), 7,43 - 7,48 (2H, m), 8,15 (1H, dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz), 8,42 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 9,97 (1H, s).

Tiempo de retención de HPLC: 10,79 min.

Masa obs. ( $M^+ + H$ ): 380,0803

- 35 Masa pred. ( $M^+ + H$ ): 380,0812

Fórmula (M):  $C_{18}H_{13}N_5O_3S$

**[Ejemplos 34 a 48]**

Los compuestos de los N.º de Compuesto 34 a 48 se sintetizaron de una manera similar a la del Ejemplo 33.

[Tabla 9]

| Ejemplo | Compuesto N.º | Tiempo de retención de HPLC | Masa obs. ( $M^+ + H$ ) | Masa pred. ( $M^+ + H$ ) | Fórmula (M)            | RMN $^1H$                                                                                                                                                                                                |
|---------|---------------|-----------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 34      | 34            | 10,67                       | 398,0722                | 398,0718                 | $C_{18}H_{12}FN_5O_3S$ | 400 MHz (DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ) 2,67 (3H, s), 7,11 (1H, d, <i>J</i> = 8,8Hz), 7,30-7,48 (4H, m), 8,16 (1H, dd, <i>J</i> = 2,4, 8,8 Hz), 8,44 (1H, d, <i>J</i> = 2,4Hz), 9,99 (1H, s)               |
| 35      | 35            | 10,80                       | 410,0908                | 410,0918                 | $C_{19}H_{15}N_5O_4S$  | 400 MHz (DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ) 2,68 (3H, s), 3,71 (3H, s), 6,90 (1H, d, <i>J</i> = 8,8Hz), 7,03-7,31 (4H, m), 8,10 (1H, dd, <i>J</i> = 2,4, 8,8 Hz), 8,38 (1H, d, <i>J</i> = 2,8Hz), 9,94 (1H, s) |

| Ejemplo | Compuesto N.º | Tiempo de retención de HPLC | Masa obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                    | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                      |
|---------|---------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 36      | 36            | 10,63                       | 416,0620                      | 416,0623                       | C <sub>18</sub> H <sub>11</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S | 400 MHz (DMSO d <sub>6</sub> ) 2,66 (3H, s), 7,18 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,35-7,45 (3H, m), 8,18 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,4Hz), 10,00 (1H, s)                         |
| 37      | 37            | 10,87                       | 398,0717                      | 398,0718                       | C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S               | 300 MHz (DMSO d <sub>6</sub> ) 2,68 (3H, s), 7,02-7,18 (3H, m), 7,27 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,50 (1H, c, J = 8,1Hz), 8,18 (1H, dd, J = 2,1, 8,7Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,1Hz), 9,98 (1H, s) |
| 38      | 38            | 11,49                       | 394,0958                      | 394,0968                       | C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S                | 300 MHz (DMSO d <sub>6</sub> ) 2,31 (3H, s), 2,68 (3H, s), 6,97-7,16 (4H, m), 7,32-7,37 (1H, m), 8,16 (1H, dd, J = 2,7, 9,0Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,1Hz), 9,98 (1H, s)                   |
| 39      | 39            | 11,17                       | 414,0421                      | 414,0422                       | C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> C <sub>1</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S | 300 MHz (DMSO d <sub>6</sub> ) 2,68 (3H, s), 7,02 (1H, d, J = 8,7Hz), 7,14-7,81 (4H, m), 8,18 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,46 (1H, s), 9,98 (1H, s), 13,37 (1H, s a)                          |
| 40      | 40            | 11,56                       | 412,0884                      | 412,0874                       | C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S               | 300 MHz (DMSO d <sub>6</sub> ) 2,23 (3H, s), 2,68 (3H, s), 7,07-7,28 (4H, m), 8,15 (1H, dd, J = 2,7, 8,7 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,1Hz), 9,99 (1H, s)                                     |
| 41      | 41            | 11,39                       | 412,0873                      | 412,0874                       | C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S               | 300 MHz (DMSO d <sub>6</sub> ) 2,21 (3H, s), 2,68 (3H, s), 6,92 (1H, d, J = 8,7Hz), 7,15-7,30 (3H, m), 8,13 (1H, dd, J = 2,1, 9,0Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,1Hz), 10,00 (1H, s)            |
| 42      | 42            | 10,83                       | 416,0607                      | 416,0623                       | C <sub>18</sub> H <sub>11</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S | 300 MHz (DMSO d <sub>6</sub> ) 2,68 (3H, s), 7,13-7,61 (4H, m), 8,15 (1H, dd, J = 2,1, 9,0 Hz), 8,44 (1H, d, J = 2,1 Hz), 10,01 (1H, s)                                                 |

[Tabla 10]

| Ejemplo | Compuesto N.º | Tiempo de retención de HPLC | Masa obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                    | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                           |
|---------|---------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 43      | 43            | 10,80                       | 428,0819                      | 428,0823                       | C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S               | 300 MHz (DMSO d <sub>6</sub> ) 2,67 (3H, s), 3,77 (3H, s), 6,97-7,10 (3H, m), 7,32-7,40 (1H, m), 8,10 (1H, dd, J = 2,1, 8,7Hz), 8,40 (1H, d, J = 2,1Hz), 9,92 (1H, s)        |
| 44      | 44            | 11,36                       | 394,0973                      | 394,0968                       | C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S                | 300 MHz (DMSO d <sub>6</sub> ) 2,12 (3H, s), 2,65 (3H, s), 6,91 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,11-7,38 (4H, m), 8,10 (1H, dd, J = 2,1, 9,0Hz), 8,39 (1H, d, J = 2,1Hz), 9,98 (1H, s) |
| 45      | 45            | 11,54                       | 394,0963                      | 394,0968                       | C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S                | 300 MHz (DMSO d <sub>6</sub> ) 2,11 (3H, s), 2,66 (3H, s), 7,07-7,28 (5H, m), 8,11 (1H, dd, J = 2,1, 8,7 Hz), 8,37 (1H, d, J = 2,1Hz), 9,98 (1H, s)                          |
| 46      | 46            | 11,58                       | 412,0876                      | 412,0874                       | C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S               | 300 MHz (DMSO d <sub>6</sub> ) 2,31 (3H, s), 2,67 (3H, s), 6,86-6,97 (3H, m), 7,27 (1H, d, J = 9,0Hz), 8,16 (1H, dd, J = 2,1, 8,7Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,1Hz), 9,92 (1H, s)  |
| 47      | 47            | 10,76                       | 416,0629                      | 416,0623                       | C <sub>18</sub> H <sub>11</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S | 300 MHz (DMSO d <sub>6</sub> ) 2,67 (3H, s), 7,07-7,40 (4H, m), 8,11 (1H, dd, J = 2,4, 8,7 Hz), 8,44 (1H, d, J = 2,1Hz), 9,71 (1H, s)                                        |

|    |    |       |          |          |                                                                 |                                                                                                                                                      |
|----|----|-------|----------|----------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 48 | 48 | 11,36 | 412,0871 | 412,0874 | C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S | 300 MHz (DMSO d <sub>6</sub> ) 2,30 (3H, s), 2,68 (3H, s), 7,11-7,36 (4H, m), 8,16 (1H, dd, J = 2,1, 8,7 Hz), 8,44 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,99 (1H, s) |
|----|----|-------|----------|----------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**[Ejemplo 49]**

Síntesis de ácido 4-metil-2-{4-[(2-metilpropil)sulfanil]-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil}-1,3-tiazol-5-carboxílico (Compuesto N.º 49) (Método de Síntesis (D))

- 5 (1) Una solución de mezcla de reacción preparada suspendiendo 155,2 mg de 2-[4-fluoro-3-nitrofenil]-4-benceno-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo y 244,4 mg de carbonato de cesio en 1,5 ml de N,N-dimetilformamida y añadiendo 49,6 mg de 2-metilpropiltiol se calentó con agitación a 80 °C durante 5 horas en una atmósfera de nitrógeno. La solución de mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 3 ml de agua y se realizó extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto de 2-[4-(2-metilpropiltio)-3-nitrofenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo.
- 10 (2) El producto en bruto de 2-[4-(2-metilpropiltio)-3-nitrofenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido anteriormente se redujo usando paladio carbono en una atmósfera de hidrógeno para obtener 2-[3-amino-4-(2-metilpropiltio)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo.
- 15 (3) Una solución de mezcla de reacción preparada suspendiendo 2-[3-amino-4-(2-metilpropiltio)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido anteriormente en 2,0 ml de ácido acético y añadiendo 65 mg de azida sódica y 148 mg de orto formiato de trietilo se calentó a 70 °C durante 5 horas en una atmósfera de nitrógeno. La solución de mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y se realizó extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina y después se secó y se concentró a presión reducida, seguido de purificación por un método convencional para obtener 123 mg de 4-metil-2-{4-[(2-metilpropil)sulfanil]-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil}-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo.
- 20 (4) Una solución de mezcla de reacción preparada añadiendo 123 mg de 4-metil-2-{4-[(2-metilpropil)sulfanil]-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil}-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo a 2 ml de una solución mixta de tetrahidrofurano/metanol = 1/1 y añadiendo 0,5 ml de una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la adición de 0,5 ml de ácido clorhídrico 2 M a la solución de mezcla de reacción con agitación, se añadieron 3 ml de agua y se realizó extracción usando acetato de etilo. La fase orgánica se concentró, seguido de purificación por un método convencional para obtener 67,9 mg de ácido 4-metil-2-{4-[(2-metilpropil)sulfanil]-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil}-1,3-tiazol-5-carboxílico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm): 0,91 (6H, d, J = 8,0 Hz), 1,75 (1H, septuplete, J = 8,0 Hz), 2,66 (3H, s), 2,93 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,17 - 8,19 (2H, m), 9,89 (1H, s), 13,48 (1H, s a)
- 25 (5) Tiempo de retención de HPLC: 11,19 min.
- 30 Masa obs. (M<sup>+</sup>+H): 376,0887
- Masa pred. (M<sup>+</sup>+H): 376,0896
- Fórmula (M): C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>

**[Ejemplos 50 y 51]**

- 35 Los compuestos de los N.º de Compuesto 50 y 51 se sintetizaron de una manera similar a la del Ejemplo 49.

[Tabla 11]

| Ejemplo | Compuesto N.º | Tiempo de retención de HPLC | Masa obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                                  | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                  |
|---------|---------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 50      | 50            | 10,45                       | 362,0736                      | 362,0740                       | C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> | 400 MHz (DMSO d <sub>6</sub> ) 1,15 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,62 (3H, s), 3,56-3,63 (1H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,14-8,18 (2H, m), 9,82 (1H, s) |
| 51      | 51            | 11,83                       | 410,0730                      | 410,0740                       | C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> | 400 MHz (DMSO d <sub>6</sub> ) 2,33 (3H, s), 2,65 (3H, s), 7,18-7,37 (5H, m), 8,10 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,26 (1H, s), 9,96 (1H, s), 13,49 (1H, s a) |

**[Ejemplo 52]**

Síntesis de ácido 4-metil-2-[4-(N,N-dietilamino)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico (Compuesto N.º52)

(1) Una solución de mezcla de reacción preparada suspendiendo 220 mg de 5-bromo-2-fluoronitrobenzoceno y 276 mg de carbonato potásico en 2 ml de N,N-dimetilformamida y añadiendo 88 mg de N,N-dietilamina se calentó con agitación a 40 °C durante 14 horas en una atmósfera de nitrógeno. La solución de mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 3 ml de agua y se realizó extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto de 5-bromo-2-(N,N-dietilamino)nitrobenzoceno.

(2) Se preparó una suspensión añadiendo 210,3 mg de hidrógeno carbonato potásico, 5,3 mg de cloruro de paladio (II), 49,3 mg de un complejo de bromuro de cobre (I) - sulfuro de dimetilo y 21,5 mg de 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo al producto en bruto de 5-bromo-2-(N,N-dietilamino)nitrobenzoceno obtenido anteriormente, seguido de suspensión de la mezcla en 2 ml de tolueno. Una solución de mezcla de reacción preparada añadiendo 188,3 mg de 4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo y 10,6 mg de ácido isobutírico a la suspensión se calentó a 130 °C durante 13 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de solución de reacción y se realizó extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida y después el producto en bruto resultante se separó y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 256,1 mg de 2-[4-(N,N-dietilamino)-3-nitrofenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo.

(3) Se redujo 2-[4-(N,N-dietilamino)-3-nitrofenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido anteriormente mediante paladio carbono en una atmósfera de hidrógeno para obtener 2-[3-amino-4-(N,N-dietilamino) fenil]-4-benzoceno-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo.

(4) Una solución de mezcla de reacción preparada suspendiendo 2-[3-amino-4-(N,N-dietilamino)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido anteriormente en 3,0 ml de ácido acético y añadiendo 91,6 mg de azida sódica y 209,2 mg de orto formiato de trietilo se calentó a 70 °C durante 5 horas en una atmósfera de nitrógeno. La solución de mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se realizó extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina y después se secó y se concentró a presión reducida, seguido de purificación por un método convencional para obtener 295,9 mg de 2-[4-(N,N-dietilamino)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo.

(5) Una solución de mezcla de reacción preparada disolviendo 295,9 mg de 2-[4-(N,N-dietilamino)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido anteriormente en 3 ml de una solución mixta de tetrahidrofurano/metanol = 1/1 y añadiendo 2,0 ml de una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la adición de 2,0 ml de ácido clorhídrico 2 M a la solución de mezcla de reacción, la mezcla se purificó por un método convencional para obtener 199,9 mg de ácido 4-metil-2-[4-(N,N-dietilamino)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm): 0,85 (6H, d, J = 8,0 Hz), 2,64 (3H, s), 2,80 (4H, d, J = 8,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,02 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,08 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz), 9,82 (1H, s)

Tiempo de retención de HPLC: 10,50 min.

Masa obs. (M<sup>+</sup>+H): 359,1289

Masa pred. (M<sup>+</sup>+H): 359,1285

Fórmula (M): C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S

**[Ejemplo 53]**

El compuesto del N.º de Compuesto 53 se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 52. [Tabla 12]

| Ejemplo | Compuesto N.º | Tiempo de retención de HPLC | Masa obs. (M <sup>+</sup> +H) | Masa pred. (M <sup>+</sup> +H) | Fórmula (M)                                                     | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                           |
|---------|---------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 53      | 53            | 9,75                        | 357,1124                      | 357,1128                       | C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S | 400 MHz (DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ) 1,75 (4H, s), 2,61 (3H, s), 2,81 (4H, s), 7,01 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,83 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 8,8Hz), 9,80 (1H, s) |

**[Ejemplo 54]**

La actividad inhibidora de la xantina oxidasa se midió para los compuestos sintetizados según los Ejemplos anteriores.

**(1) Preparación de compuestos de ensayo**

5 El compuesto de ensayo se disolvió en DMSO (fabricado por Sigma Co.) para preparar una solución 20 mM. La solución se ajustó a una concentración óptima y se usó para la prueba.

**(2) Método de medición**

10 La evaluación de la actividad inhibidora de la xantina oxidasa de los compuestos de la presente invención se realizó mediante el método descrito en la referencia (Method Enzymatic Analysis, 1, 521-522, 1974) con una modificación parcial. Esta evaluación se llevó a cabo midiendo la actividad de xantina oxidoreductasa tipo oxidasa. Concretamente, se preparó una solución de xantina (fabricada por Sigma Co.) a 10 mM usando una solución de hidróxido de sodio 20 mM y a continuación se mezcló con tampón fosfato 100 mM para ajustar a 30  $\mu$ M. Se añadieron 75  $\mu$ l de la solución a cada pocillo de una placa de 96 pocillos. El compuesto de ensayo diluido con DMSO a una concentración final de 100 veces se añadió a cada pocillo, a 1,5  $\mu$ l por pocillo. Después de mezclar la placa, se midió la absorbancia a 290 nm con un lector de microplacas SPECTRA MAX Plus 384 (fabricado por Molecular Devices, LLC). Posteriormente, la xantina oxidoreductasa de tipo oxidasa (de suero de mantequilla, fabricada por Calbiochem Novabiochem Corp.) se preparó a 30,6 mU/ml utilizando una solución tampón fosfato 100 mM y se añadió a cada pocillo a 73,5  $\mu$ l por pocillo. Inmediatamente después de mezclar, se midió el cambio de absorbancia a 290 nm durante 5 minutos. La actividad enzimática de la solución de DMSO sin compuesto de ensayo se usó como control del 100 %, y se calculó la tasa inhibitoria de los compuestos de ensayo. Mediante un ajuste a la curva de respuesta a la dosis se calculó la concentración inhibitoria del cincuenta por ciento de los compuestos de ensayo sobre la xantina oxidoreductasa de tipo oxidasa.

Los resultados se muestran en la siguiente tabla. Téngase en cuenta que los símbolos (+, ++, +++) en la tabla representan los valores de actividad inhibitoria, como se muestra a continuación.

10,0 nM  $\leq$  CI<sub>50</sub>: +

25 5,0 nM  $\leq$  CI<sub>50</sub> < 10,0 nM: ++

1,0 nM  $\leq$  CI<sub>50</sub> < 5,0 nM: +++

[Tabla 13]

| Compuesto N.º | Actividad inhibidora | Compuesto N.º | Actividad inhibidora | Compuesto N.º | Actividad inhibidora | Compuesto N.º | Actividad inhibidora |
|---------------|----------------------|---------------|----------------------|---------------|----------------------|---------------|----------------------|
| 1             | +++                  | 15            | +                    | 28            | +++                  | 41            | +++                  |
| 2             | ++                   | 16            | +++                  | 29            | +++                  | 42            | +++                  |
| 3             | ++                   | 12            | +++                  | 30            | +++                  | 43            | +++                  |
| 4             | ++                   | 18            | +++                  | 21            | +++                  | 44            | +++                  |
| 5             | ++                   | 19            | +++                  | 32            | +++                  | 45            | +++                  |
| 6             | ++                   | 20            | +++                  | 33            | +++                  | 46            | +++                  |
| 7             | +                    | 21            | +++                  | 34            | +++                  | 47            | +++                  |
| 8             | +                    | 22            | +                    | 35            | +++                  | 48            | +++                  |
| 9             | +++                  | 23            | +                    | 36            | +++                  | 49            | +++                  |
| 10            | ++                   | 24            | +++                  | 37            | +++                  | 50            | +++                  |
| 11            | +++                  | 25            | +++                  | 38            | +++                  | 51            | +++                  |
| 12            | +++                  | 26            | +++                  | 39            | +++                  | 52            | +++                  |
| 13            | +++                  | 27            | +++                  | 40            | +++                  | 53            | +++                  |
| 14            | +++                  |               |                      |               |                      |               |                      |

**[Ejemplo 55]**

30 Efecto hipouricémico (ratas normales)

El efecto hipouricémico se confirmó para los compuestos de N.º de compuesto 17, 24, 25 y 26. Se administró un compuesto de ensayo suspendido en una solución de metilcelulosa al 0,5 % a ratas macho Sprague-Dawley de 8 a 9

semanas de edad (Japan Charles River Co.) por administración oral por sonda gástrica usando una aguja de alimentación. Después de que se recogiera sangre de la vena de la cola 2 horas después de la administración, se separó el plasma. El nivel de ácido úrico en la muestra de sangre se midió mediante el método de la uricasa, utilizando un espectrómetro de absorción, así como un kit de determinación de ácido úrico (L type Wako UA F: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). El porcentaje de efecto hipouricémico se determinó mediante la siguiente expresión:

Porcentaje de efecto hipouricémico (%) =  $(\text{Nivel de ácido úrico del animal de control} - \text{Nivel de ácido úrico del animal al que se administró compuesto de ensayo}) \times 100 / \text{Nivel de ácido úrico del animal de control}$ .

Todos los compuestos de N.º de compuesto 17, 24, 25 y 26 mostraron un efecto hipouricémico del 50 % o más a la dosis de 10 mg/kg.

- 10 Adicionalmente, los compuestos de N.º de compuesto 24, 25 y 26 mostraron un efecto hipouricémico del 50 % o más, incluso a la dosis de 1 mg/kg.

A partir de los resultados anteriores, se demostró que los compuestos de la presente invención tienen un potente efecto hipouricémico.

#### [Ejemplo 56]

- 15 Efecto hipouricémico prolongado (ratas normales)

Mediante el uso de compuestos de N.º de compuesto 17, 25 y 26, se administró un compuesto de ensayo a ratas macho Sprague-Dawley de la misma manera que en el Ejemplo 55. Después de que se recogiera sangre de la vena de la cola 24 horas después de la administración, se separó el plasma. El nivel de ácido úrico en la sangre se midió mediante el método de la uricasa, utilizando un espectrómetro de absorción y un kit de determinación de ácido úrico (L type Wako UAF: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). El porcentaje de efecto hipouricémico se determinó mediante la siguiente expresión: Porcentaje de efecto hipouricémico (%) =  $(\text{Nivel de ácido úrico del animal de control} - \text{Nivel de ácido úrico del animal al que se administró compuesto de ensayo}) \times 100 / \text{Nivel de ácido úrico del animal de control}$ .

Todos los compuestos de N.º de compuesto 17, 25 y 26 mostraron un efecto hipouricémico del 50 % o más en 24 horas después de la administración a la dosis de 10 mg/kg.

- 25 Adicionalmente, todos los compuestos de N.º de compuesto 25 y 26 mostraron un efecto hipouricémico del 40 % o más en 24 horas después de la administración incluso a la dosis de 3 mg/kg.

A partir de los resultados anteriores, los compuestos de la presente invención tienen un efecto hipouricémico prolongado durante un largo período de tiempo.

#### [Ejemplo 57]

- 30 Efecto hipouricémico (perros Beagle hiperuricémicos)

Se confirmó para los compuestos de N.º de compuesto 25 el efecto hipouricémico en un perro Beagle hiperuricémico inducido con ácido oxónico. Se administró un compuesto de ensayo suspendido en una solución de metilcelulosa al 0,5 % a un perro Beagle (Kitayama labes) mediante administración oral por sonda gástrica. El oxonato de potasio (50 mg/kg) se administró por vía subcutánea antes y 4 horas después de la administración del compuesto. Después de que se recogiera sangre de la vena cefálica 8 horas después de la administración, se separó el plasma. Se midió el nivel de ácido úrico en la muestra de plasma mediante el método de LC-MS/MS y el porcentaje de efecto hipouricémico se determinó mediante la siguiente expresión:

Porcentaje de efecto hipouricémico (%) =  $(\text{Nivel de ácido úrico del animal de control} - \text{Nivel de ácido úrico del animal al que se administró compuesto de ensayo}) \times 100 / \text{Nivel de ácido úrico del animal de control}$ .

- 40 Los compuestos de N.º de compuesto 25 mostraron un efecto hipouricémico a la dosis de 10 mg/kg.

A partir de los resultados anteriores, se demostró que los compuestos de la presente invención tienen un potente efecto hipouricémico en perros Beagle.

#### [Ejemplo 58]

Efecto inhibidor prolongado de la xantina oxidasa en tejidos y plasma.

- 45 Para "xantina oxidasa" en la presente invención, en lo que respecta a este ejemplo, se distinguen las actividades catalizadoras de la reacción oxidativa que se producen mediante la xantina oxidoreductasa de tipo oxidasa únicamente y mediante ambas xantina oxidoreductasa, de tipo oxidasa y de tipo deshidrogenasa. La primera es "actividad de XO" y la segunda es "actividad de XOR". En "actividad de XO tisular", "actividad de XO plasmática", "inhibición de la actividad de XOR tisular", "inhibición de la actividad de XOR tisular" y similares, "actividad de XO" y "actividad de XOR" tienen los mismos significados que se definieron anteriormente. El tejido incluye hígado, riñón,
- 50

tejido adiposo, intestino y vasos. Además, el porcentaje de inhibición de la actividad de XO y el de la inhibición de la actividad de XO en la misma muestra se consideran similares, según los resultados a continuación.

Se confirmó para los compuestos de N.º de compuesto 17, 25 y 26 el efecto inhibidor de la actividad de XO tisular, la actividad de XOR tisular y la actividad de XO plasmática. Se administró un compuesto de ensayo suspendido en una solución de metilcelulosa al 0,5 % a ratas macho Sprague-Dawley de 7 a 9 semanas de edad (Japan Charles River Co.) por administración oral por sonda gástrica usando una aguja de alimentación. Se extrajo sangre de la vena abdominal y se recogió tejido a las 24 o 27 horas después de la administración. La muestra de plasma se preparó por centrifugación.

Se midieron la actividad de XO tisular, la actividad de XOR tisular y la actividad de XO plasmática mediante el ensayo basado en pterina que utiliza la reacción en que la pterina se oxida mediante cada tipo de xantina oxidoreductasa para producir isoxantopterina fluorescente. De forma resumida, se homogeneizaron tejidos congelados con tampón fosfato de potasio, pH 7,4, que contenía ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) 1 mM e inhibidores de proteasas para preparar una concentración de los tejidos de la siguiente manera (hígado: 25 mg/ml, riñón: 25 mg/ml, intestino: 5 mg/ml, tejido adiposo: 5 mg/ml, vasos: 30 mg/ml). Después, los homogeneizados se centrifugaron a 12.000 rpm durante 15 min a 4 °C. Cuando se midió la actividad de XO, el sobrenadante de tejido y plasma se incubaron respectivamente con solución de pterina 50 µM a 37 °C. Cuando se midió la actividad de XOR, el sobrenadante del homogeneizado de tejido se incubó con pterina 50 µM y solución de azul de metileno 50 µM a 37 °C. Como control, también se incubó con solución de pterina, de la misma manera, xantina oxidoreductasa de tipo oxidasa (de suero de mantequilla, fabricada por Calbiochem Novabiochem Corp.). La actividad de XO y la actividad de XOR de las muestras se determinaron a partir de la intensidad de fluorescencia, que se normalizó por el valor de intensidad del control y la concentración de proteínas.

El porcentaje de inhibición de la actividad de XO y la inhibición de la actividad de XOR se determinaron mediante la siguiente expresión:

Porcentaje de inhibición de la actividad de XO o de XOR (%) = (actividad de XO o de XOR del animal de control - actividad de XO o de XOR del animal al que se administró compuesto de ensayo) x 100/ actividad de XO o de XOR del animal de control.

Las actividades de XO de hígado y de riñón y la actividad de XO plasmática 27 horas después de la administración de los compuestos 17, 25 y 26 se muestran en la siguiente tabla.

[Tabla 14]

% de inhibición de la actividad de XO tisular y plasmática (27 horas después de la administración)

**% de inhibición (frente a vehículo)**

| compuesto     | 17    |        | 25    |       | 26    |       |
|---------------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|
| Dosis (mg/kg) | 1     | 10     | 1     | 10    | 1     | 10    |
| Hígado        | ≥80 % | ≥90 %  | ≥80 % | ≥90 % | ≥80 % | ≥90 % |
| Riñón         | ≥60 % | ≥ 80 % | ≥60 % | ≥80 % | ≥60 % | ≥80   |
| Plasma        | ≥25 % | ≥40 %  | ≥25 % | ≥40 % | ≥25 % | ≥40 % |

Las actividades de XOR de intestino, tejido adiposo y vasos 24 horas después de la administración del compuesto 25 se muestran en la siguiente tabla.

[Tabla 15]

% de inhibición de la actividad de XOR tisular (24 horas después de la administración)

**% de inhibición (frente a vehículo)**

| Compuesto      | 25    |       |
|----------------|-------|-------|
| Dosis (mg/kg)  | 1     | 10    |
| Intestino      | ≥60 % | ≥80 % |
| Tejido adiposo | ≥30 % | ≥60 % |
| Vaso           | ≥25 % | ≥40 % |

Todos los compuestos de N.º de compuesto 17, 25 y 26 inhibieron el 80 % o más de la actividad XO, 27 horas después

de la administración del fármaco, en comparación con el animal de control, a la dosis de 10 mg/kg, en el hígado.

Todos los compuestos de N.º de compuesto 17, 25 y 26 inhibieron el 70 % o más de la actividad de XO, 27 horas después de la administración del fármaco, en comparación con el animal de control, a la dosis de 10 mg/kg, en el riñón.

- 5 Todos los compuestos de N.º de compuesto 17, 25 y 26 inhibieron el 40 % o más de la actividad de XO, 27 horas después de la administración del fármaco, en comparación con el animal de control, a la dosis de 10 mg/kg, en plasma.

Además, el compuesto N.º 25 inhibió el 80 % o más de la actividad de XOR, 24 horas después de la administración del fármaco, en comparación con el animal de control, a la dosis de 10 mg/kg, en intestino.

- 10 El compuesto N.º 25 inhibió el 60 % o más de la actividad de XOR, 24 horas después de la administración del fármaco, en comparación con el animal de control, a la dosis de 10 mg/kg, en tejido adiposo.

El compuesto N.º 25 inhibió el 40 % o más de la actividad de XOR, 24 horas después de la administración del fármaco, en comparación con el animal de control, a la dosis de 10 mg/kg, en vasos.

- 15 El compuesto N.º 25 inhibió el 80 % o más de la actividad de XOR y de la actividad de XO, 24 horas después de la administración del fármaco, respectivamente, en comparación con el animal de control, a la dosis de 10 mg/kg, en hígado.

El compuesto N.º 25 inhibió el 70 % o más de la actividad de XOR y de la actividad de XO, 24 horas después de la administración del fármaco, respectivamente, en comparación con el animal de control, a la dosis de 10 mg/kg, en el riñón.

- 20 Adicionalmente, todos los compuestos de N.º de compuesto 17, 25 y 26 inhibieron el 80 % o más de la actividad de XO, 27 horas después de la administración del fármaco, en comparación con el animal de control, incluso a la dosis de 1 mg/kg, en el hígado.

Todos los compuestos de N.º de compuesto 17, 25 y 26 inhibieron el 60 % o más de la actividad de XO, 27 horas después de la administración del fármaco, en comparación con el animal de control, incluso a la dosis de 1 mg/kg, en el riñón.

- 25 Todos los compuestos de N.º de compuesto 17, 25 y 26 inhibieron el 25 % o más de la actividad de XO, 27 horas después de la administración del fármaco, en comparación con el animal de control, incluso a la dosis de 1 mg/kg, en plasma.

Además, el compuesto N.º 25 inhibió el 60 % o más de la actividad de XOR, 24 horas después de la administración del fármaco, en comparación con el animal de control, a la dosis de 1 mg/kg, en intestino.

- 30 El compuesto N.º 25 inhibió el 30 % o más de la actividad de XOR, 24 horas después de la administración del fármaco, en comparación con el animal de control, a la dosis de 1 mg/kg, en tejido adiposo.

El compuesto N.º 25 inhibió el 25 % o más de la actividad de XOR, 24 horas después de la administración del fármaco, en comparación con el animal de control, a la dosis de 1 mg/kg, en vasos.

- 35 El compuesto N.º 25 inhibió el 80 % o más de la actividad de XOR y de la actividad de XO, 24 horas después de la administración del fármaco, respectivamente, en comparación con el animal de control, a la dosis de 1 mg/kg, en hígado.

El compuesto N.º 25 inhibió el 60 % o más de la actividad de XOR y de la actividad de XO, 24 horas después de la administración del fármaco, respectivamente, en comparación con el animal de control, a la dosis de 1 mg/kg, en el riñón.

- 40 A partir de los resultados anteriores, se demostró que los compuestos de la presente invención tienen un efecto inhibidor prolongado de la actividad de XO o de la actividad de XOR.

#### **[Aplicabilidad industrial]**

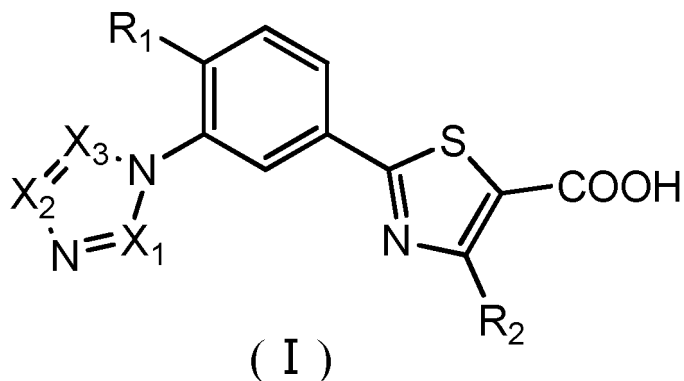
Un compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tienen una actividad inhibidora de la xantina oxidasa y pueden usarse como un agente terapéutico o agente preventivo para enfermedades asociadas con la xantina oxidasa, tales como la gota, hiperuricemia, síndrome de lisis tumoral, cálculos urinarios, hipertensión, dislipidemia, diabetes, enfermedades cardiovasculares tales como la arterioesclerosis o la insuficiencia cardíaca, enfermedades renales tales como la nefropatía diabética, enfermedades respiratorias, tales como enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedades inflamatorias intestinales o enfermedades autoinmunitarias, el cual se puede aplicar clínicamente como un inhibidor de la xantina oxidasa.

50

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula Química 1]



5 en donde  $R_1$  representa OR, NRR' que puede formar un anillo o SR, en el que R y R' representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal, cíclico o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o una pluralidad de grupos alcoxi lineales, cíclicos o ramificados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, átomos de halógeno o grupos hidroxilo, un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o una pluralidad de grupos alquilo lineales, cíclicos o ramificados que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, grupos alcoxi lineales, cíclicos o ramificados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono o átomos de halógeno, o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o una pluralidad de grupos alquilo lineales, ramificados o cíclicos que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, grupos alcoxi lineales, cíclicos o ramificados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono o un átomo de halógeno,

15  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal, cíclico o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, y

$X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  son independientemente  $CR_3$  o un átomo de nitrógeno, o  $X_1$  es  $CR_3$  o un átomo de nitrógeno, y  $X_2$  y  $X_3$  forman juntos un anillo de benceno, en el que  $R_3$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal, cíclico o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,

20 en donde "un grupo arilo" significa un grupo hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y

en donde "un grupo heteroarilo" significa un grupo piridilo, grupo pirazilo, grupo pirimidilo, grupo furilo, grupo tienilo, grupo isoxazolilo, grupo isotiazolilo, grupo benzofuranilo, grupo benzotienilo, grupo benzotiazolilo, grupo benzoimidazolilo, grupo benzooxazolilo, grupo piranilo, grupo imidazolilo, grupo oxazolilo, grupo tiazolilo, grupo triazinilo, grupo triazolilo, grupo benzoxazolilo o grupo benzoisoxazolilo.

25 2. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R_1$  es OR.

3. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R_1$  es SR.

4. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R_1$  es NRR' que puede formar un anillo.

30 5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R y R' son independientemente un grupo alquilo lineal, cíclico o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o una pluralidad de grupos alcoxi lineales, cíclicos o ramificados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, átomos de halógeno o grupos hidroxilo, o un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o una pluralidad de grupos alquilo lineales, cíclicos o ramificados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, grupos alcoxi lineales, cíclicos o ramificados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono o átomos de halógeno.

35 6. El compuesto según la reivindicación 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R y R' son independientemente un grupo alquilo lineal, cíclico o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o una pluralidad de grupos alcoxi lineales, cíclicos o ramificados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono o átomos de halógeno o grupos hidroxilo.

40 7. El compuesto según la reivindicación 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R_1$  es OR o SR y R es un grupo isopropilo, un grupo isobutilo o un grupo neopentilo.

8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde  $R_2$  es un grupo hidrógeno o un grupo alquilo lineal, cíclico o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

9. El compuesto según la reivindicación 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R_2$  es un grupo metilo.

5 10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  son independientemente  $CR_3$  o un átomo de nitrógeno.

11. El compuesto según la reivindicación 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $X_1$  es un átomo de nitrógeno,  $X_2$  es  $CR_3$  o un grupo nitrógeno y  $X_3$  es  $CR_3$ .

12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R_3$  es un átomo de hidrógeno.

10 13. El compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona entre los siguientes (1) a (53) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

(1) ácido 2-[3-(1 H-imidazol-1-il)-4-(2-metilpropoxi)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(2) ácido 2-[4-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(1 H-imidazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(3) ácido 2-[4-(ciclobutilmetoxi)-3-(1 H-imidazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

15 (4) ácido 2-[4-(ciclopentilmetoxi)-3-(1H-imidazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(5) ácido 2-[4-(ciclopentiloxi)-3-(1H-imidazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(6) ácido 2-[4-(ciclohexiloxi)-3-(1H-imidazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(7) ácido 2-[3-(1H-imidazol-1-il)-4-fenoxifenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(8) ácido 2-[4-(2-fluorofenoxi)-3-(1H-imidazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

20 (9) ácido 4-metil-2-[3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-4-(2-metilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico

(10) ácido 4-metil-2-[3-(5-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)-4-(2-metilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico

(11) ácido 2-[3-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)-4-(2-metilpropoxi)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(12) ácido 4-metil-2-[3-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(2-metilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico

(13) ácido 4-metil-2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico

25 (14) ácido 4-metil-2-[3-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(2-metilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico

(15) ácido 4-metil-2-[4-fenoxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico

(16) ácido 4-metil-2-[4-(propan-2-iloxi)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico

(17) ácido 4-metil-2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico

(18) ácido 2-[4-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

30 (19) ácido 2-[4-(ciclobutilmetoxi)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(20) ácido 2-[4-(propan-2-iloxi)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico

(21) ácido 2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico

(22) ácido 4-metil-2-[4-fenoxi-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico

(23) ácido 2-[4-(2-fluorofenoxi)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

35 (24) ácido 4-metil-2-[4-(propan-2-iloxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico

(25) ácido 4-metil-2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico

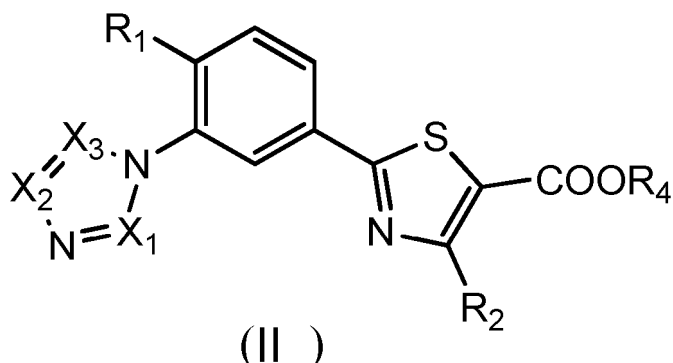
(26) ácido 2-[4-(2,2-dimetilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(27) ácido 2-[4-(ciclobutilmetoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(28) ácido 2-[4-(ciclopentiloxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

- (29) ácido 2-[4-(3-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico
- (30) ácido 2-[4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico
- (31) ácido 2-[4-(propan-2-iloxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico
- (32) ácido 2-[4-(2-metilpropoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico
- 5 (33) ácido 4-metil-2-[4-fenoxi-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico
- (34) ácido 2-[4-(2-fluorofenoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico
- (35) ácido 2-[4-(2-metoxifenoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico
- (36) ácido 2-[4-(2,6-difluorofenoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico
- (37) ácido 2-[4-(3-fluotofenoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico
- 10 (38) ácido 2-[4-(3-metilfenoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico
- (39) ácido 2-[4-(2-clorofenoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico
- (40) ácido 2-[4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico
- (41) ácido 2-[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico
- (42) ácido 2-[4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico
- 15 (43) ácido 2-[4-(2-fluoro-6-metoxifenoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico
- (44) ácido 2-[4-(2-metilfenoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico
- (45) ácido 2-[4-(4-metilfenoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico
- (46) ácido 2-[4-(3-fluoro-5-metilfenoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico
- (47) ácido 2-[4-(2,5-difluorofenoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico
- 20 (48) ácido 2-[4-(2-fluoro-5-metilfenoxi)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico
- (49) ácido 4-metil-2-[4-[(2-metilpropil)sulfanil]-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico
- (50) ácido 4-metil-2-[4-(propan-2-ilsulfanil)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico
- (51) ácido 4-metil-2-[4-[(4-metilfenil)sulfanil]-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxílico
- (52) ácido 2-[4-(N,N-dietilamino)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico
- 25 (53) ácido 4-metil-2-[4-(pirrolidina-1-il)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,3-tiazol 5-carboxílico.
14. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención de la gota, hiperuricemia, síndrome de lisis tumoral, cálculos urinarios, hipertensión, dislipidemia, diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades renales, enfermedades respiratorias, enfermedades inflamatorias intestinales o enfermedades autoinmunitarias.
- 30 16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de la gota o la hiperuricemia.
17. Un compuesto representado por la fórmula (II):

[Fórmula Química 2]



en donde  $R_1$  representa OR,  $NRR'$  que puede formar un anillo o SR, en el que R y R' representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal, cíclico o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o una pluralidad de grupos alcoxi lineales, cíclicos o ramificados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, átomos de halógeno o grupos hidroxilo, un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o una pluralidad de grupos alquilo lineales, cíclicos o ramificados que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, o grupos alcoxi lineales, ramificados o cíclicos que tienen de 1 a 8 átomos de carbono o átomos de halógeno, o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o una pluralidad de grupos alquilo lineales, ramificados o cíclicos que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, o grupos alcoxi lineales, ramificados o cíclicos que tienen de 1 a 8 átomos de carbono o un átomo de halógeno,

$R_2$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal, cíclico o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,

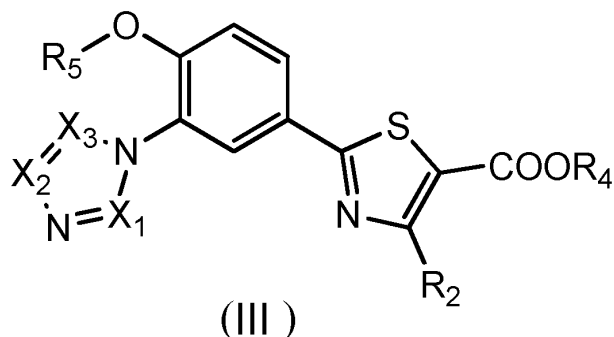
$X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  son independientemente  $CR_3$  o un átomo de nitrógeno, o  $X_1$  es  $CR_3$  o un átomo de nitrógeno, y  $X_2$  y  $X_3$  forman juntos un anillo de benceno, en el que  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo lineal, cíclico o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, y  $R_4$  representa un grupo protector de un grupo carboxilo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo metilo, grupo etilo, grupo isopropilo, grupo heptilo, grupo t-butilo, grupo metoximetilo, grupo metiltimetilo, grupo metoxietoximetilo, grupo metoxietilo y grupo bencilo;

en donde "un grupo arilo" significa un grupo hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y

en donde "un grupo heteroarilo" significa un grupo piridilo, grupo pirazilo, grupo pirimidilo, grupo furilo, grupo tienilo, grupo isoxazolilo, grupo isotiazolilo, grupo benzofuranilo, grupo benzotienilo, grupo benzotiazolilo, grupo benzoimidazolilo, grupo benzooxazolilo, grupo piranilo, grupo imidazolilo, grupo oxazolilo, grupo tiazolilo, grupo triazinilo, grupo triazolilo, grupo benzoxazolilo o grupo benzoisoxazolilo.

18. Un compuesto representado por la fórmula (III):

[Fórmula Química 3]



en donde  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal, cíclico o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,

$X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  son independientemente  $CR_3$  o un átomo de nitrógeno, o  $X_1$  es  $CR_3$  o un átomo de nitrógeno, y  $X_2$  y  $X_3$  forman juntos un anillo de benceno, en el que  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal, cíclico o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,

R<sub>4</sub> representa un grupo protector de un grupo carboxilo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo metilo, grupo etilo, grupo isopropilo, grupo heptilo, grupo t-butilo, grupo metoximetilo, grupo metiltiometilo, grupo metoxietoximetilo, grupo metoxietilo y grupo bencilo, y

- 5 R<sub>5</sub> representa un grupo protector de un grupo hidroxilo fenólico seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo metilo, grupo isopropilo, grupo alilo, grupo t-butilo, grupo metoximetilo, grupo metiltiometilo, grupo metoxietoximetilo, grupo 1-etoxietilo, grupo bencilo, grupo 4-metoxibencilo, grupo acetilo, grupo trimetilsililo y un grupo t-butildimetilsililo.