

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 603**

51 Int. Cl.:

C07D 277/62	(2006.01) A61P 13/12	(2006.01)
A61K 31/428	(2006.01) A61P 19/06	(2006.01)
A61P 3/04	(2006.01) C07D 417/02	(2006.01)
A61P 3/06	(2006.01) A61K 31/427	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01) C07D 417/10	(2006.01)
A61P 7/02	(2006.01)	
A61P 9/00	(2006.01)	
A61P 9/10	(2006.01)	
A61P 9/12	(2006.01)	
A61P 13/04	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2010** **E 10820564 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015** **EP 2484669**

54 Título: **Derivados de fenol**

30 Prioridad:

30.09.2009 JP 2009227402

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.10.2015

73 Titular/es:

FUJI YAKUHIN CO., LTD. (100.0%)
4-383 Sakuragi-Cho Omiya-ku
Saitama-shi, Saitama 330-0854, JP

72 Inventor/es:

KOBASHI, SEIICHI;
UDA, JUNICHIRO;
MIYATA, SACHIHO;
INOUE, TSUTOMU;
ASHIZAWA, NAOKI;
MATSUMOTO, KOJI;
TANIGUCHI, TETSUYA;
IWANAGA, TAKASHI y
NAGATA, OSAMU

74 Agente/Representante:

ARPE FERNÁNDEZ, Manuel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 549 603 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de fenol

5 Ambito técnico

[0001] La presente invención se refiere a un nuevo derivado de fenol que exhibe alta concentración de un compuesto inalterado en la orina, y también tiene una notable acción uricosúrica, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo o un solvato del mismo, y un producto farmacológico que contiene el mismo como ingrediente activo.

Antecedentes de la invención

15 [0002] El ácido úrico es generado por catabolizar purina que se forma por la descomposición de ácido nucleico y el trifosfato de adenosina (ATP en sus siglas en inglés) que es una fuente de energía del organismo vivo, y luego mediante la oxidación de la purina, xantina metabolizadas mediante xantina oxidasa o xantina deshidrogenasa. En el caso de los seres humanos, el ácido úrico (constante de disociación $pK_a = 5,75$) es un metabolito final de la purina, y está presente en el cuerpo como un ácido úrico libre o como sal.

20 [0003] El ácido úrico es usualmente excretado en la orina, y la hiperuricemia es causada cuando la producción de ácido úrico excede su excreción y el ácido úrico aumenta en la sangre. Cuando un exceso de nivel de ácido úrico en la sangre continúa por encima del límite superior (aproximadamente 7 mg/dL) de solubilidad durante un largo período, se precipita un cristal de un urato (normalmente sal de sodio).

[0004] Los cristales de urato se depositan en los tejidos o articulaciones cartilaginosas para formar un precipitado, y por tanto conduciendo a un nodo gotoso. Por lo cual, es causada la artritis gotosa aguda que evoluciona a la artritis gotosa crónica.

25 [0005] Cuando el cristal del urato se precipita en la orina, se crean daños renales (riñón gotoso), tales como nefritis intersticial, piedra urinaria y similares. Después de calmarse de un ataque de artritis gotosa aguda, se lleva a cabo la farmacoterapia junto con el apoyo de la mejora de estilo de vida con el fin de corregir la hiperuricemia.

[0006] Es importante corregir la hiperuricemia y gestionar adecuadamente un valor ácido úrico con el fin de prevenir artrismo gotoso agudo, riñón gotoso, piedras urinarias y similares.

30 [0007] Se considera que la hiperuricemia se complica por las enfermedades relacionadas con el estilo de vida tales como la obesidad, la hiperlipemia, la tolerancia anormal a la glucosa y la hipertensión en una tasa alta (ver bibliografía no de patente 1 (pp7-9)). Un aumento en la concentración de urato sérico presenta una relación positiva con una tasa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares. Ya que la concentración de urato sérico elevada aumenta la muerte por enfermedades cardiovasculares, se sugiere que un aumento en el nivel de ácido úrico sérico está individual y significativamente involucrado en un riesgo de muerte por enfermedades cardiovasculares, (véase la bibliografía no de patente 2).

35 [0008] También se sugiere que la concentración de urato sérico es un fuerte factor de riesgo de infarto de miocardio y hemorragia cerebral (véase la bibliografía no de patente 3). Se ha informado hasta ahora que la hiperuricemia está asociada con la obesidad, la hiperlipemia, la dislipidemia, la tolerancia anormal a la glucosa, la diabetes, el síndrome metabólico, las enfermedades renales (por ejemplo, insuficiencia renal, proteinuria, la enfermedad renal terminal (ERET), etc.), enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión, enfermedad de arterial coronaria, enfermedad de la arteria carótida, la disfunción endotelial, arteriosclerosis, hipertrofia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, etc.) o un factor de riesgo de estas enfermedades (véase la bibliografía no de patente 2 a 11).

45 También se ha informado respecto que la concentración de ácido úrico en el líquido cerebrospinal aumenta en la demencia vascular (ver bibliografía no patente 12).

[0009] Bajo estas circunstancias, se sugiere que la disminución en el nivel de urato en sangre puede retrasar el avance de la enfermedad renal, y también puede reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular (véase la bibliografía no de patente 5, 8, 13 y 14), y se informa de que el tratamiento también debe aplicarse a la hiperuricemia asintomática (véase la bibliografía no de patente 14).

50 [0010] Por consiguiente, se considera que una disminución en el nivel de urato en sangre en las enfermedades mencionadas anteriormente es eficaz para el tratamiento o prevención de estas enfermedades, y también es importante desde el punto de vista de la prevención de la recurrencia de accidentes cardiovasculares y conservación de una función renal.

55 [0011] El factor principal de un aumento en el nivel de urato en sangre incluye la sobreproducción y la sub-excreción de ácido úrico. Se considera que un método para la supresión de la producción de ácido úrico o aceleración de la excreción de ácido úrico, es eficaz como un método para disminuir un nivel de urato en sangre. Se sabe que un fármaco (inhibidor de la producción de ácido úrico) que tiene un mecanismo de acción de la anterior incluye alopurinol, mientras que un fármaco (fármaco uricosúrico) que tiene un mecanismo de acción de este último incluye benzobromarona, probenecid, JP-A-2006-176505 (Bibliografía de Patente 1) o similar.

60 [0012] Las directrices japonesas para la gestión de la hiperuricemia y la gota describen que, en caso de un tratamiento de la hiperuricemia, se aplica un fármaco uricosúrico para los pacientes con sub-excreción de ácido úrico y se aplica un inhibidor de la producción de ácido úrico contra los pacientes con sobreproducción de ácido úrico, respectivamente, como regla general (ver bibliografía no de patente 1 (pp.31-32)).

65 [0013] Se dice en Japón que los pacientes con sub-excreción de ácido úrico suman alrededor del 60% de los pacientes de hiperuricemia y la mezcla de pacientes tipo tanto con sub-excreción como sobreproducción de ácido

úrico suman aproximadamente el 25% de los pacientes de hiperuricemia (Bibliografía no de patente 15). También se informó de que la sub-excreción de ácido úrico se observa en aproximadamente el 85% de los pacientes de gota, e incluso en pacientes con sobreproducción de ácido úrico, un promedio de depuración de ácido úrico es significativamente menor que en la de una persona sana, y se sugiere sub-excreción de ácido úrico como un fenómeno común en todos los pacientes de gota (Bibliografía no patente 16).

[0014] En consecuencia, el tratamiento para los pacientes con *sub-excreción* de ácido úrico se considera que es importante en la hiperuricemia (en particular la gota) y es notablemente grande la importancia de la existencia de un fármaco uricosúrico.

[0015] Entre los principales medicamentos uricosúricos, probenecid es escasamente utilizado, ya que tiene una acción débil, estando reconocidos trastornos gastrointestinales e interacción con otros medicamentos, mientras que se reporta daño hepático grave en la benzbromarona que tiene una fuerte acción uricosúrica y se utiliza popularmente como fármaco uricosúrico en Japón (ver bibliografía no de patente 17).

[0016] La benzbromarona o un análogo de la misma, exhibe toxicidad mitocondrial, por ejemplo, la inhibición de la actividad del complejo enzimático de una cadena respiratoria de las mitocondrias, la acción de desacoplamiento, inhibición de la respiración, la inhibición de la oxidación β de ácidos grasos, la reducción en el potencial de membrana de las mitocondrias, la apoptosis, la producción de especies reactivas del oxígeno y similares, y se sugiere que la toxicidad mitocondrial está implicada en la aparición de daños en el hígado (véase la bibliografía no de patente 18 y 19). Un metabolito activo de la benzbromarona, 6-hidroxi benzbromarona también exhibe toxicidad contra las mitocondrias.

[0017] Además, la benzbromarona tiene una acción de inhibir el citocromo P450 (CYP) que es una enzima que metaboliza el fármaco y revela particularmente fuerte inhibición contra CYP2C9, y se sugiere que causa interacción de fármaco farmacocinético (ver bibliografía no de patente 20 y 21).

[0018] El documento de patente JP-A-2006-176505 (Bibliografía de patente 1) describe un compuesto de anillos condensados que contiene nitrógeno, que tiene una acción inhibidora sobre URAT1 como una especie de transportadores de urato y también tiene una estructura análoga a la del compuesto de la presente invención. Sin embargo, el compuesto no tiene un efecto suficiente y no se ha desarrollado todavía un nuevo fármaco uricosúrico practicable.

[0019] Se ha obtenido recientemente un hallazgo que consiste en que una acción uricosúrica depende de la concentración de un fármaco que tienen la misma acción en la orina, es decir, un fármaco uricosúrico muestra la eficacia del fármaco para ser excretado en la orina (ver Bibliografía de patente 2, Bibliografías no de patente 22 y 23).

[0020] En consecuencia, se espera fármaco uricosúrico más potente y eficaz que se excreta en la orina en cantidades más grandes. Sin embargo, el anterior fármaco uricosúrico existente muestra drásticamente baja concentración en la orina, y no se puede decirse que obtenga una actividad satisfactoria.

[0021] Con respecto a la excreción de la droga en la orina, el caso en el que el fármaco administrado se excreta como un compuesto inalterado tal como es, y el caso en que el fármaco se convierte en un metabolito activo y luego excretado puede ser estimado. En este último caso, hay un riesgo de que pueda aumentar una diferencia individual en la cantidad de la producción del metabolito activo. A fin de obtener la eficacia estable del fármaco y seguridad, es más deseable un fármaco que se excreta en forma de un compuesto inalterado.

[0022] Por lo tanto, se desea desarrollar un producto farmacológico que presente una alta concentración de un compuesto inalterado en la orina, y también tenga una acción uricosúrica notable y una alta seguridad en comparación con un fármaco uricosúrico existente.

Lista de documentos citados

Bibliografía de Patente

[0023]

Bibliografía de patente 1: JP-A-2006-176505

Bibliografía de patente2: WO 2005/121112

Bibliografía no de patente

[0024]

Bibliografía no de patente 1: Guidelines for the Management of Hyperuricemia and Gout (First Edition) pp.7-9, and pp.31-32, Gout and Nucleic Acid Metabolism, Vol. 26, Supplement 1, 2002, Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism

Bibliografía no de patente 2: JAMA 283: 2404-2410 (2000)

Bibliografía no de patente 3: Stroke 37: 1503-1507 (2006)

Bibliografía no de patente 4: Nephrology 9: 394-399 (2004)

Bibliografía no de patente 5: Semin. Nephrol. 25: 43-49 (2005)

Bibliografía no de patente 6: J. Clin. Hypertens. 8: 510-518 (2006)

Bibliografía no de patente 7: J. Hypertens. 17: 869-872 (1999)

Bibliografía no de patente 8: Curr. Med. Res. Opin. 20: 369-379 (2004)

Bibliografía no de patente 9: Curr. Pharm. Des. 11: 4139-4143 (2005)

Bibliografía no de patente 10: Hypertension 45: 991-996 (2005)

- Bibliografía no de patente 11: Arch. Intern. Med. 169: 342-350 (2009)
 Bibliografía no de patente 12: J. Neural. Transm. Park Dis. Dement. Sect. 6: 119-126 (1993)
 Bibliografía no de patente 13: Am. J. Kidney Dis. 47: 51-59 (2006)
 Bibliografía no de patente 14: Hyperuricaemia and Gout 9: 61-65 (2001)
 5 Bibliografía no de patente 15: Nippon Rinsho 54: 3230-3236 (1996)
 Bibliografía no de patente 16: Nippon Rinsho 54: 3248-3255 (1996)
 Bibliografía no de patente 17: J. Hepatol. 20: 376-379 (1994)
 Bibliografía no de patente 18: J. Hepatol. 35: 628-636 (2001)
 Bibliografía no de patente 19: Hepatology 41: 925-935 (2005)
 10 Bibliografía no de patente 20: Journal of Saitama Medical University (J. Saitama. Med. School) 30: 187-194 (2004)
 Bibliografía no de patente 21: Drug Metab. Dispos. 31: 967-971 (2003)
 Bibliografía no de patente 22: Proceedings of the 42nd Annual Meeting of the Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism, p.59 (2009)
 Bibliografía no de patente 23: ACR 2008 Annual Scientific Meeting, No. 28

Resumen de la invención

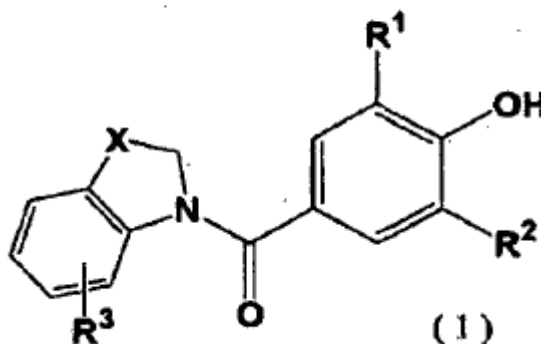
Problema técnico

- 20 **[0025]** Un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos novedosos y farmacológicos, teniendo cada uno una acción uricosúrica notable.

Solución al Problema

- 25 **[0026]** Los presentes inventores han estudiado intensamente con el fin de lograr el objeto anterior y ha encontrado un derivado de fenol novedoso que tiene una alta seguridad y una acción uricosúrica notable, y por lo tanto la presente invención se ha completado.
[0027] Es decir, según la presente invención, se proporciona un nuevo derivado de fenol representado por la siguiente fórmula general (1):

[Fomula química 1]



- [0028]** En la que R^1 representa un grupo alquilo seleccionado de entre un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo t-butilo, un grupo ciclopropilo o un grupo ciclobutilo; un grupo trifluorometilo; un grupo alquilsulfanilo seleccionado de un grupo metilsulfanilo, un grupo etilsulfanilo, o un grupo isopropilsulfanilo; y un átomo de halógeno seleccionado entre cloro o flúor; R^2 representa un grupo ciano o un átomo de halógeno seleccionado entre cloro o flúor; R^3 representa un grupo hidróxilo, un grupo trifluorometilo o un átomo de hidrógeno; y X representa $-S(=O)_2-$; una sal farmacológicamente aceptable del mismo, y un hidrato del mismo y un solvato del mismo y una composición farmacológica conteniéndolos.
- 35 **[0029]** El grupo alquilo representado por R^1 es un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo t-butilo, un grupo ciclopropilo o un grupo ciclobutilo; el grupo haloalquilo es un grupo trifluorometilo; el grupo alquilsulfanilo es un grupo metilsulfanilo, un grupo etilsulfanilo, o un grupo isopropilsulfanilo. El átomo de halógeno es un átomo de cloro o de flúor. R^2 es un átomo de fluor, un átomo de cloro o un grupo ciano. X es $-S(=O)_2-$, R^3 es un grupo hidroxilo, un grupo trifluorometilo o un átomo de hidrógeno.
- 40 **[0030]** Más preferiblemente, se pueden ejemplificar compuestos en los que X es $-S(=O)_2-$, R^1 es un grupo etilo o un grupo ciclobutilo un grupo etinilo, un grupo trifluorometilo, un grupo alquilsulfanilo seleccionado de un grupo metilsulfanilo o un grupo etilsulfanilo, o cloro, R^2 es cloro o un grupo ciano, y R^3 es un átomo de hidrógeno.
- 45 **[0031]** Específicamente, los compuestos son preferiblemente 3-(3,5-dicloro-4-hidroxibenzoilo)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol, 1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol; 3-(3-cloro-5-ciano-4-hidroxibenzoilo)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol, 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-trifluormetilbenzoilo)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol, 3-(3-ciano-5-etil-4-
- 50

hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol, 3-(3-ciano-5-ciclopropil-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol, 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-metilsulfanilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol, 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol, 3-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol, 3-(3-ciano-5-ciclopropil-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol, o una sal

5 farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo o un solvato del mismo.

[0032] Con respecto a los compuestos de la presente invención, pueden existir isómeros geométricos, isómeros ópticos o diastereoisómeros.

[0033] Los compuestos de la presente invención pueden formar una sal de adición de base o una sal de adición de ácido en función de un tipo de sustituyente. No hay ninguna limitación particular sobre un tipo de sal, y ejemplos de
10 las mismas incluyen, pero no se limitan a, sales metálicas tales como sales de sodio, sales de potasio y sales de calcio; sales de adición de bases tales como sales de amonio y sales de aminas orgánicas; sales de ácidos minerales tales como clorhidratos, sulfatos y nitratos; sales de ácidos orgánicos tales como p-toluenosulfonatos, metanosulfonatos y tartratos.

[0034] Los compuestos de la presente invención y sus sales pueden existir como un hidrato o un solvato, y estas
15 sustancias también caen dentro del alcance de la presente invención. Ejemplos del hidrato incluyen semihidratos, monohidratos, dihidratos y similares.

[0035] No hay ninguna limitación particular sobre el método para la síntesis de los compuestos de la presente invención y, por ejemplo, pueden ser sintetizados de acuerdo con los siguientes pasos. En ese caso, pueden ser
20 producidos a veces, de manera efectiva desde el punto de vista de una técnica sintética, mediante la introducción de un grupo protector apropiado en un grupo funcional en un material de partida o un intermedio, dependiendo del tipo del grupo funcional. Ejemplos de tal grupo funcional incluyen un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxi y similares. Cuando la síntesis se lleva a cabo mediante la introducción de un grupo protector en el grupo funcional, puede obtenerse un compuesto deseado mediante la eliminación adecuada del grupo protector en las etapas de síntesis respectivas. Ejemplos del tipo de tal grupo de protección y métodos para la protección y desprotección de
25 los mismos incluyen los descritos en, por ejemplo, Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis (Cuarta Edición)", y similares.

Efectos ventajosos de la invención

[0036] Un nuevo derivado de fenol de la presente invención, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo o un solvato del mismo presenta una alta concentración de un compuesto inalterado en la orina, y también tiene una excelente acción uricosúrica y es excelente en seguridad, y por lo tanto es útil como
30 producto farmacológico para la aceleración de la excreción de ácido úrico; un producto farmacológico para la reducción de la cantidad de ácido úrico y/o la concentración de ácido úrico en sangre y/o en el tejido; un producto farmacológico para uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con ácido úrico en sangre y/o
35 en el tejido; un producto farmacológico para uso en la prevención y/o tratamiento de la hiperuricemia; y un producto farmacológico para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperuricemia y/o una enfermedad acompañada por la hiperuricemia.

Breve descripción de los dibujos

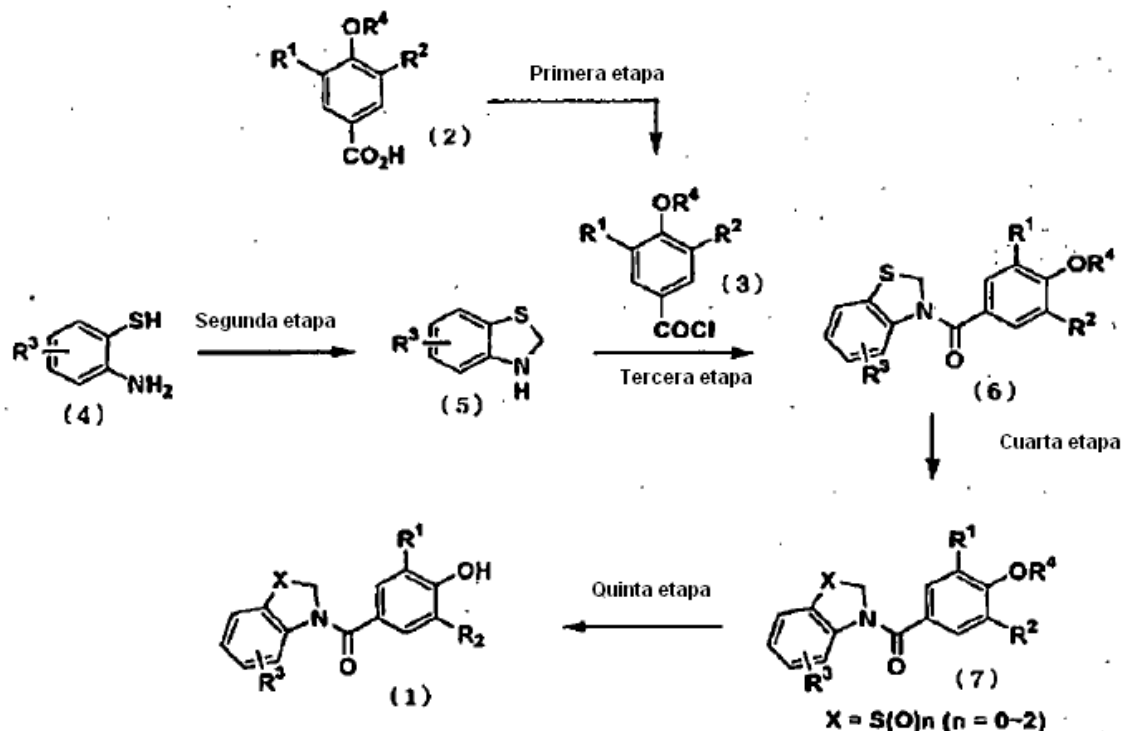
[0037] La figura 1 es una fórmula general que muestra un nuevo derivado de fenol de la presente invención.

Descripción de las realizaciones

[0038] Se describirá a continuación un método típico para la síntesis de nuevos derivados de fenol representados por la siguiente fórmula general (1) de la presente invención.

<Método de producción>

50 **[0039]**



[0040] Primera etapa: el cloruro de ácido (3) puede sintetizarse a partir de un ácido carboxílico intermedio (2) como material de partida en un disolvente orgánico, usando cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo, oxiclóruo de fósforo, cloruro de oxalilo y similares.

5 [0041] Segunda etapa: 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (5), sustituido con R^3 puede obtenerse haciendo reaccionar un 2-aminobenzenotiol (4) sustituido con R^3 con una solución acuosa de formalina, o un equivalente de formaldehído tal como paraformaldehído.

[0042] Tercera etapa: Un compuesto de amida (6) se puede sintetizar por condensación de cloruro de ácido cuyo fenol está protegido, sintetizado en la primera etapa, y 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol sustituido con R^3 sintetizado en la

10 segunda etapa en la presencia de una base convencional.

[0043] Cuarta etapa: Cuando R^1 , R^2 y R^3 del compuesto de amida (6) son grupos funcionales que no están influenciados por la oxidación, se puede obtener sulfóxido o sulfona por oxidación convencional usando un peróxido de ácido orgánico tal como ácido perclorobenzoico o ácido peracético, peróxido de hidrógeno y un catalizador. Cuando R^1 es un grupo funcional que está influenciado por la oxidación, por ejemplo, un grupo alquilsulfanilo o

15 similar, se pueden sintetizar un derivado de sulfona mediante la realización simultánea de la oxidación. En caso de sintetizar un derivado en el que R^1 es un grupo alquilsulfanilo, el derivado puede obtenerse a partir de un compuesto en el que R^1 es un grupo halógeno tal como yodo, usando una reacción de acoplamiento o similar.

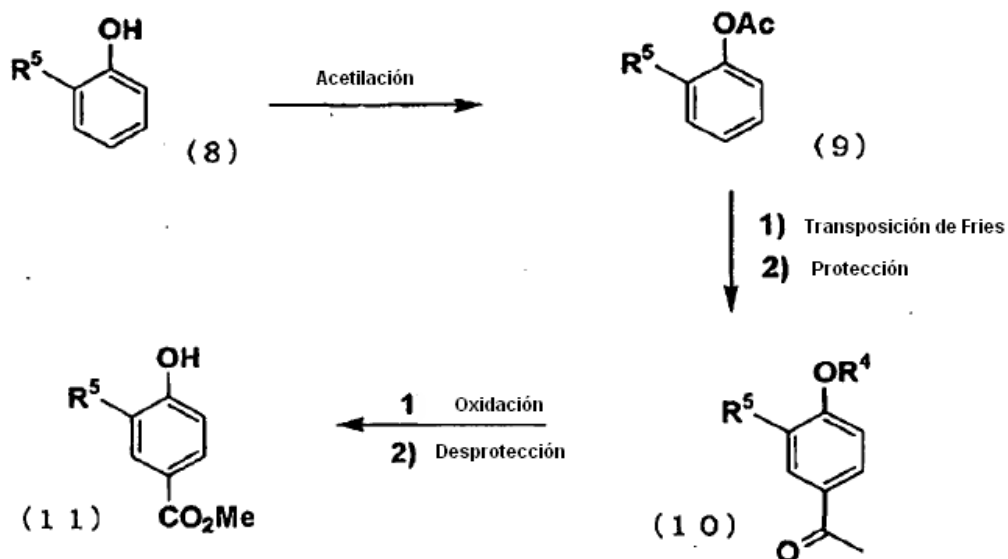
[0044] Quinta etapa: Con respecto a la desprotección de un grupo fenolhidroxil protegido, por ejemplo, el producto

20 objetivo (1) se puede sintetizar bajo la condición de desprotección descritas en "Protective Groups in Organic Synthesis (Cuarta Edición)" (escrito por Greene y Wuts). Por ejemplo, cuando un grupo protector es un grupo metilo,

el producto objetivo (1) se puede obtener calentando, al menos, equivalente cantidad de cloruro de litio en N, N-dimetilformamida. En el caso de un grupo bencilo, el producto objetivo (1) se puede obtener mediante la realización

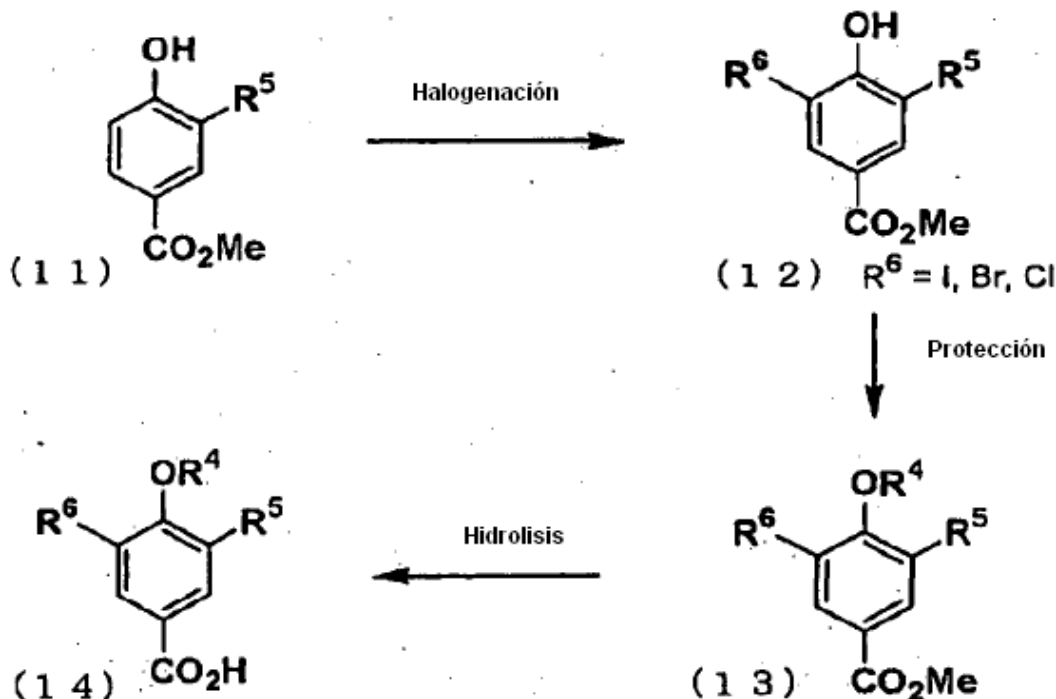
de la hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador tal como paladio.

25 [0045] El ácido carboxílico intermedio (2) a utilizar en la primera etapa puede ser sintetizado a partir de los materiales de partida respectivos mediante la realización de la siguiente operación de reacción convencional, como se muestra en el siguiente esquema



[0046] Método de síntesis i) Método para la síntesis de un éster del ácido 4-hidroxibenzoico sustituido en la posición 3: Por ejemplo, con respecto a un compuesto en el que R⁵ es un grupo trifluorometoxi, es posible sintetizar un compuesto (11) en el que R⁵ es un grupo trifluorometoxi, que es un material de partida del método de síntesis ii), por acetilación de 2-trifluorometoxifenol (8) con anhídrido acético o similar, la realización de transposición de Fries usando ácido trifluorometanosulfónico o similar y, a continuación, la realización de protección de grupo hidroxilo y esterificación mediante una reacción de haloformio.

[0047] Método de síntesis ii) Es posible sintetizar un compuesto en el que R⁶ es un átomo de halógeno y R⁵ es un grupo ciano, un grupo trifluorometilo o un grupo trifluorometoxi a partir del éster del ácido 4-hidroxibenzoico (11) sustituido en la posición 3 por el procedimiento siguiente.

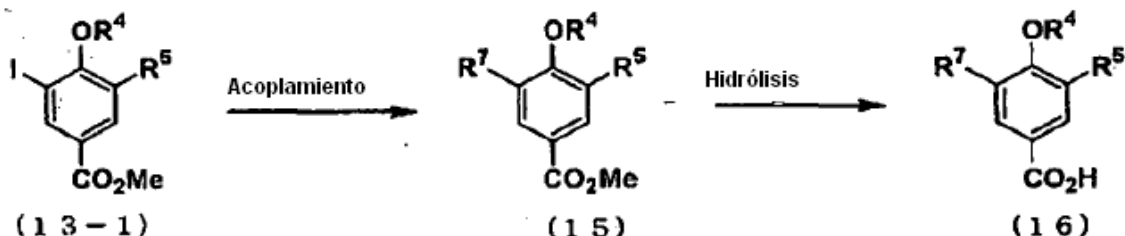


[0048] Por ejemplo, es posible sintetizar un éster intermedio (13) en el que R⁶ es un átomo de halógeno y R⁵ es un grupo ciano por halogenación del éster del ácido 3-ciano-4-hidroxibenzoico (11) con un agente de halogenación convencional tal como N clorosuccinimida (NCS), N-bromosuccinimida (NBS) o N-yodosuccinimida (NIS), y después haciendo reaccionar un grupo fenolhidroxi con ácido dimetilsulfúrico, bromuro de bencilo o similares, en presencia de una base convencional protegiendo así con R⁴ (grupo metilo, bencilo grupo, etc.). Después el éster intermedio (13) obtenido se somete a una reacción de hidrólisis convencional para obtener un ácido carboxílico intermedio (14). Bajo

la condición de hidrólisis siguiente, por ejemplo, el ácido carboxílico intermedio se puede sintetizar por reacción a temperatura ambiente o bajo reflujo térmico en un disolvente orgánico, agua, o un disolvente mixto con un disolvente orgánico en presencia de la cantidad de reacción correspondiente de un ácido o una base. Los ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido trifluoroacético y similares, y los ejemplos de la

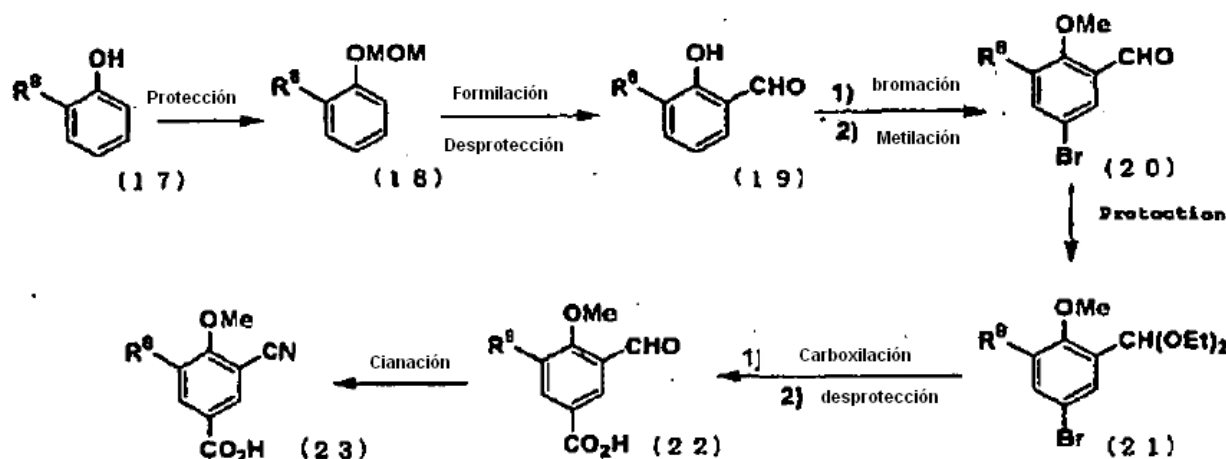
base incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de litio y similares.

[0049] Con respecto a un éster intermedio (13-1) en el que R^6 es un átomo de yodo, el átomo de yodo se puede convertir en un grupo funcional que puede introducirse por una reacción de acoplamiento general



[0050] Por ejemplo, es posible sintetizar un éster intermedio (15-1) en el que R^7 es un grupo alquilo, un grupo alquínilo o un grupo alquilsulfanilo a partir de un éster intermedio (13-1-1) en el que R^5 es un grupo ciano y R^6 es un átomo de yodo en presencia de un catalizador tal como paladio o níquel, utilizando un compuesto órgano-borónico, alquino, disulfuro de dialquilo y similares. También es posible convertir un derivado de alquino obtenido en el presente documento en un derivado de alqueno, un derivado de alquilo y similares mediante la realización de una reducción catalítica convencional usando un catalizador de paladio, gas hidrógeno y similares. También es posible sintetizar un éster intermedio (15-2) en el que R^5 es un grupo ciano y R^7 es un grupo trifluorometilo haciendo reaccionar el intermedio de éster (13-1-1) con difluoroacetato fluorosulfonil de metilo con calentamiento en la presencia de yoduro de cobre. También es posible llevar a cabo estas reacciones de acoplamiento en un estado (12-1), donde un grupo protector de R^4 está ausente. Un éster intermedio (15) cuyo grupo fenolhidroxil está protegido se somete a una reacción de hidrólisis convencional para obtener un ácido carboxílico intermedio (16).

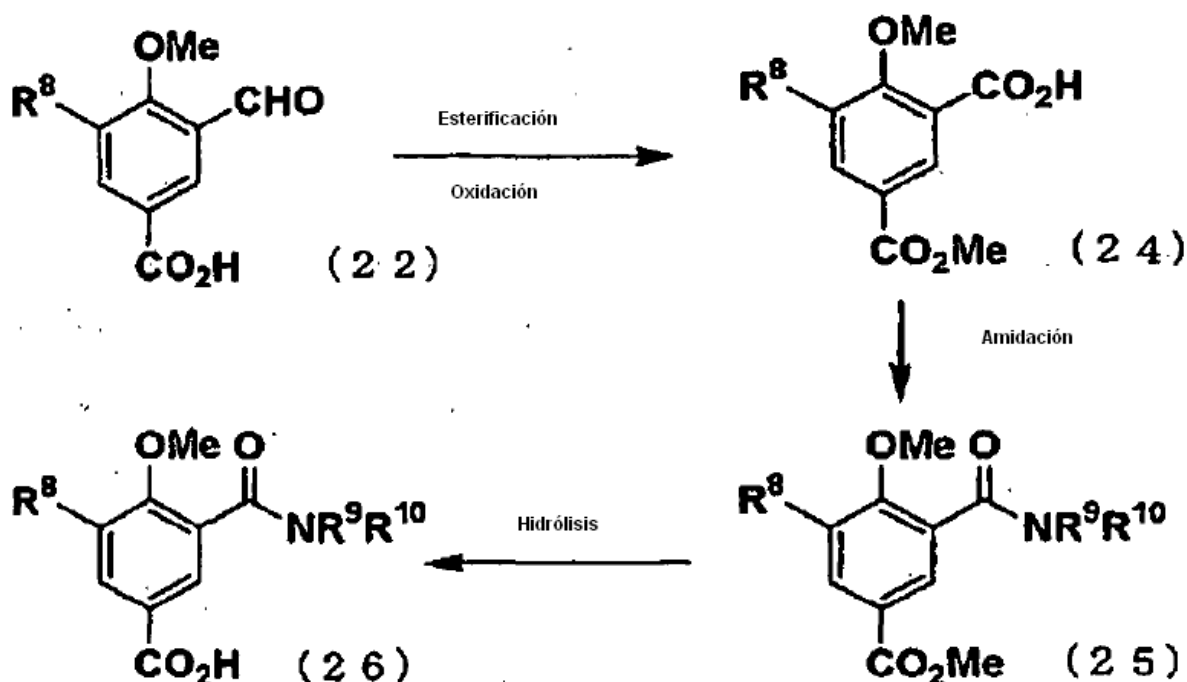
[0051] Método de síntesis iii) Cuando R^8 es un grupo funcional que no ejerce una influencia en la reacción subsiguiente, por ejemplo, un grupo alquilo, un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxi o similares, se puede sintetizar un ácido carboxílico intermedio (23) usando, como material de partida, un fenol (17) sustituido con R^8 en la posición 2.



[0052] Un grupo hidroxilo del fenol sustituido con R^8 en la posición 2 está protegido con un grupo metoximetilo o similares, con un litio con un reactivo de organolitio (n-butil-litio, s-butil-litio, metil-litio, etc.) y formilado con N, N-dimetilformamida (DMF), y el grupo a continuación protector del grupo hidroxilo se desprotege para obtener un salicilaldehído (19) sustituido en la posición 3. Es posible obtener (21) mediante la realización de bromación de un grupo hidroxilo en la paraposición, la protección de un grupo hidroxilo y la protección de un grupo formilo. Es posible sintetizar ácido 3-formil-4-alcoxibenzoico (22) sustituido con R^8 en la posición 5, mediante la adición de magnesio y un agente de activación para preparar un reactivo de Grignard, la reacción con dióxido de carbono y después desproteger en condiciones ácidas. Es posible sintetizar un ácido carboxílico intermedio (23) sustituido con un grupo ciano en la posición 3 por reacción de ácido 3-formil-4-alcoxibenzoico (22) con hidroxilamina para obtener la oxima, y luego sometiendo la oxima a una reacción de deshidratación convirtiendo de este modo un grupo formilo en un grupo ciano.

[0053] También es posible sintetizar un ácido carboxílico intermedio (26) sustituido con un grupo carbamoilo en la posición 3 por esterificación de ácido carboxílico (22) y la oxidación de un grupo formilo para obtener el ácido

carboxílico (24), haciendo reaccionar el ácido carboxílico con la amina en la presencia de un agente de condensación y, a continuación, realizar una hidrólisis de éster.



- 5 **[0054]** Los compuestos de la fórmula general (1) sintetizados como se describió anteriormente puede ser aislados y purificados en una forma libre o en forma de una sal por operaciones químicas convencionales tales como extracción, concentración, destilación, cristalización, filtración, recristalización, diversas cromatografías y similares. Además, los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos pueden ser, respectivamente, aislados por un método de recristalización de fraccionamiento, un método en columna quiral o un método de diastereómeros.
- 10 **[0055]** Una composición farmacológica que comprende, como ingrediente/s activo/s, sustancia/s seleccionado/s del grupo que consiste en un compuesto representado por la fórmula general (1) y una sal farmacológicamente aceptable del mismo, y un hidrato del mismo y un solvato del mismo puede utilizarse como tal, o puede ser utilizado como una formulación que comprende uno, o dos o más tipos de aditivo/s farmacológico/s. La composición farmacológica se puede utilizar en cualquier forma de dosificación y se puede utilizar en forma de comprimidos,
- 15 píldoras, cápsulas, polvos, gránulos refinados, gránulos, soluciones, suspensiones, jarabes, inyecciones, preparaciones externas, supositorios y similares.
- [0056]** No hay ninguna limitación particular sobre los tipos de aditivos farmacológicos cuando una composición farmacológica que comprende, como ingredientes activos, sustancia/s seleccionado/s del grupo que consiste de un compuesto representado por la fórmula general (1) y una sal farmacológicamente aceptable del mismo, y un hidrato del mismo y un solvato del mismo se utiliza como la formulación farmacológica anterior, y es posible utilizar bases,
- 20 excipientes, lubricantes, agentes de recubrimiento, agentes de recubrimiento de azúcar, agentes humectantes, aglutinantes, agentes disgregantes, disolventes, solubilizantes, agentes disolventes, coadyuvantes de disolución, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes tampón, modificadores de pH, agentes calmantes, antisépticos, conservantes, estabilizantes, antioxidantes, colorantes,
- 25 edulcorantes dispersantes y similares, solos o en combinación apropiada.
- [0057]** Ejemplos de las bases incluyen caolín, manteca de cacao, almidón de maíz, gel seco de hidróxido de aluminio, celulosa cristalina, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, macrogol y similares. Los ejemplos de los excipientes incluyen lactosa, sacarosa, almidón, D-manitol, almidón de maíz, celulosa cristalina, derivados de celulosa (hidroxipropil celulosa, carmelosa de calcio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, etc.), ácido silícico anhídrido ligero, hidrógeno fosfato de calcio y similares. Los ejemplos de los lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, óxido de titanio y similares. Ejemplos de los agentes de recubrimiento incluyen carmelosa de calcio, óxido de titanio, estearato de aluminio, talco y similares. Ejemplos de los agentes de recubrimiento de azúcar incluyen sacarosa, lactosa, gelatina, parafina, celulosa cristalina y similares. Los ejemplos de los agentes humectantes incluyen glicerol, orina, macrogol y similares. Los ejemplos de los aglutinantes incluyen celulosa cristalina, sacarosa, goma en polvo árabe, arginato de sodio, carboximetilcelulosa, almidón, sacarosa, gelatina purificada, dextrina, metil celulosa, carboximetil celulosa, carboximetil celulosa sódica, carboximetilcelulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, pululano, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona y similares. Ejemplos del agente de desintegración incluyen sacarosa, lactosa, almidón, polvo de agar, crospovidona, carboximetil celulosa, carboximetil almidón sódico, carmelosa, hidroxipropilmetilcelulosa, anhídrido cítrico, laurilsulfato sódico, Dihidrógeno fosfato de calcio y similares. Los ejemplos de los disolventes incluyen agua purificada, agua para inyección, etanol, glicerol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de
- 40

maíz, ácido clorhídrico, ácido acético y similares. Ejemplos de los solubilizantes incluyen glicerol, estearato de polioxil, polisorbato, macrogol y similares. Ejemplos de los agentes disolventes incluyen, además de los utilizados como los disolventes mencionados anteriormente, hidróxido sódico, carbonato sódico, meglumina y similares. Ejemplos de las ayudas de disolución incluyen ácido clorhídrico, ácido acético, ácido cítrico, citrato de sodio, ácido aspártico, hidróxido de sodio, etanol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de sodio, benzoato de bencilo, orina, trietanolamina, polisorbato, polivinilpirrolidona, macrogol y el como. Ejemplos de los agentes de suspensión incluyen goma árabe, cloruro de benzalconio, caolín, carmelosa, lauril sulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, monoestearato de glicerilo, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa y similares. Los ejemplos de los agentes dispersantes incluyen citrato de sodio, óxido de aluminio ligero, óxido de titanio, estearato de zinc, polisorbato, macrogol, dextrina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropil celulosa y similares. Los ejemplos de los emulsionantes incluyen cloruro de benzalconio, glicerol, propilenglicol, cetanol, lecitina, lanolina, laurilsulfato sódico y similares. Los ejemplos del tensioactivo incluyen escualano, cetanol, cetil éter de polioxietileno, lauromacrogol y similares. Ejemplos de los agentes isotónicos incluyen glucosa, Dsorbitol, cloruro de sodio, glicerol, D-manitol y similares. Ejemplos de los agentes tampón incluyen soluciones tampón tales como fosfato, acetato, carbonato, tampones de citrato y similares. Los ejemplos de los modificadores de pH incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido fosfórico, y sales de los mismos, ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido cítrico, y ácido láctico, y sales de los mismos y similares. Ejemplos de los agentes calmantes incluyen creatinina, alcohol bencílico y similares. Ejemplos de los antisépticos incluyen ésteres de ácido p-oxibenzoico, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenetilo, ácido deshidroacético, ácido sórbico y similares. Los ejemplos de los conservantes incluyen ácido benzoico, ésteres del ácido p oxibenzoico, ácido sórbico, y similares. Los ejemplos de los estabilizadores incluyen taurina, aminoácido, ésteres del ácido p oxibenzoico, alcohol bencílico, celulosa cristalina, macrogol y similares. Ejemplos de los antioxidantes incluyen sulfito, ácido ascórbico y similares. Los ejemplos de los colorantes incluyen colorantes comestibles, β -caroteno, riboflavina y similares. Los ejemplos de los edulcorantes incluyen aspartamo, sacarosa, D-sorbitol, maltosa y similares. Ejemplos de compuestos aromáticos incluyen esencia amarga, base amarga y similares.

[0058] Un nuevo derivado de fenol de la presente invención presenta una alta concentración de un compuesto inalterado en orina y tiene una acción uricosúrica notable, y por lo tanto el nuevo derivado de fenol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo o un solvato del mismo es útil como un producto farmacológico para el control de la reabsorción de ácido úrico y la aceleración de la excreción de ácido úrico; un producto farmacológico para la reducción de la cantidad de ácido úrico y/o la concentración de ácido úrico en sangre y/o en el tejido; un producto farmacológico para uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con ácido úrico en sangre y/o en tejido; un producto farmacológico para uso en la prevención y/o tratamiento de la hiperuricemia; y un producto farmacológico para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperuricemia y/o una enfermedad acompañada por la hiperuricemia.

[0059] No hay ninguna limitación particular sobre la "enfermedad asociada con ácido úrico en sangre y/o en tejido" o la "enfermedad asociada con la hiperuricemia y/o una enfermedad acompañada por la hiperuricemia" siempre y cuando la enfermedad sea una enfermedad asociada con el ácido úrico independientemente de asociación directa o indirecta o de una sospecha de enfermedad que se asocia con el ácido úrico y/o una enfermedad complicada por estas enfermedades. Ejemplos de los mismos incluyen gota, cálculos urinarios, obesidad, hiperlipemia, la tolerancia anormal a la glucosa, diabetes, síndrome metabólico, enfermedad renal, hemorragia cerebral y/o enfermedad cardiovascular, y también pueden ser incluidas las complicaciones de estas enfermedades.

[0060] No hay ninguna limitación particular sobre el tema de la gota con tal que tenga un estado de enfermedad que cumpla o se ajuste a los criterios de diagnóstico. Por ejemplo, aquellos que tienen al menos un estado de enfermedad del nódulo gotoso, artritis gotosa y riñón gotoso están incluidos. Ejemplos de la enfermedad renal incluyen, pero no se limitan particularmente a, insuficiencia renal, albuminuria, nefritis, uremia, enfermedad renal terminal y similares. Ejemplos de la enfermedad cerebrovascular incluyen, pero no se limitan particularmente a, accidente cerebrovascular, demencia y similares. Ejemplos de la enfermedad cardiovascular incluyen, pero no se limitan particularmente a, hipertensión, enfermedad de arteria coronaria, enfermedad de arteria carótida, arteriosclerosis, hipertrofia cardíaca, trombosis, disfunción endotelial y/o enfermedades cardiovasculares (angina de pecho, infarto de miocardio, etc.).

[0061] Además, un nuevo derivado de fenol de la presente invención se puede utilizar en combinación con otros remedios y/o preventivos de las enfermedades mencionadas anteriormente, y es útil para tratar eficazmente las enfermedades. El nuevo derivado de fenol de la presente invención es útil por que puede suprimir un aumento en el nivel de urato en sangre, utilizándolo en combinación con un fármaco que provoca un aumento en el nivel de urato en la sangre (por ejemplo, diuréticos antihipertensivos, fármacos antituberculosis, fármacos de reducción de lípidos, analgésico antiinflamatorio, remedio contra el asma, fármaco inmunosupresor, antimetabolito, medicamento contra el cáncer, etc.). Se sugiere que la sustancia capaz de disminuir un nivel de urato en sangre (alopurinol) es eficaz para las enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, etc.), pancreatitis y síndrome de apnea del sueño. Por lo tanto, también es posible aplicar un nuevo derivado de fenol de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo o un solvato del mismo para la prevención y/o tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, enfermedades del sistema digestivo, tales como pancreatitis, y enfermedades de las vías respiratorias tales como el síndrome de apnea del sueño.

[0062] La dosis y el número de dosis de los compuestos de la presente invención o de una composición farmacológica que contiene los compuestos, se pueden seleccionar apropiadamente dependiendo de los síntomas

del paciente, la edad y el sexo, forma de dosificación y el tipo de fármaco utilizado en combinación y similares. Por ejemplo, una dosis diaria para adultos puede ser generalmente seleccionada entre el intervalo de 0,1 a 1000 mg, preferiblemente de 1 a 500 mg, y la dosis mencionada anteriormente puede administrarse una vez al día o varias veces como porciones divididas. La composición farmacológica de la presente invención se puede administrar solo, o se puede administrar en combinación con otros productos farmacológicos que tienen la misma y/o diferente eficacia.

Ejemplos

10 **[0063]** La presente invención se describirá específicamente a continuación siguiendo los ejemplos 1, 3, 4, 6, 7, 9 a 15, 18 a 21 34, 35 y 38 a 40. Los ejemplos siguientes 2, 5, 8, 16, 17, 22 a 33, 36 y 37 no están bajo el alcance de la presente invención y sólo están contenidos en el presente documento como ejemplos de referencia.

[0064] Los significados de las abreviaturas usadas en los ejemplos son las siguientes:

15 ¹H-RMN: espectro de resonancia magnética nuclear de protón, CDCl₃: cloroformo deuterado, DMSO-d₆: dimetil sulfóxido deuterado, CD₃OD: metanol deuterio, Hz: hercio, J: constante de acoplamiento, multiplete, septeto: septete, quint: quinteto, q: cuádruplete, dt: doble triplete, dd: doble doblete, ddd: doble doblete, t: triplete, d: doblete, s: singlete, brs: singlete ancho, M: concentración molar y N: normal. NMR significa espectro de 270 MHz de resonancia magnética nuclear y tetrametilsilano (TMS) se utilizó como sustancia estándar interna. MS significa espectrometría de masas, y se utilizó un instrumento empleando un método de ionización por electrospray (ESI) como método de ionización.

Ejemplo 1: 3-(3,5-dicloro-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0065]

25 (a) Síntesis de 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0066] Se diluyó formalina al 37% (5,2 ml) con agua (80 ml) y se añadieron éter diisopropílico (80 ml) y 2-aminobenzenotiol (7,84 g), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con éter diisopropílico. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se utilizó para la síntesis de (c).

(b) Síntesis de cloruro de 3,5-dicloro-4-metoxibenzoilo

35 **[0067]** Al ácido 3,5-dicloro-4-metoxibenzoico (8,81g), se añadieron tolueno (170 ml), N,N-dimetilformamida (5 gotas) y cloruro de tionilo (6,0 ml), y después la mezcla se agitó a 60° C durante 16 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se sometió a destilación azeotrópica con tolueno y luego se usa para la síntesis de (c).

40 (c) Síntesis de 3-(3,5-dicloro-4-metoxibenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0068] 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol se disolvió en cloroformo (50 ml), y trietilamina (17,4ml) y se añadieron cloruro de 3,5-dicloro-4 metoxibenzoil a la solución, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se utilizó para la síntesis de (d).

(d) Síntesis de 3-(3,5-dicloro-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

50 **[0069]** Se disolvió 3-(3,5-dicloro-4-metoxibenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol en cloroformo (230 ml) y se añadió ácido metacloroperbenzoico al 70% (43,25 g) a la solución a 0° C, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y se inactivó con tiosulfato de sodio al 10%. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió hidróxido de sodio 1 N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (13,25g) como un cristal incoloro.

(e) Síntesis de 3-(3,5-dicloro-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

60 **[0070]** Se disolvió 3-(3,5-dicloro-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (1,00 g) en N,N-dimetilformamida (5 ml), y se añadió cloruro de litio (570 mg), y después la mezcla se agitó a 130 °C durante 2 horas. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se cristalizó a partir de etanol para obtener el compuesto del título (749 mg) como un cristal incoloro.

[0071] $^1\text{H-NMR}\delta$ (DMSO- d_6): 5,35 (2H, s), 7,44 (1H, dd, $J=7,6$, 7,6 Hz), 7,74 (2H, s), 7,76 (1H, dd, $J=8,4$, 7,6 Hz), 7,90 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 8,04 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 11,04 (1H, brs). MS (m/z): 356 (M-H) $^-$, 358 (M+2-H) $^-$.

Ejemplo 2: 3-(3,5-dicloro-4-hidroxibenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

5

[0072] Se disolvió 3-(3,5-dicloro-4-metoxibenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (300 mg) en N,N-dimetilformamida (6 ml), y se añadió a la solución cloruro de litio (374 mg) y después la mezcla se agitó a 120° C durante 16 horas. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se cristalizó a partir de nhexano-etil acetato para obtener el compuesto del título (214 mg) como un cristal marrón.

10

[0073] $^1\text{H-NMR}\delta$ (DMSO- d_6): 5,36 (2H, s), 7,03-7,13 (2H, m), 7,31-7,37 (1H, m), 7,50 (1H, brs), 7,65 (2H, s), 10,89 (1H, brs). MS (m/z): 324 (M-H) $^-$, 326 (M+2-H) $^-$.

15 Ejemplo 3: 3-(3,5-dicloro-4-hidroxibenzoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0074]

(a) Síntesis de 3-(3,5-dicloro-4-metoxibenzoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

20 **[0075]** Se disolvió 3-(3,5-dicloro-4-metoxibenzoil)-2, 3-dihidro-1,3-benzotiazol (500 mg) en cloroformo (10 ml) y se añadió ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (320 mg) a la solución, y la mezcla se agitó a 0° C durante 10 minutos. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (336 mg) como un cristal incoloro.

25

(b) Síntesis de 3-(3,5-dicloro-4-hidroxibenzoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

30 **[0076]** Se disolvió 3-(3,5-dicloro-4-metoxibenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-1-oxo (336 mg) en N,N-dimetilformamida (6 ml) y se añadió a la solución cloruro de litio (400 mg), y después la mezcla se agitó a 120° C durante 16 horas. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se cristalizó a partir de acetato de etilo-metanol para obtener el compuesto del título (220 mg) como un cristal marrón.

35

[0077] $^1\text{H-NMR}\delta$ (DMSO- d_6): 5,07 (2H, s), 7,38 (1H, dd, $J=7,6$, 7,6 Hz), 7,70 (1H, ddd, $J=8,3$, 7,6, 0,8 Hz), 7,73 (2H, s), 8,00 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 8,07 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 11,06 (1H, brs). MS (m/z): 340 (M-H) $^-$, 342 (M+2-H) $^-$.

40 Ejemplo 4: 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-trifluorometilbenzoil)-1, 1-dioxo-2, 3-dihidro-1, 3-benzotiazol

[0078]

(a) Síntesis de 1-metoximetoxi-2-trifluorometilbenceno

45 **[0079]** Se disolvió 2-trifluorometilfenol (50,00 g) en N,N-dimetilformamida (100 ml), y se añadieron a la solución carbonato de potasio (85,14 g) y clorometil metil éter (34,7 ml), y después la mezcla se agitó bajo enfriamiento por agua durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, y después la mezcla se extrajo con n-hexano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (64,13 g) como una sustancia oleosa incolora.

50

(b) Síntesis de 2-hidroxi-3-trifluorometilbenzaldehído

55 **[0080]** Se disolvió 1-metoximetoxi-2-trifluorometilbenceno (64,13 g) en tetrahidrofurano (500 ml), y se añadió una solución 2,77M n-butililitio-n-hexano (123ml) a la solución durante 45 minutos bajo un flujo de gas argón a -70° C, y después la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió N,N-dimetilformamida (28,5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió ácido clorhídrico 4N (310 ml), seguido de agitación a 60° C durante 19 horas. El disolvente orgánico se separó por destilación a presión reducida, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (59,16 g) como un cristal amarillo.

60

(c) Síntesis de 5-bromo-2-hidroxi-3-trifluorometilbenzaldehído

65 **[0081]** Se disolvió 2-hidroxi-3-trifluorometilbenzaldehído (59,16 g) en acetonitrilo (500 ml), y se añadió a la solución N-bromosuccinimida (57,56g), y después la mezcla se agitó a 0° C durante 1 hora. El disolvente se separó por

destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el cristal obtenido se lavó con n-hexano (50 ml) para obtener el compuesto del título (63,98 g) como un cristal amarillo pálido.

5

(d) Síntesis de 5-bromo-2-metoxi-3-trifluorometilbenzaldehído

[0082] Se disolvió 5-bromo-2-hidroxi-3-trifluorometilbenzaldehído (63,98 g) en N,N-dimetilformamida (130 ml), y carbonato de potasio (65,79 g) y ácido dimetilsulfúrico (31,6 ml) se añadieron a la solución bajo refrigeración por agua, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (66,19 g) como un cristal marrón.

15 (e) Síntesis de 5-bromo-1-dietoximetil-2-metoxi-3-trifluorometilbenceno

[0083] Se disolvió 5-bromo-2-metoxi-3-trifluorometilbenzaldehído (66,19 g) en n-hexano (130 ml) y se añadió a la solución ortoformiato de trietilo (51 ml) y Amberlyst®-15 (6,62 g), y después la mezcla se refluyó durante 3 horas. La solución de reacción se filtró, y después se separó el disolvente por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (82,81 g) como una sustancia oleosa de color marrón.

20

(f) Síntesis de ácido 3-formil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoico

[0084] Se añadieron al magnesio (5,97g), tetrahidrofurano (230 ml) y 5-bromo-1-dietoximetil-2-metoxi-3-trifluorometilbenceno (31,55 g), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La solución de reacción se enfrió a 0° C y se agitó durante 1 hora bajo una atmósfera de dióxido de carbono, y luego se añadió ácido clorhídrico 2N y luego (240 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente orgánico se separó por destilación a presión reducida, y después la mezcla se extrajo con éter diisopropílico. La capa orgánica se extrajo con hidróxido de sodio 1N (100 ml) añadió a la misma, y después la capa acuosa se lavó dos veces con éter diisopropílico. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 4N añadido a la misma, y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (50,05 g) como un sólido marrón.

25

30

35 (g) Síntesis del ácido 3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoico

[0085] Se disolvió ácido 3-formil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoico (58,04 g) en ácido fórmico (290 ml) y se añadió clorhidrato de hidroxilamina (17,07 g) a la solución, y la mezcla se refluyó durante 19 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (15,62 g) como un sólido marrón.

40

[0086] $^1\text{H-NMR}$ (δ (DMSO- d_6): 4,23 (3H, s), 8,33 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,55 (1H, d, J=2,1 Hz). MS (m/z): 244 (M-H) $^-$.

(h) Síntesis de 3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoilcloruro

45

[0087] Al ácido 3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoico (8,10 g), se añadieron tolueno (160 ml), N,N-dimetilformamida (5 gotas) y cloruro de tionilo (4,80 ml), y la mezcla se agitó a 60° C durante 16 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se sometió a destilación azeotrópica con tolueno y luego se usó para la síntesis de (i).

50

(i) Síntesis de 3-(3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-2, 3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0088] 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol sintetizado a partir de 2-aminobencenotiol (5,00 g) y formalina al 37% (3,0 ml) de la misma manera que en la síntesis del ejemplo 1 se disolvieron en cloroformo (50 ml), y se añadieron a la solución trietilamina (11,1 ml) y 3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil, y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se utilizó para la síntesis de (j).

55

60

(j) Síntesis de 3-(3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-1, 1-dioxo-2, 3-dihidro-1, 3-benzotiazol

[0089] Se disolvió 3-(3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-2, 3-dihidro-1, 3-benzotiazol en cloroformo (200 ml) y se añadió a la solución ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (21,40 g), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y se inactivó con el 10% de tiosulfato de sodio. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió hidróxido de sodio 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa

65

orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (4,08 g) como un sólido amarillo pálido.

5 (k) Síntesis de 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-trifluorometilbenzoil)-1, 1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol,

[0090] Se disolvió 3-(3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (4,08 g) en N,N-dimetilformamida (40 ml), se añadió y cloruro de litio (1,74 g) a la solución, y después la mezcla se agitó a 70 ° C durante 2 horas. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se cristalizó a partir de acetato de n-hexano-etilo para obtener el compuesto del título (2,22 g) como un cristal incoloro.

10 **[0091]** ¹H-NMRδ (DMSO-d₆): 5,37 (2H, s), 7,44 (1H, dd, J=7,8, 7,8 Hz), 7,77 (1H, ddd, J=7,9, 7,8, 1,3 Hz), 7,91 (1H, dd, J=7,8, 1,3 Hz), 8,09 (1H, d, J=7,9 Hz), 8,10 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,27 (1H, d, J=2,1 Hz). MS (m/z): 381 (M-H)⁺.

Ejemplo 5: 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-trifluorometilbenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

20 **[0092]** Se disolvió 3-(3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (232 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml), y se añadieron cloruro de litio (108 mg) a la solución, y después la mezcla se agitó a 70 ° C durante 1 hora. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se cristalizó a partir de acetato n-hexano-etilo para obtener el compuesto del título (131 mg) como un cristal marrón.

25 **[0093]** ¹H-NMRδ(DMSO-d₆): 5,38 (2H, s), 7,04-7,14 (2H, m), 7,32-7,38 (1H, m), 7,55 (1H, br), 8,05 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,22 (1H, d, J=2,1 Hz). MS (m/z): 349 (M-H)⁺.

Ejemplo 6: 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-trifluorometilbenzoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

30 **[0094]**

(a) Síntesis de 3-(3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0095] Se disolvió 3-(3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (594 mg) en cloroformo (10 ml) y se añadió a la solución ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (433 mg), y después la mezcla se agitó a 0 ° C durante 5 minutos. El disolvente orgánico se separó por destilación a presión reducida, y después se añadió hidróxido de sodio 1N y el cristal precipitado se lavó con hidróxido de sodio 1N y agua para obtener el compuesto del título (619 mg) como un cristal incoloro

(b) Síntesis de 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-trifluorometilbenzoil)-1-oxo-2, 3-dihidro-1, 3-benzotiazol

40

[0096] Se disolvió 3-(3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (619 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml), y se añadió a la solución cloruro de litio (276 mg), y la mezcla se agitó a 70 ° C durante 3 horas. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (494 mg) como un cristal incoloro.

45

[0097] ¹H-NMRδ (DMSO-d₆): 5,09 (1H, d, J=13,0 Hz), 5,15 (1H, d, J=13,0 Hz), 7,40 (1H, dd, J=7,5, 7,5 Hz), 7,72 (1H, ddd, J=7,5, 7,5, 1,0 Hz), 8,06 (1H, d, J=7,5 Hz), 8,09 (1H, d, J=7,5 Hz), 8,12 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,30 (1H, d, J=1,8 Hz). MS (m/z): 365 (M-H)⁺.

50

Ejemplo 7: 3-(3-cloro-5-ciano-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2, 3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0098]

(a) Síntesis del metil 3-cloro-5-ciano-4-hidroxibenzoato

55

[0099] Se disolvió metil 3-ciano-4-hidroxibenzoato de metilo (2,00 g) en cloroformo (15 ml) y se añadieron a la solución metanol (5 ml) y N-clorosuccinimida (3,62 g) y etilacetato-ácido clorhídrico 4N (6,8 ml), y luego se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió una mezcla de metanol y agua en una proporción de mezcla de 9:1, y después el cristal precipitado se lavó con agua y alcohol isopropílico para obtener el compuesto del título (1,27 g) como un cristal incoloro.

60

(b) Síntesis de metil 3-cloro-5-ciano-4-metoxibenzoato

[0100] Se disolvió metil 3-cloro-5-ciano-4-hidroxibenzoato (1,27 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml), y carbonato de potasio (5,00 g) y se añadieron ácido dimetilsulfúrico (1,70 ml) a la solución, y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se filtró y se añadió agua, y luego la mezcla de reacción se

65

extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,03 g) como un cristal incoloro.

5 (c) Síntesis del Ácido 3-cloro-5-ciano-4-metoxibenzoico

[0101] Se disolvió metil 3-cloro-5-ciano-4-metoxibenzoato (1,02 g) en tetrahidrofurano (15 ml) y agua (6 ml), y se añadió a la solución monohidrato de hidróxido de litio (759 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. El disolvente orgánico se separó por destilación y la capa acuosa se lavó con n-hexano. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1N y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (946 mg) como un cristal incoloro.

[0102] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 4,43 (3H, s), 8,55 (2H, s), 14,00 (1H, brs). MS (m/z): 210 (M-H) $^-$, 212 (M+2-H) $^-$.

15 (d) Síntesis del cloruro de 3-cloro-5-ciano-4-metoxibenzoilo

[0103] Al ácido 3-cloro-5-ciano-4-metoxibenzoico (932 mg), se añadieron tolueno (9,3 ml), N,N-dimetilformamida (0,03 ml) y cloruro de tionilo (0,38 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 16 horas. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y luego se sometió a destilación azeotrópica con tolueno para obtener el compuesto del título (993 mg) como un sólido marrón.

(e) Síntesis de 3-(3-cloro-5-ciano-4-metoxibenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0104] 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol sintetizado a partir de 2-aminobenzenotiol (810 mg) y formalina 37% (0,53 ml) de la misma manera que en la síntesis del ejemplo 1 se disolvieron en diclorometano (15 ml), y se añadieron a la solución trietilamina (1,90 ml) y cloruro de 3-cloro-5-ciano-4-metoxibenzoilo (993 mg), y después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 6:1) para obtener el compuesto del título (580 mg) como una sustancia oleosa de color amarillo.

35 (f) Síntesis de 3-(3-cloro-5-ciano-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0105] Se disolvió 3-(3-cloro-5-ciano-4-metoxibenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (187 mg) en diclorometano (2 ml) y se añadió a la solución ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (607 mg). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas, se añadió hidróxido de sodio 1N y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (183 mg) como un sólido amarillo pálido.

(g) Síntesis de 3-(3-cloro-5-ciano-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

45 **[0106]** Se disolvió 3-(3-cloro-5-ciano-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (180 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml), y se añadió a la solución cloruro de litio (87 mg), y después la mezcla se agitó a 100°C durante 1 hora. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y entonces la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se cristalizó a partir de n-hexano-cloroformo para obtener el compuesto del título (146 mg) como un cristal amarillo pálido.

[0107] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 53,2 (2H, s), 7,44 (1H, ddd, J=8,4, 7,3, 0,8 Hz), 7,75 (1H, ddd, J=8,6, 7,3, 1,4 Hz), 7,88 (1H, dd, J=8,4, 1,4 Hz), 7,99 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,00 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,06 (1H, d, J=8,6 Hz). MS (m/z): 347 (M-H) $^-$.

55 Ejemplo 8: 3-(3-cloro-5-ciano-4-hidroxibenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0108] Se disolvió 3-(3-cloro-5-ciano-4-metoxibenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (213 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml), y se añadió cloruro de litio (111 mg) a la solución, y después la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 10:1), y luego cristalizó a partir de n-hexano-cloroformo para obtener el compuesto del título (68 mg) como un pálido cristal amarillo.

65 **[0109]** $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 5,37 (2H, s), 7,01-7,16 (2H, m), 7,33 (1H, dd, J=6,5, 2,2 Hz), 7,45 (1H, d, J=7,0 Hz), 7,79 (1H, s), 7,81 (1H, s). MS (m/z): 315 (M-H) $^-$.

Ejemplo 9: 3-(3-t-butil-5-ciano-4-hidroxibenzoil)-1, 1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol**[0110]**

(a) Síntesis del metil 3-t-butil-4-hidroxibenzoato

5

[0111] Se disolvió metil 4-hidroxibenzoato (3,00 g) en ácido metanosulfónico (15 ml), y se añadió a la solución 2-bromo-2-metilpropano (11,1 ml), y después la mezcla se agitó a 70° C durante 16 horas. Para la solución de reacción, se añadió metanol (20 ml), y luego la mezcla de reacción se agitó a 50° C durante 3 horas. Se añadió hidróxido de potasio 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa al 10% de carbonato de potasio y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 3: 1) para obtener el compuesto del título (1,83 g) como un cristal amarillo pálido.

10

(b) Síntesis de metil 3-t-butil-4-hidroxi-5-yodobenzoato

15

[0112] Se disolvió metil 3-t-butil-4-hidroxibenzoato (1,83 g) en diclorometano (24 ml) y metanol (3 ml), y se añadieron N-yodosuccinimida (2,08 g) y ácido trifluorometanosulfónico (3 ml) a la solución, y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción, y después la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con tiosulfato de sodio al 10% y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,77 g) como de un cristal marrón.

20

(c) Síntesis del metil 3-t-butil-5-yodo-4-metoxibenzoato

25

[0113] Se disolvió metil 3-t-butil-4-hidroxi-5-yodobenzoato (2,77 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml), y carbonato de potasio (12,0 g) y ácido dimetilsulfúrico (4,1 ml) se añadieron a la solución, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y después la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,77 g) como un cristal marrón.

30

(d) Síntesis de metil 3-t-butil-5-ciano-4-metoxibenzoato

35

[0114] Se disolvió metil 3-t-butil-5-yodo-4-metoxibenzoato (2,77 g) en N, N-dimetilformamida (30 ml), y se añadió a la solución cianuro de cobre (965 mg), y después la mezcla se agitó a 150° C durante 2,5 horas. Para la solución de reacción, se añadió carbonato de potasio al 10%, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título (1,48 g) como una sustancia oleosa de color amarillo.

40

(e) Síntesis del ácido 3-t-butil-5-ciano-4-metoxibenzoico

45

[0115] Se disolvió metil 3-t-butil-5-ciano-4-metoxibenzoato de metilo (1,48 g) se disolvió en metanol (20 ml), tetrahidrofurano (5 ml) y agua (5 ml), y se añadió a la solución monohidrato de hidróxido de litio (753 mg), y a continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico al 10%, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,18 g) como un cristal amarillo pálido.

50

[0116] ¹H-NMRδ (CDCl₃): 1,41 (9H, s), 4,26 (3H, s), 8,23 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,25 (1H, d, J=2,2 Hz).

(f) Síntesis del cloruro 3-t-butil-5-ciano-4-metoxibenzoilo

55

[0117] Al ácido 3-t-butil-5-ciano-4-metoxibenzoico (586 mg) se añadió, tolueno (10 ml), N,N-dimetilformamida (2 gotas) y cloruro de tionilo (0,27 ml), y la mezcla se agitó a 60° C durante 16 horas. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y luego se sometió a destilación azeotrópica con tolueno para obtener el compuesto del título (630 mg) como una sustancia oleosa de color marrón.

(g) Síntesis de 3-(3-t-butil-5-ciano-4-metoxibenzoil)-2, 3-dihidro-1, 3-benzotiazol

60

[0118] 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol sintetizado a partir de 2-aminobencenotiol (943 mg) y formalina al 37% (0,57 ml) de la misma manera que en el ejemplo 1 se disolvieron en cloroformo (15 ml), y se añadieron a la solución trietilamina (1,04 ml) y cloruro 3-t-butil-5-de 4-ciano-metoxibenzoilo (630 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por

65

destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 6:1) para obtener el compuesto del título (904 mg) como una sustancia oleosa de color amarillo.

5 (h) Síntesis de 3-(3-t-butil-5-ciano-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0119] Se disolvió 3-(3-t-butil-5-ciano-4-metoxibenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (452 mg) en cloroformo (9 ml) y se añadió a la solución ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (1,02 g), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se revinió con el 10% de tiosulfato de sodio. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió hidróxido de sodio 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (439 mg) como una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

10 **[0120]** ¹H-NMRδ(CDCl₃): 1,36 (9H, s), 4,27 (3H, s), 4,93 (2H, s), 7,37 (1H, ddd, J=7,8, 7,1, 1,3 Hz), 7,58 (1H, ddd, J=8,2, 7,1, 1,3 Hz), 7,65 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,70 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,72 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,76-7,80 (1H, m).

(i) Síntesis de 3-(3-t-butil-5-ciano-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0121] Se disolvió 3-(3-t-butil-5-ciano-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (364 mg) en N,N-dimetilformamida (4 ml), y se añadió a la solución cloruro de litio (401mg), y después la mezcla se agitó a 120° C durante 16 horas. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se cristalizó a partir de n-hexano-acetato de etilo para obtener el compuesto del título (299 mg) como un cristal incoloro.

25 **[0122]** ¹H-NMRδ (DMSO-d₆): 1,37 (9H, s), 5,35 (2H, s), 7,43 (1H, dd, J=7,4, 7,4 Hz), 7,73 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,75 (1H, ddd, J=7,4, 7,4, 1,2 Hz), 7,88-7,93 (2H, m), 8,01 (1H, d, J=8,2 Hz), 11,23 (1H, brs). MS (m/z): 369 (M-H)⁺.

Ejemplo 10: 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-isopropilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

30 **[0123]**

(a) Síntesis de 5-bromo-2-hidroxi-3-isopropilbenzaldehído

[0124] Se disolvió 2-hidroxi-3-isopropilbenzaldehído (20,19 g) en acetonitrilo (160 ml), y se añadió a la solución N-bromosuccinimida (17,80 g) a 0° C, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (25,88 g) como una sustancia oleosa de color amarillo.

40 (b) Síntesis de 5-bromo-3-isopropil-2-metoxibenzaldehído

[0125] Se disolvió 5-bromo-2-hidroxi-3-isopropilbenzaldehído (25,88g) en N,N-dimetilformamida (100 ml), y se añadieron a la solución carbonato de potasio (27,64g) y ácido dimetilsulfúrico (9,5 ml) bajo refrigeración por agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y después la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (26,76 g) como una sustancia oleosa de color marrón.

(c) Síntesis de 5-bromo-1-dietoximetil-3-isopropil-2-metoxibenceno

50 **[0126]** Se disolvió 5-bromo-3-isopropil-2-metoxibenzaldehído (26,76g) en n-hexano (50 ml) y ortoformiato de trietilo (22 ml) y se añadió a la solución Amberlyst®-15 (2,68 g), y después la mezcla se reflujo durante 4 horas. La solución de reacción se filtró, y después el disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (31,55g) como una sustancia oleosa de color marrón.

(d) Síntesis del ácido 3-formil-5-isopropil-4-metoxibenzoico

[0127] A magnesio (2,43 g), se añadieron tetrahidrofurano (100 ml), 5-bromo-1-dietoximetil-3-isopropil-2-metoxibenceno (31,55 g) y solución 0,97M de bromuro de metilmagnesio-tetrahidrofurano (15ml), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a 0° C y se agitó bajo una atmósfera de dióxido de carbono durante 30 minutos, y luego se añadió ácido clorhídrico 2N (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente orgánico se separó por destilación a presión reducida, y después la mezcla se extrajo con éter diisopropílico. La capa orgánica se extrajo con hidróxido de sodio 1N (100 ml) añadida a la misma, y después la capa acuosa se lavó dos veces con éter diisopropílico. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 4N añadido a la misma, y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro.

El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (15,85 g) como un sólido marrón.

(e) Síntesis del ácido 3-ciano-5-isopropil-4-metoxibenzoico

5

[0128] Se disolvió ácido 3-formil-5-isopropil-4-metoxibenzoico (15,85 g) en ácido fórmico (80 ml), se añadió a la solución y clorhidrato de hidroxilamina (5,45 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 19 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (15,62 g) como un sólido marrón.

10

[0129] ¹H-NMRδ (DMSO-d₆): 1,21 (6H, d, J=6,9 Hz), 3,29 (1H, septet, J=6,9 Hz), 4,04 (3H, s), 8,10 (1H, s). MS (m/z): 218 (M-H)⁻.

15 (f) Síntesis de cloruro 3-ciano-5-isopropil-4-metoxibenzoilo

[0130] Al ácido 3-ciano-5-isopropil-4-metoxibenzoico (658 mg), se añadieron tolueno (7 ml), N, N-dimetilformamida (2 gotas) y cloruro de tionilo (0,33 ml), y la mezcla se agitó a 60° C durante 16 horas. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y luego se sometió a destilación azeotrópica con tolueno para obtener el compuesto del título (710 mg) como una sustancia oleosa de color marrón.

20

(g) Síntesis de 3-(3-ciano-5-isopropil-4-metoxibenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0131] 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol sintetizado a partir de 2-aminobencenotiol (1,25 g) y formalina al 37% (0,83 ml) de la misma manera que en el ejemplo 1 se disolvieron en cloroformo (7 ml), y se añadieron a la solución trietilamina (1,25 ml) y cloruro 3-ciano-5-isopropil-4-metoxibenzoilo (710 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, hidróxido de sodio 1 N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 6: 1) para obtener el compuesto del título (1,02 g) como una sustancia oleosa de color amarillo.

30

(h) Síntesis de 3-(3-ciano-5-isopropil-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0132] Se disolvió 3-(3-ciano-5-isopropil-4-metoxibenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (501 mg) en cloroformo (5 ml) y se añadió a la solución ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (996 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se inactivó con el 10% de tiosulfato de sodio. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió hidróxido de sodio 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título (439mg) como un producto amorfo marrón.

40

(i) Síntesis de 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-isopropilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

45

[0133] Se disolvió 3-(3-ciano-5-isopropil-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (434 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml), y se añadió a la solución cloruro de litio (496mg), y después la mezcla se agitó a 100° C durante 20 horas. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se cristalizó a partir de n-hexano-cloroformo para obtener el compuesto del título (351 mg) como un cristal incoloro.

50

[0134] ¹H-NMRδ (DMSO-d₆): 1,18 (6H, d, J=6,8 Hz), 3,35 (1H, septet, J=6,8 Hz), 5,34 (2H, s), 7,43 (1H, ddd, J=7,8, 7,8, 0,8 Hz), 7,75 (1H, ddd, J=8,4, 7,8, 1,3 Hz), 7,76 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,87 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,90 (1H, dd, J=7,8,0,8 Hz), 8,00 (1H, d, J=8,4 Hz). MS (m/z): 355 (M-H)⁺.

55

Ejemplo 11: 3-(3-ciano-5-ciclobutil-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0135]

(a) Síntesis de 1-ciclobutil-2-metoximetoxibenceno

60

[0136] Se disolvió 2-ciclobutilfenol (871 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml), y se añadió a la solución el 60% de hidruro de sodio (1,30 g) a 0° C. Después de agitar la mezcla durante 30 minutos, se añadió clorometil metil éter (2,1 ml) y la mezcla se agitó durante 14 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y después la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se

65

purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 10:1) para obtener el compuesto del título (1,13 g) como una sustancia oleosa incolora.

(b) Síntesis de 3-ciclobutil-2-hidroxibenzaldehído

[0137] Se disolvió 1-ciclobutil-2-metoximetoxibenceno (1,18 g) en tetrahidrofurano (11 ml), y se añadió a la solución una solución 1,01 M de s-butillitio- ciclohexano (8,7ml) a -60° C durante 15 minutos bajo un flujo de gas argón, y después la mezcla se agitó durante 2 horas. La N,N-dimetilformamida (0,90 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadió ácido clorhídrico 4N (15 ml) a temperatura ambiente, y después la mezcla se agitó a 60° C durante 20 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 20: 1) para obtener el compuesto del título (0,95 g) como una sustancia oleosa incolora.

(c) Síntesis de 5-bromo-3-ciclobutil-2-hidroxibenzaldehído

[0138] Se disolvió 3-ciclobutil-2-hidroxibenzaldehído (2,29 g) en acetonitrilo (30 ml), y se añadió a la solución N-bromosuccinimida (5,10 g) a 0°C, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se utilizó para la síntesis de (d).

(d) Síntesis de 5-bromo-3-ciclobutil-2-metoxibenzaldehído

[0139] Se disolvió 5-bromo-3-ciclobutil-2-hidroxibenzaldehído en N,N-dimetilformamida (30 ml), y se añadieron a la solución carbonato de potasio (10,79 g) y ácido dimetilsulfúrico (3,7 ml) bajo enfriamiento con agua, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La solución de reacción se filtró y se añadió agua, y luego la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 20:1) para obtener el compuesto del título (1,27 g) como una sustancia oleosa de color amarillo.

(e) Síntesis de 5-bromo-3-ciclobutil-1-dietoximetil-2-metoxibenceno

[0140] Se disolvió 5-bromo-3-ciclobutil-2-metoxibenzaldehído (1,15 g) en n-hexano (5 ml) y se añadió a la solución ortoformiato de trietilo (0,93 ml), y Amberlyst®-15 (115 mg) se añadió a la solución, y después la mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas. La solución de reacción se filtró, y después el disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,33 g) como una sustancia oleosa de color amarillo.

(f) Síntesis del ácido 3-ciclobutil-5-formil-4-metoxibenzoico

[0141] Al magnesio (106 mg), se añadieron tetrahidrofurano (3,5 ml), 5-bromo-3-ciclobutil-1-dietoximetil-2-metoxibenceno (1,33 g) y una solución de bromuro de metilmagnesio tetrahidrofurano 0,97M (1,32 ml), y luego el mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución de reacción se enfrió a 0° C y se agitó bajo una atmósfera de dióxido de carbono durante 15 horas, y se añadió ácido clorhídrico 2N a continuación (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente orgánico se separó por destilación a presión reducida y después se extrajo con éter diisopropílico. La capa orgánica se extrajo con hidróxido de sodio 1N añadió a la misma, y después la capa acuosa se lavó dos veces con éter diisopropílico. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 4N añadido a la misma, y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (458 mg) como un sólido marrón.

(g) Síntesis del ácido 3-ciano-5-ciclobutil-4-metoxibenzoico

[0142] Se disolvió ácido 3-ciclobutil-5-formil-4-metoxibenzoico (458 mg) en ácido fórmico (2,5 ml), y se añadió a la solución clorhidrato de hidroxilamina (163 mg), y después la mezcla se sometió a reflujo durante 19 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (404 mg) como un sólido marrón.

[0143] ¹H-NMRδ(CDCl₃): 1,82-2,48 (6H, m), 3,76 (1H, quint, J=8,7 Hz), 4,15 (3H, s), 8,18 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,20 (1H, d, J=2,2 Hz). MS (m/z): 230 (M-H)⁺.

(h) Síntesis de cloruro de 3-ciano-5-ciclobutil-4-metoxibenzoilo

[0144] Al ácido 3-ciano-5-ciclobutil-4-metoxibenzoico (190 mg), se añadieron tolueno (2,0 ml), N,N-dimetilformamida (1 gotita) y cloruro de tionilo (0,07 ml), y la mezcla se agitó a 60° C durante 3 horas. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y luego se sometió a destilación azeotrópica con tolueno para obtener el compuesto del título (204 mg) como una sustancia oleosa de color marrón.

(i) Síntesis de 3-(3-ciano-5-ciclobutil-4-metoxibenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0145] 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol sintetizado a partir de 2-aminobenzenotiol (153 mg) y el 37% de formalina (0,10 ml) de la misma manera que en el ejemplo 1 se disolvieron en diclorometano (3 ml), y se añadieron a la solución trietilamina (0,34 ml) y cloruro de 3-ciano-5-ciclobutil-4-metoxibenzoilo (204 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se utilizó para la síntesis de (j).

(j) Síntesis de 3-(3-ciano-5-ciclobutil-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0146] Se disolvió 3-(3-ciano-5-ciclobutil-4-metoxibenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol en diclorometano (4 ml) y se añadió a la solución ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (1,62 g). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 28 horas, se añadió hidróxido de sodio 1N y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (156 mg) como un sólido amarillo.

(k) Síntesis de 3-(3-ciano-5-ciclobutil-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0147] Se disolvió 3-(5-ciano-3-ciclobutil-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (150 mg) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml), y se añadió a la solución cloruro de litio (248 mg), y después la mezcla se agitó a 120° C durante 2,5 horas. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se cristalizó a partir de n-hexano-cloroformo para obtener el compuesto del título (95 mg) como un cristal marrón.

[0148] ¹H-NMRδ(DMSO-d₆): 1,72-2,18 (4H, m), 2,25-2,39 (2H, m), 3,77 (1H, quint, J=8,7 Hz), 5,35 (2H, s), 7,44 (1H, dd, J=7,6, 7,6 Hz), 7,77 (1H, dd, J=8,4, 7,6 Hz), 7,79 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,87 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,91 (1H, d, J=7,6 Hz), 8,04 (1H, d, J=8,4 Hz). MS (m/z): 367 (M-H)⁺.

Ejemplo 12: 3-(3-ciano-5-etil-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0149]

(a) Síntesis de benzoato de metilo 3-ciano-4-metoxi-5-trimetilsilaniletinil.

[0150] Se disolvió metil 3-ciano-5-yodo-4-metoxibenzoato (2,13 g) en tetrahidrofurano (30 ml), y se añadieron a la solución trietilamina (10 ml), yoduro de cobre (256 mg), paladio tetrakis(trifenil)fosfina (777 mg) y trimetilsililacetileno (858 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 4:1) para obtener el compuesto del título (2,03 g) como una sustancia oleosa de color marrón.

(b) Síntesis de metil 3-ciano-5-etinil-4-metoxibenzoato

[0151] Se disolvió metil 3-ciano-4-metoxi-5-trimetilsilaniletinil benzoato (2,03 g) en tetrahidrofurano (20 ml), y a la solución se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso 1N (8 ml) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió ácido clorhídrico 1N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,37 g) como un cristal incoloro.

(c) Síntesis de metil 3-ciano-5-etil-4-metoxibenzoato

[0152] Se disolvió metil 3-ciano-5-etinil-4-metoxibenzoato (475 mg) en tetrahidrofurano (10 ml), y se añadió a la solución carbono paladio al 5% (150 mg), y después la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se filtró, y después el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 5 : 1) para obtener el compuesto del título (480 mg) como un cristal incoloro.

(d) Síntesis del ácido 5-etil-4-3-ciano-metoxibenzoico

[0153] Se disolvió metil 3-ciano-5-etil-4-metoxibenzoato (480 mg) en tetrahidrofurano (6 ml) y agua (2 ml), y se añadió a la solución monohidrato de hidróxido de litio (370 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (403 mg) como un cristal incoloro.

[0154] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1,50 (3H, t, J=7,5 Hz), 3,01 (2H, q, J=7,5 Hz), 4,36 (3H, s), 8,40 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,41(1H, d, J=2.1 Hz). MS (m/z): 204 (M-H) $^-$.

(e) Síntesis del cloruro 3-ciano-5-etil-4-metoxibenzoilo

[0155] Al ácido 3-ciano-5-etil-4-metoxibenzoico (347 mg), se añadieron tolueno (3,5 ml), N,N-dimetilformamida (0,01 ml) y cloruro de tionilo (0,15 ml), y después la mezcla se agitó a 60 °C durante 14 horas. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y luego se sometió a destilación azeotrópica con tolueno para obtener el compuesto del título (387 mg) como una sustancia oleosa de color marrón.

(f) Síntesis de 3-(3-ciano-5-etil-4-metoxibenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0156] 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol sintetizado a partir de 2-aminobencenotiol (318 mg) y formalina al 37 % (0,21 ml) de la misma manera que en el ejemplo 1 se disolvieron en diclorometano (6 ml), y se añadieron a la solución trietilamina (0,71 ml) y cloruro de 3-ciano-5-etil-4-metoxibenzoilo (387 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 6:1) para obtener el compuesto del título (498 mg) como una sustancia oleosa de color amarillo.

(g) Síntesis de 3-(3-ciano-5-etil-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2, 3-dihidro-1, 3-benzotiazol

[0157] Se disolvió 3-(3-ciano-5-etil-4-metoxibenzoil)-2, 3-dihidro-1,3-benzotiazol (366 mg) en diclorometano (7 ml) y se añadió a la solución ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (1,20 g). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas, se añadió hidróxido de sodio 1N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (309 mg) como un sólido incoloro.

(h) Síntesis de 3-(3-ciano-5-etil-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2, 3-dihidro-1, 3-benzotiazol

[0158] Se disolvió 3-(3-ciano-5-etil-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (309 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml), y se añadió a la solución cloruro de litio (443 mg), y después la mezcla se agitó a 120 °C durante 2,5 horas. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se cristalizó a partir de n-hexano-cloroformo para obtener el compuesto del título (257 mg) como un cristal marrón.

[0159] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1,15 (3H, t, J=7,6 Hz), 2,68 (2H, q, J=7,6 Hz), 5,34 (2H, s), 7,43 (1H, dd, J=7,6, 7,6 Hz), 7,74 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,75 (1H, dd, J=8,4, 7,6 Hz), 7,88 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,90 (1H, d, J=7,6 Hz), 8,00 (1H, d, J=8,4 Hz), 11,01 (1H, brs). MS (m/z): 341 (M-H) $^-$.

Ejemplo 13: 3-(3-ciano-5-ciclopropil-4-hidroxibenzoil)-1, 1-dioxo-2, 3-dihidro-1, 3-benzotiazol

[0160]

(a) Síntesis del metil 3-ciano-5-ciclopropil-4-metoxibenzoato

[0161] Se disolvió metil 3-ciano-4-hidroxi-5-yodobenzoato (1,00 g) en 1,4-dioxano (15 ml), y se añadieron a la solución carbonato de potasio (1,31 g), ácido ciclopropilborónico (325 mg) y [1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden] (3-cloropiridilo) dicloruro de paladio (108 mg), y después la mezcla se agitó bajo un flujo de gas argón a 95 °C durante 22 horas. La solución de reacción se filtró y el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 4:1) para obtener el compuesto del título (348 mg) como un cristal amarillo pálido.

(b) Síntesis del ácido 3-ciano-5-ciclopropil-4-metoxibenzoico

[0162] Se disolvió metil 3-ciano-5-ciclopropil-4-metoxibenzoato (491 mg) en tetrahidrofurano (7,5 ml) y agua (2,5 ml), y se añadió a la solución monohidrato de hidróxido de litio (359 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 20 horas. El disolvente orgánico se separó por destilación a presión reducida y la capa acuosa se lavó con n-hexano. A la capa acuosa, se añadió ácido clorhídrico 1N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo en condiciones ácidas. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (394 mg)

como un cristal de color marrón pálido.

[0163] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0,74-0,79 (2H, m), 1,03-1,10 (2H, m), 2,13-2,23 (1H, m), 4,06 (3H, s), 7,65 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 8,04 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$). MS (m/z): 216 (M-H) $^-$.

(c) Síntesis de cloruro 3-ciano-5-ciclopropil-4-metoxibenzoilo

[0164] Al ácido 3-ciano-5-ciclopropil-4-metoxibenzoico (200 mg), se añadieron tolueno (2 ml), N,N dimetilformamida (1 gotita) y cloruro de tionilo (0,10 ml), y la mezcla se agitó a 60° C durante 16 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se sometió a destilación azeotrópica con tolueno y se utilizó para la síntesis de (d).

(d) Síntesis de 3-(3-ciano-5-ciclopropil-4-metoxibenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0165] 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol sintetizado a partir de 2-aminobencenotiol (346 mg) y formalina al 37% (0,23 ml) de la misma manera que en el ejemplo 1 se disolvieron en cloroformo (3 ml), y se añadieron a la solución trietilamina (0,38 ml) y cloruro de 3-ciano-5-ciclopropil-4-metoxibenzoilo, y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se utilizó para la síntesis de (e).

(e) Síntesis de 3-(3-ciano-5-ciclopropil-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0166] Se disolvió 3-(3-ciano-5-ciclopropil-4-metoxibenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol en cloroformo (5 ml) y se añadió a la solución ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (422 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se inactivó con el 10% de tiosulfato de sodio. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió hidróxido de sodio 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se cristalizó a partir de n-hexano-acetato de etilo-metanol para obtener el compuesto del título (147 mg) como un cristal incoloro.

(f) Síntesis de 3-(3-ciano-5-ciclopropil-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0167] Se disolvió 3-(3-ciano-5-ciclopropil-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (142 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml), y se añadió a la solución cloruro de litio (163 mg), y después la mezcla se agitó a 100° C durante 23 horas. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se cristalizó a partir de n-hexano-acetato de etilo para obtener el compuesto del título (115 mg) como un cristal incoloro.

[0168] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0,69-0,75 (2H, m), 0,94-1,01 (2H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 5,30 (2H, s), 7,41 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$), 7,43 (1H, dd, $J=7,8, 7,8\text{Hz}$), 7,75 (1H, ddd, $J=8,4, 7,8, 1,2\text{Hz}$), 7,84 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$), 7,90 (1H, d, $J=7,8\text{Hz}$), 8,02 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$). MS (m/z): 353 (M-H) $^-$.

Ejemplo 14: 3-(3-ciano-5-etinil-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0169]

(a) Síntesis de ácido 3-ciano-5-etinil-4-metoxibenzoico

[0170] Se disolvió metil 3-ciano-5-etinil-4-metoxibenzoato (640 mg) en tetrahidrofurano (6 ml) y agua (3 ml), y se añadió a la solución monohidrato de hidróxido de litio (495 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (610 mg) como un cristal marrón.

[0171] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 4,20 (3H, s), 4,72 (1H, s), 8,17 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$), 8,24 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$). MS (m/z): 200 (M-H) $^-$.

(b) Síntesis del cloruro de 3-ciano-5-etinil-4-metoxibenzoilo

[0172] Al ácido 3-ciano-5-etinil-4-metoxibenzoico (610 mg), tolueno (6 ml), N,N-dimetilformamida (1 gotita) y cloruro de oxalilo (0,32 ml) se añadieron a la solución bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se sometió a destilación azeotrópica con tolueno y se utilizó para la síntesis de (c).

(c) Síntesis de 3-(3-ciano-5-etinil-4-metoxibenzoil)-2, 3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0173] 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol sintetizado a partir de 2-aminobencenotiol (570 mg) y formalina al 37% (0,38 ml) de la misma manera que en el ejemplo 1 se disolvieron en diclorometano (10 ml), y se añadieron a la solución trietilamina (1,2 ml) y cloruro de 5-etinil-4-metoxibenzoil-3-ciano, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 5:1) para obtener el compuesto del título (283 mg) como una sustancia oleosa de color amarillo.

(d) Síntesis de 3-(3-ciano-5-etinil-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0174] Se disolvió 3-(3-ciano-5-etinil-4-metoxibenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (344 mg) en diclorometano (5 ml) y se añadió a la solución ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (1,94 g). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas, se añadió hidróxido de sodio 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (199 mg) como una sustancia oleosa de color amarillo.

(e) Síntesis de 3-(3-ciano-5-etinil-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0175] Se disolvió 3-(3-ciano-5-etinil-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (197 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml), y se añadió a la solución cloruro de litio (239 mg), y después la mezcla se agitó a 100° C durante 1 hora. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 1:1) y, a continuación, se cristalizó en n-hexano-acetona para obtener el compuesto del título (102 mg) como un cristal de color amarillo pálido.

[0176] $^1\text{H-NMR}$ (δ (DMSO- d_6): 4,58 (1H, s), 5,35 (2H, s), 7,44 (1H, dd, J=7,6, 7,6 Hz), 7,76 (1H, dd, J=8,4, 7,6 Hz), 7,91 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,93 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,04 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,05 (1H, d, J=7,6 Hz). MS (m/z): 337 (M-H) $^-$.

Ejemplo 15: 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-metilsulfonilbenzoil)-1,1-dioxo-2, 3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0177]

(a) Síntesis de metil 3-bromo-4-hidroxibenzoato

[0178] Se disolvió metil 4-hidroxibenzoato (25,00 g) en cloroformo (225 ml) y metanol (25 ml), y se añadió una solución de cloroformo (30 ml) de bromo (8,5 ml) gota a gota a la solución, y después la mezcla se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con agua, una solución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio y salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (37,81g) como un cristal incoloro.

(b) Síntesis del metil 3-ciano-4-hidroxibenzoato

[0179] Se disolvió metil 3-bromo-4-hidroxibenzoato (37,81 g) en N,N-dimetilformamida (250 ml), y se añadió cianuro de cobre (22,03 g) a la solución. Después de agitar la mezcla a 150° C durante 16 horas, se añadieron a la solución carbonato de potasio (68,00 g) y clorometil metil éter (14,8 ml) bajo enfriamiento con hielo, y después la mezcla se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se filtró y se añadió agua, y luego la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Después de la operación de adición de agua a la capa orgánica, agitar la mezcla, filtrar la mezcla y separar la capa orgánica se repitió tres veces, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en cloroformo (30 ml). El ácido trifluoroacético (30 ml) se añadió a la solución, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se lavó con una mezcla de n-hexano y acetato de etilo en una relación de mezcla de 2:1 para obtener el compuesto del título (6,53 g) como un cristal amarillo pálido.

(c) Síntesis del metil 3-ciano-4-hidroxi-5-yodobenzoato

[0180] Se disolvió metil 3-ciano-4-hidroxibenzoato (6,47 g) en cloroformo (80 ml) y metanol (10 ml), y se añadieron a la solución metanol Nidosuccinimide (8,63 g) y ácido trifluorometanosulfónico (2,5 ml) y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se lavó con agua para obtener el compuesto del título (11,29 g) como un cristal amarillo pálido.

(d) Síntesis del metil 3-ciano-5-yodo-4-metoxibenzoato

[0181] Se disolvió metil 3-ciano-4-hidroxi-5-yodobenzoato (11,29 g) en N,N-dimetilformamida (230 ml), y a la solución se añadieron carbonato de potasio (49,20 g) y ácido dimetilsulfúrico (17,0 ml), y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después la solución de reacción se filtró, se añadió agua y el cristal precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (8,99 g) como un cristal amarillo pálido.

(e) Síntesis de ácido 5-yodo-4-3-ciano-metoxibenzoico

[0182] Se disolvió metil 3-ciano-5-yodo-4-metoxibenzoato (8,00 g) en tetrahidrofurano (100 ml) y agua (50 ml), y se añadió a la solución monohidrato de hidróxido de litio (4,23 g), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente orgánico se separó por destilación a presión reducida y la capa acuosa se lavó con n-hexano. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2N y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (7,26 g) como un cristal incoloro.

[0183] $^1\text{H-NMR}$ (δ (DMSO- d_6): 4,38 (3H, s), 8,58 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 8,86 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 13,89 (1H, brs). MS (m/z): 302 (M-1).

(f) Síntesis del cloruro de 3-ciano-5-yodo-4-metoxibenzoilo

[0184] Al ácido 3-ciano-5-yodo-4-metoxibenzoico (512 mg), se añadieron tolueno (5 ml), N,N-dimetilformamida (1 gotita) y cloruro de tionilo (0,15 ml), y la mezcla se agitó a 60° C durante 15 horas. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y luego se sometió a destilación azeotrópica con tolueno para obtener el compuesto del título (527 mg) como un sólido amarillo pálido.

(g) Síntesis de 3-(3-ciano-5-yodo-4-metoxibenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0185] Se disolvió 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol sintetizado a partir de 2-aminobencenotiol (317 mg) y formalina al 37% (0,21 ml), de la misma manera que en el ejemplo 1, en diclorometano (6 ml), y se añadieron a la solución trietilamina (0,70 ml) y cloruro de 3-ciano-5-yodo-4-metoxibenzoilo (527 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 5:1) para obtener el compuesto del título (435 mg) como una sustancia oleosa de color amarillo.

(h) Síntesis de 3-(3-ciano-5-yodo-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0186] Se disolvió 3-(3-ciano-5-yodo-4-metoxibenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (196 mg) en diclorometano (4 ml) y se añadió a la solución ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (495 mg). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió hidróxido de sodio 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y después el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 2:1) para obtener el compuesto del título (106 mg) como una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

(i) Síntesis de 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-yodobenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol.

[0187] Se disolvió 3-(3-ciano-5-yodo-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (106 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml), y se añadió a la solución cloruro de litio (40 mg), y después la mezcla se agitó a 100° C durante 2 horas. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (100 mg) como una sustancia oleosa de color amarillo.

[0188] $^1\text{H-NMR}$ (δ (DMSO- d_6): 5,35 (2H, s), 7,43 (1H, dd, $J=7,8$, 7,3 Hz), 7,76 (1H, dd, $J=8,4$, 7,3 Hz), 7,90 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 8,02 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 8,04 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 8,27 (1H, d, $J=2,2$ Hz).

(j) Síntesis de 3-(3-ciano-4-metoxi-5-methylsulfanylbenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0189] Se disolvió 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-yodobenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (334 mg) en N,N-dimetilformamida (3,5 ml), y se añadieron a la solución 2, 2' bipyridina (11 mg), polvo de zinc (95 mg), bromuro de níquel (16 mg) y disulfuro de dimetilo (0,04 ml), y después la mezcla se agitó a 80° C durante 1 hora. Después la solución de reacción se filtró, se añadió ácido clorhídrico 1N y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (3 ml). Se

añadió a la solución carbonato de potasio (298 mg) y ácido dimetilsulfúrico (0,13 ml), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, y después la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 2:1) para obtener el compuesto del título (142 mg) como una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

(k) Síntesis de 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-methylsulfanylbenzoyl)-1,1-dioxo-2, 3-dihidro-1,3-benzotiazol

- 10 **[0190]** Se disolvió 3-(3-ciano-4-metoxi-5-metilsulfanilbenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (142 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml), y se añadió a la solución cloruro de litio (64 mg), y después la mezcla se agitó a 100° C durante 1,5 horas. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se cristalizó a partir de n-hexano-cloroformo para obtener el compuesto del título (95 mg) como un cristal amarillo.
- 15 **[0191]** ¹H-NMRδ(DMSO-d₆): 2,46 (3H, s), 5,34 (2H, s), 7,45 (1H, dd, J=7,6, 7,3 Hz), 7,68 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,77 (1H, dd, J=8,4, 7,6 Hz), 7,82 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,91 (1H, d, J=7,3 Hz), 8,08 (1H, d, J=8,4 Hz). MS (m/z): 359 (M-H)⁺.

Ejemplo 16: 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-metilsulfonilbenzoyl)-1,1-dioxo-2, 3-dihidro-1, 3-benzotiazol

20

[0192]

(a) Síntesis de 3-(3-ciano-4-metoxi-5-metilsulfonilbenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

- [0193]** Se disolvió 3-(3-ciano-4-metoxi-5-metilsulfanilbenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (163 mg) en diclorometano (4 ml), y se añadió a la solución ácido metacloroperbenzoico al 70% (480 mg). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas, se añadió hidróxido de sodio 1N a la solución y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (142 mg) como un sólido amarillo pálido.

30

(b) Síntesis de 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-metilsulfonilbenzoyl)-1,1-dioxo-2, 3-dihidro-1,3-benzotiazol

- [0194]** Se disolvió 3-(3-ciano-4-metoxi-5-metilsulfonilbenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (138 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml), y se añadió a la solución cloruro de litio (58 mg), y después la mezcla se agitó a 70° C durante 3 horas. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se cristalizó a partir de n-hexano-cloroformo para obtener el compuesto del título (69 mg) como un cristal marrón.

- [0195]** ¹H-NMRδ(DMSO-d₆): 3,26 (3H, s), 5,36 (2H, s), 7,40 (1H, dd, J=7,6 Hz, 7,6 Hz), 7,73 (1H, dd, J=8,1, 7,6 Hz), 7,88 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,92 (1H, d, J=7,6 Hz), 8,11 (2H, s). MS (m/z): 391 (M-H)⁺.

Ejemplo 17: 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-metilsulfonilbenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

- [0196]** Se disolvió 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-metilsulfonilbenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (7 mg) en tetrahydrofurano (0,5 ml) y agua (0,5 ml), y se añadió oxona (6 mg) a la solución, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se cristalizó a partir de n-hexano-cloroformo para obtener el compuesto del título (6 mg) como un cristal amarillo pálido.

- [0197]** ¹H-NMRδ(CDCl₃): 2,88 (3H, s), 4,96 (2H, s), 7,33 (1H, dd, J=7,6, 7,4 Hz), 7,57 (1H, dd, J=8,0, 7,4 Hz), 7,67 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,72 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,89 (1H, s), 7,94 (1H, s), MS (m/z): 375 (M-H)⁺.

Ejemplo 18: 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-trifluorometilbenzoyl)-1,1-dioxo-2, 3-dihidro-1,3-benzotiazol

55 **[0198]**

(a) Síntesis del metil 3-cloro-4-hidroxi-5-trifluorometil benzoato

- [0199]** Se disolvió metil 4-hidroxi-3-trifluorometil benzoato (1,40 g) en cloroformo (14 ml) y se añadieron a la solución metanol (3 ml), N-clorosuccinimida (1,70 g) y ácido trifluorometanosulfónico (40 ml), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió el 10% de tiosulfato de sodio, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,26 g) como un sólido marrón.

- 65 (b) Síntesis del metil 3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometil benzoato

[0200] Se disolvió metil 3-cloro-4-hidroxi-5-trifluorometil benzoato (1,26 g) en N,N-dimetilformamida (6 ml), y se añadieron a la solución carbonato de potasio (3,42 g) y ácido dimetilsulfúrico (1,40 ml), y a continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y después la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 6:1) para obtener el compuesto del título (639 mg) como una sustancia oleosa incolora.

(c) Síntesis del ácido 3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoico

[0201] Se disolvió metil 3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometil benzoato (634 mg) en tetrahidrofurano (4ml) y se añadió a la solución agua (4ml) y monohidrato de hidróxido de litio (396 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente orgánico se separó por destilación a presión reducida y después la capa acuosa se lavó con n-hexano. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1N y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (579 mg) como un cristal incoloro.

[0202] $^1\text{H-NMR}$ (δ (DMSO- d_6): 3,97 (3H, s), 8,08 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,26 (1H, d, J=2,1 Hz), 13,69 (1H, br). MS (m/z): 253 (M-H) $^+$, 255 (M+2-H)

(d) Síntesis del cloruro 3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoilo

[0203] A ácido 3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoico (300 mg), se añadieron tolueno (3 ml), N,N-dimetilformamida (1 gotita) y cloruro de tionilo (0,13 ml), y la mezcla se agitó a 60° C durante 16 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se sometió a destilación azeotrópica con tolueno y se utiliza para la síntesis de (e).

(e) Síntesis de 3-(3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0204] 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol sintetizado a partir de 2-aminobencenotiol (442 mg) y formalina al 37% (0,29 ml) de la misma manera que en el ejemplo 1 se disolvieron en cloroformo (8 ml) y se añadieron a la solución trietilamina (0,49 ml) y cloruro de 3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoilo, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se utilizó para la síntesis de (f).

(f) Síntesis de 3-(3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol,

[0205] Se disolvió 3-(3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol en cloroformo (5 ml) y se añadió a la solución ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (726 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se inactivó con tiosulfato de sodio al 10%. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió hidróxido de sodio 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título (74 mg) como un cristal incoloro.

(g) Síntesis de 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0206] Se disolvió 3-(3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (74 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml), se añadió a la solución cloruro de litio (77 mg), y después la mezcla se agitó a 70° C durante 22 horas. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se cristalizó a partir de éter dietílico para obtener el compuesto del título (65 mg) como un cristal incoloro.

[0207] $^1\text{H-NMR}$ (δ (DMSO- d_6): 5,36 (2H, s), 7,44 (1H, ddd, J=7,8, 7,8, 0,8 Hz), 7,77 (1H, ddd, J=8,2, 7,8, 1,3 Hz), 7,86 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,91 (1H, dd, J=7,8, 0,8 Hz), 8,06 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,07 (1H, d, J=8,2 Hz). MS (m/z): 390 (M-H) $^+$.

Ejemplo 19: 3-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0208]

(a) Síntesis del cloruro de 3-cloro-5-fluoro-4-metoxibenzoil

[0209] Al ácido 3-cloro-5-fluoro-4-metoxibenzoico (295 mg), se añadieron tolueno (3 ml), N,N-dimetilformamida (1 gotita) y cloruro de tionilo (0,15 ml), y después la mezcla se agitó a 60° C durante 16 horas. El disolvente se separó

por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se sometió a destilación azeotrópica con tolueno y se utilizó para la síntesis de (b).

(b) Síntesis de 3-(3-cloro-5-fluoro-4-metoxibenzoil)-2, 3-dihidro-1,3-benzotiazol

- 5 **[0210]** 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol sintetizado a partir de 2-aminobencenotiol (346 mg) y formalina al 37% (0,23 ml) de la misma manera que en el Ejemplo 1 se disolvieron en cloroformo (3 ml), y se añadieron a la solución trietilamina (0,38 ml) y cloruro de 3-cloro-5-fluoro-4-metoxibenzoilo, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la
- 10 mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 8:1) para obtener el compuesto del título (356 mg) como una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

15 (c) Síntesis de 3-(3-cloro-5-fluoro-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2, 3-dihidro-1,3-benzotiazol

- [0211]** Se disolvió 3-(3-cloro-5-fluoro-4-metoxibenzoil)-2, 3-dihidro-1,3-benzotiazol (348 mg) en cloroformo (7 ml) y se añadió a la solución ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (739 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se inactivó con el 10% de tiosulfato de sodio. El disolvente se separó por destilación a
- 20 presión reducida y se añadió hidróxido de sodio 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (313 mg) como un cristal incoloro.

25 (d) Síntesis de 3-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

- [0212]** Se disolvió 3-(3-cloro-5-fluoro-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (307 mg) en N,N-dimetilformamida (6 ml), y se añadió a la solución cloruro de litio (163 mg), y después la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con
- 30 acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (296 mg) como un producto amorfo amarillo pálido.

- [0213]** ¹H-NMRδ(DMSO-d₆): 5,35 (2H, s), 7,43 (1H, dd, J=7,4, 7,4 Hz), 7,59(1H, dd, J=11,1, 1,8Hz), 7,61 (1H, s), 7,76 (1H, ddd, J=8,4, 7,4, 1,2 Hz), 7,90 (1H, d, J=7,4 Hz), 8,02 (1H, d, J=8,4 Hz), 11,35 (1H, brs). MS (m/z): 340 (M-H)⁺, 342 (M+2-H)⁺.
- 35

Ejemplo 20: 3-(3,5-difluoro-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

40 **[0214]**

(a) Síntesis del cloruro de 3,5-difluoro-4-metoxibenzoilo

- [0215]** Al ácido 3,5-difluoro-4-metoxibenzoico (310 mg), se añadieron a la solución tolueno (3 ml), N, N-dimetilformamida (1 gotita) y cloruro de tionilo (0,14 ml), y después la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas. El
- 45 disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y luego se sometió a destilación azeotrópica con tolueno para obtener el compuesto del título (347 mg) como una sustancia oleosa de color marrón.

(b) Síntesis de 3-(3, 5-difluoro-4-metoxibenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

- 50 **[0216]** 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol sintetizado a partir de 2-aminobencenotiol (316 mg) y formalina al 37% (0,21 ml) de la misma manera que en el ejemplo 1 se disolvieron en diclorometano (3 ml), y se añadieron a la solución diisopropiletilamina (0,56 ml) y cloruro de 3,5-difluoro-4-metoxibenzoilo (347 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, hidróxido de
- 55 sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se utilizó para la síntesis de (c).

(c) Síntesis de 3-(3,5-difluoro-4-metoxibenzoil)-2,3-dihidro-1,1-dioxo-1,3-benzotiazol

- 60 **[0217]** Se disolvió 3-(3,5-difluoro-4-metoxibenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol en diclorometano (8 ml) y se añadió a la solución ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (2,01 g). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas, se añadió hidróxido de sodio 1N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (453 mg) como un sólido incoloro.
- 65

(d) Síntesis de 3-(3,5-difluoro-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0218] Se disolvió 3-(3,5-difluoro-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (453 mg) en N,N-dimetilformamida (4 ml), y se añadió a la solución cloruro de litio (559 mg), y después la mezcla se agitó a 100° C durante 16 horas. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 1:1) y después se cristalizó a partir de éter dietílico para obtener el compuesto del título (270 mg) como un cristal incoloro.

[0219] ¹H-NMRδ (CD₃OD): 5,14 (2H, s), 7,32 (2H, d, J=8,3Hz), 7,40 (1H, dd, J=7,8, 7,3 Hz), 7,66 (1H, dd, J=8,4, 7,3 Hz), 7,77 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,83 (1H, d, J=8,4 Hz). MS (m/z): 324 (M-H)⁺.

Ejemplo 21: 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilsulfanilbenzoilo)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0220]

(a) Síntesis de metil 3-cloro-4-hidroxi-5-yodobenzoato

[0221] Se disolvió metil 3-cloro-4-hidroxibenzoato (12,31 g) en diclorometano (100 ml) y metanol (12 ml), y se añadieron a la solución N-yodosuccinimida (15,59 g) y ácido trifluorometanosulfónico (2 ml), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se lavó con agua (100 ml) para obtener el compuesto del título (20,52 g) como un cristal incoloro.

(b) Síntesis de metil 3-cloro-5-yodo-4-metoxibenzoato

[0222] Se disolvió metil 3-cloro-4-hidroxi-5-yodobenzoato (3,00 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml), y se añadieron a la solución carbonato de potasio (3,98 g) y ácido dimetilsulfúrico (1,82 ml), y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se filtró y se añadió agua, y luego la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,96 g) como un cristal amarillo pálido.

(c) Síntesis del ácido 5-yodo-4-3-cloro-metoxibenzoico

[0223] Se disolvió metil 3-cloro-5-yodo-4-metoxibenzoato (2,96 g) en tetrahidrofurano (23 ml) y agua (7 ml), y se añadió a la solución monohidrato de hidróxido de litio (1,52 g), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Después de que el disolvente orgánico se separó por destilación, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,74 g) como un cristal incoloro.

[0224] ¹H-NMRδ(CDCl₃): 3,95 (3H, s), 8,11 (1H, dd, J =2,2 Hz, 0,5 Hz), 8,42 (1H, dd, J=2,2 Hz, 0,5 Hz). MS (m/z):311 (M-H)⁺.

(d) Síntesis del cloruro 3-cloro-5-yodo-4-metoxibenzoilo

[0225] Al ácido 3-cloro-5-yodo-4-metoxibenzoico (2,74 g), se añadieron a la solución tolueno (27 ml), N,N-dimetilformamida (1 gotita) y cloruro de tionilo (0,76 ml), y después la mezcla se se agitó a 60° C durante 15 horas. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y luego se sometió a destilación azeotrópica con tolueno para obtener el compuesto del título (3,05 g) como un sólido amarillo.

(e) Síntesis de 3-(3-cloro-5-yodo-4-metoxibenzoil)-2, 3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0226] 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol sintetizado a partir de 2-aminobenzenotiol (1,65 g) y formalina al 37% (1.09ml) de la misma manera que en el ejemplo 1 se disolvieron en diclorometano (15 ml), y se añadieron a la solución diisopropiletilamina (3,0 ml) y cloruro de 3-cloro-5-yodo-4-metoxibenzoilo (3,05 g), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se cristalizó en una mezcla de n-hexano y acetato de etilo en una relación de mezcla de 1:1 para obtener el compuesto del título (2,44 g) como un sólido amarillo pálido.

(f) Síntesis de 3-(3-cloro-5-yodo-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0227] Se disolvió 3-(3-cloro-5-yodo-4-metoxibenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (200 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) y se añadió a la solución ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (462 mg). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 hora, se añadió hidróxido de sodio 1N y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (96 mg) como una sustancia oleosa incolora.

(g) Síntesis de 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-yodobenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

- 5 **[0228]** Se disolvió 3-(3-cloro-5-yodo-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (922 mg) en N,N-dimetilformamida (6 ml), y se añadió a la solución cloruro de litio (421 mg), y después la mezcla se agitó a 120° C durante 2,5 horas. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,19 g) como una sustancia oleosa de color marrón.
- 10 **[0229]** ¹H-NMRδ (CDCl₃): 4,98 (2H, s), 7,30-7,92 (6H, m).

(h) Síntesis de 3-(3-cloro-4-metoxi-5-metilsulfanilbenzoilo)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

- 15 **[0230]** Se disolvió 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-yodobenzoilo)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (1,19 g) en N,N-dimetilformamida (9 ml), y se añadieron a la solución 2,2' bipiridina (32 mg), polvo de zinc (262 mg), bromuro de níquel (45 mg) y disulfuro de dimetilo (0,09 ml), y después la mezcla se agitó a 80° C durante 1,5 horas. Después la solución de reacción se filtró, se añadió ácido clorhídrico 1N y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (6 ml). Se añadió a la solución carbonato de potasio (828mg) y ácido dimetilsulfúrico (0,38 ml), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y después la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título (203 mg) como un cristal amarillo.
- 20
- 25

(i) Síntesis de 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilsulfanilbenzoilo)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

- 30 **[0231]** Se disolvió 3-(3-cloro-4-metoxi-5-metilsulfanilbenzoilo)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (203 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml), y se añadió a la solución cloruro de litio (258 mg), y después la mezcla se agitó a 120° C durante 20 horas. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se cristalizó a partir de n-hexano-éter dietílico para obtener el compuesto del título (169 mg) como un cristal marrón.
- 35 **[0232]** ¹H-NMRδ (DMSO-d₆): 2,44 (3H, s), 5,34 (2H, s), 7,38 (1H, s), 7,43 (1H, dd, J=7,8, 7,6 Hz), 7,54 (1H, s), 7,76 (1H, dd, J=8,6, 7,8 Hz), 7,90 (1H, d, J=7,6 Hz), 8,02 (1H, d, J=8,6 Hz), 10,54 (1H, s). MS (m/z): 368 (M-H)⁺.

Ejemplo 22: 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilsulfonilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

- 40 **[0233]**
(a) Síntesis de 3-(3-cloro-4-metoxi-5-metilsulfonilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0234] Se disolvió 3-(3-cloro-4-metoxi-5-metilsulfanilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (828mg) en diclorometano (10 ml), y se añadió a la solución ácido metacloroperbenzoico al 70% (2,13 g), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió hidróxido de sodio 1N y el cristal precipitado se lavó con hidróxido sódico 1N, agua y metanol para obtener el compuesto del título (589 mg) como un sólido incoloro.

45

(b) Síntesis de 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilsulfonilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

- 50 **[0235]** Se disolvió 3-(3-cloro-4-metoxi-5-metilsulfonilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (586 mg) en N,N-dimetilformamida (4 ml), y se añadió a la solución cloruro de litio (241 mg), y después la mezcla se agitó a 120° C durante 2 horas. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y el cristal precipitado se lavó con agua y luego se cristalizó a partir de n-hexano-cloroformo para obtener el compuesto del título (310 mg) como un cristal incoloro.
- 55 **[0236]** ¹H-NMRδ (DMSO-d₆): 3,34 (3H, s), 5,35 (2H, s), 7,44 (1H, dd, J=7,6, 7,3 Hz), 7,76 (1H, dd, J=8,4, 7,3 Hz), 7,91 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,99 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,03 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,09 (1H, d, J=2,2 Hz). MS (m/z): 400 (M-H)⁺.

Ejemplo 23: 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilsulfonilbenzoil) -1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

- 60 **[0237]** Se disolvió 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilsulfanilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (51 mg) en tetrahidrofurano (0,5 ml) y agua (0,5 ml) y se añadió oxona (43 mg) a la solución, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se cristalizó a partir de n-hexano-éter dietílico para obtener el compuesto del título (45 mg) como un cristal marrón.
- 65

[0238] $^1\text{H-NMR}\delta(\text{DMSO}-d_6)$: 2,82 (3H, s), 5,35 (2H, s), 7,43 (1H, dd, $J=7,6$, 7,3 Hz), 7,75 (1H, dd, $J=7,8$, 7,6 Hz), 7,81 (1H, d, $J=1,6$ Hz), 7,86-8,02 (2H, m), 7,93 (1H, d, $J=1,6$ Hz). MS (m/z): 384 (M-H) $^-$.

Ejemplo 24: 3-(4-hidroxi-3-metilsulfonyl-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2, 3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0239]

(a) Síntesis del metil 4-hidroxi-3-yodo-5-trifluorometil benzoato

[0240] Se disolvió metil 4-hidroxi-3-trifluorometil benzoato (916 mg) en diclorometano (15 ml), y se añadieron a la solución N-yodosuccinimida (1,06 g) y ácido trifluoroacético (5 ml), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después el disolvente se separó por destilación a presión reducida, se añadió el 10% de tiosulfato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,44 g) como un sólido marrón.

(b) Síntesis del metil 4-hidroxi-3-metilsulfanil-5-trifluorometil benzoato

[0241] Se disolvió metil 4-hidroxi-3-yodo-5-trifluorometil benzoato (1,26 g) en N,N-dimetilformamida (12 ml), y se añadieron a la solución 2,2'-bipiridina (57 mg), polvo de zinc (476 mg), bromuro de níquel (80 mg) y disulfuro de dimetilo (172 mg), y después la mezcla se agitó a 130° C durante 1 hora. Después la solución de reacción se filtró, se añadió ácido clorhídrico 1N y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 4:1) para obtener el compuesto del título (276 mg) como un cristal incoloro.

(c) Síntesis del metil 4-metoxi-3-metilsulfanil-5-trifluorometil benzoato

[0242] Se disolvió metil 4-hidroxi-3-metilsulfanil-5-trifluorometil benzoato (327 mg) en N,N-dimetilformamida (6 ml), y se añadieron a la solución carbonato de potasio (1,70 g) y ácido dimetilsulfúrico (0,35 ml), y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después la solución de reacción se filtró, se añadió ácido clorhídrico 1N y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (344 mg) como una sustancia oleosa incolora.

(d) Síntesis del ácido 3-metilsulfanil-5-4-metoxi-trifluorometilbenzoico

[0243] Se disolvió metilo 4-metoxi-3-metilsulfanil-5-trifluorometil benzoato (303 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) y agua (1,5 ml), y se añadió a la solución monohidrato de hidróxido de litio (215 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que el disolvente orgánico se separó por destilación, la capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (277mg) como un cristal incoloro.

[0244] $^1\text{H-NMR}\delta$ (DMSO- d_6): 2,56 (3H, s), 3,89 (3H, s), 7,90 (1H, d, $J=1,7$ Hz), 8,00 (1H, d, $J=1,7$ Hz), 13,49 (1H, brs). MS (m/z): 265 (M-H) $^-$.

(e) Síntesis del cloruro 4-metoxi-3-metilsulfanil-5-trifluorometilbenzoilo

[0245] Al ácido 4-metoxi-3-metilsulfanil-5-trifluorometilbenzoico (277 mg), se añadieron tolueno (7 ml), N,N-dimetilformamida (1 gotita) y cloruro de tionilo (0,12 ml), y después la mezcla se agitó a 60° C durante 16 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se sometió a destilación azeotrópica con tolueno y se utiliza para la síntesis de (f).

(f) Síntesis de 3-(4-metoxi-3-metilsulfanil-5-trifluorometilbenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0246] 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol sintetizado a partir de 2-aminobencenotiol (346 mg) y formalina al 37% (0,23 ml) de la misma manera que en el ejemplo 1 se disolvieron en cloroformo (4 ml), y a la solución se añadieron trietilamina (0,43 ml) y cloruro de 4-metoxi-3-metilsulfanil-5-trifluorometilbenzoil, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después el disolvente se separó por destilación a presión reducida, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se utilizó para la síntesis de (g).

(g) Síntesis de 3-(4-metoxi-3-metilsulfonyl-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0247] Se disolvió 3-(4-metoxi-3-metilsulfanil-5-trifluorometilbenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol sintetizado en (f) en cloroformo (8 ml), y se añadió ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (1,34 g), y después la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 20 horas y se inactivó con tiosulfato de sodio al 10%. Después el disolvente se separó por destilación a presión reducida, se añadió hidróxido de sodio 1N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 2:1) para obtener el compuesto del título (310 mg) como un cristal incoloro.

(h) Síntesis de 3-(4-hidroxi-3-metilsulfonyl-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

- 10 **[0248]** Se disolvió 3-(4-metoxi-3-metilsulfonyl-5-trifluorometilbenzoil)-1, 1-dioxo-2, 3-dihidro-1, 3-benzotiazol (305 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml), y se añadió a la solución cloruro de litio (288 mg), y después la mezcla se agitó a 70° C durante 1 hora. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, ácido clorhídrico 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (288 mg) como un cristal incoloro.
- 15 **[0249]** ¹H-NMRδ (DMSO-d₆): 5,34 (2H, s), 5,71 (3H, brs), 7,43 (1H, dd, J=7,6, 7,6 Hz), 7,75 (1H, dd, J=8,4, 7,6 Hz), 7,90 (1H, d, J=7,6 Hz), 8,02 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,14 (1H, d, J=1,9 Hz), 8,25 (1H, d, J=1,9 Hz). MS (m/z): 434 (M-H)⁺.

Ejemplo 25: 3-(5-t-butil-4-hidroxi-3-metilsulfonylbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

20

[0250]

(a) Síntesis de metil 3-t-butil-4-hidroxi-5-metilsulfanilbenzoato

- 25 **[0251]** Se disolvió metil 3-t-butil-4-hidroxi-5-yodobenzoato (1,00 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml), y se añadieron a la solución 2,2'-bipiridina (47 mg), polvo de zinc (391 mg), bromuro de níquel (66 mg) y disulfuro de dimetilo (142 mg), y después la mezcla se agitó a 130° C durante 1 hora. Después la solución de reacción se filtró, se añadió ácido clorhídrico 1N y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 12:1) para obtener el compuesto del título (382 mg) como una sustancia oleosa de color amarillo pálido.
- 30

(b) Síntesis de metil 3-t-butil-4-metoxi-5-metilsulfanilbenzoate

- 35 **[0252]** Se disolvió metil 3-t-butil-4-hidroxi-5-metilsulfanilbenzoato (377 mg) en N,N-dimetilformamida (7 ml), y se añadieron a la solución carbonato de potasio (818 mg) y ácido dimetilsulfúrico (0,32 ml), y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y después la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (344 mg) como una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

40

(c) Síntesis del metil 3-t-butil-4-metoxi-5-metilsulfonyl benzoato

- 45 **[0253]** Se disolvió metil 3-t-butil-4-metoxi-5-metilsulfanilbenzoato (344 mg) en cloroformo (7 ml) y se añadió a la solución ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (884 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después el disolvente se separó por destilación a presión reducida, se añadió hidróxido de sodio 1N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (387 mg) como un cristal incoloro.

- 50 (d) Síntesis del ácido benzoico 3-t-butil-4-metoxi-5-metilsulfonyl

- [0254]** Se disolvió metil 3-t-butil-4-metoxi-5-metilsulfonyl benzoato (382 mg) en tetrahidrofurano (4 ml) y agua (2 ml), y monohidrato de hidróxido de litio (320 mg) se añadió a la solución, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de que el disolvente orgánico se separó por destilación, la capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1N y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (372 mg) como un cristal incoloro.

- [0255]** ¹H-NMRb CDCl₃: 1,43 (9H, s), 3,32 (3H, s), 3,99 (3H, s), 8,26 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,32 (1H, d, J=2,2 Hz). MS (m/z): 285 (M-H)⁺.

60

(e) Síntesis de cloruro de 3-t-butil-4-metoxi-5-metilsulfonylbenzoil 3

- [0256]** Al ácido 3-t-butil-4-metoxi-5-metilsulfonyl benzoico (200 mg), se añadieron a la solución tolueno (4 ml), N,N-dimetilformamida (1 gotita) y cloruro de tionilo (80 ml), y después la mezcla se agitó a 60° C durante 16 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se sometió a destilación azeotrópica con tolueno y se utiliza para la síntesis de (f).
- 65

(f) Síntesis de 3-(3-t-butil-4-metoxi-5-metilsulfonilbenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

- [0257]** 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol sintetizado a partir de 2-aminobencenotiol (182 mg) y formalina al 37% (87 ml) de la misma manera que en el ejemplo 1 se disolvieron en cloroformo (4 ml), y se añadieron a la solución trietilamina (0.29ml) y cloruro de 3-t-butil-4-metoxi-5-metanosulfonilbenzoil, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, se añadió agua y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 4:1) para obtener el compuesto del título (246 mg) como un producto amorfo amarillo pálido.

(g) Síntesis de 3-(3-t-butil-4-metoxi-5-metilsulfonilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

- [0258]** Se disolvió 3-(3-t-butil-4-metoxi-5-metilsulfonilbenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (241 mg) en cloroformo (5 ml) y se añadió ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (410 mg) a la solución, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se inactivó con tiosulfato de sodio al 10%. Después el disolvente se separó por destilación a presión reducida, se añadió hidróxido de sodio 1N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (236 mg) como un producto amorfo incoloro.

(h) Síntesis de 3-(3-t-butil-4-hidroxi-5-metilsulfonilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

- [0259]** Se disolvió 3-(3-t-butil-4-metoxi-5-metilsulfonilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (232 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml), y se añadió a la solución cloruro de litio (225 mg), y después la mezcla se agitó a 130° C durante 2 horas. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, ácido clorhídrico 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (201 mg) como un producto amorfo incoloro.
- [0260]** $^1\text{H-NMR}$ (δ , DMSO- d_6): 1,40 (9H, s), 3,42 (3H, s), 5,33 (2H, s), 7,43 (1H, dd, J=7,6, 7,6 Hz), 7,75 (1H, ddd, J=8,3, 7,6, 1,3 Hz), 7,80 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,91 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,97 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,99 (1H, d, J=2,2 Hz), 10,06 (1H, brs). MS (m/z): 422 (M-H)⁺.

Ejemplo 26: 3-(4-hidroxi-3-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol**[0261]**

(a) Síntesis del acetato 4-benciloxi-3-metoxi-5-trifluorometil benzoato

- [0262]** Se disolvió 4-hidroxi-3-metoxi-5-trifluorometil benzoato de etilo (583 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml), y se añadió a la solución el 60% de hidruro de sodio (132 mg) a 0° C. Después de agitar la mezcla durante 30 minutos, se añadió bromuro de bencilo (0.31ml) a la solución y después la mezcla se agitó durante 14 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y después la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 7:1) para obtener el compuesto del título (704mg) como una sustancia oleosa de color amarillo.

(b) Síntesis del ácido 4-benciloxi-3-metoxi-5-trifluorometilbenzoico

- [0263]** Se disolvió 4-benciloxi-3-metoxi-5-trifluorometilbenzoato de etilo (704 mg) en tetrahidrofurano (6 ml) y agua (2 ml), y se añadió a la solución monohidrato de hidróxido de litio (333 mg), y después la mezcla se agitó a 60° C durante 3 horas. Después de que el disolvente orgánico se separó por destilación, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1N y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (606 mg) como un cristal incoloro.
- [0264]** $^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl₃): 4,00 (3H, s), 5,21 (2H, s), 7,33-7,54 (5H, m), 7,85 (1H, s), 8,00 (1H, s). MS (m/z): 325 (M-H)⁺.

(c) Síntesis del cloruro de 4-benciloxi-3-metoxi-5-trifluorometilbenzoilo

- [0265]** Al ácido 4-benciloxi-3-metoxi-5-trifluorometilbenzoico (601 mg), se añadieron tolueno (6 ml), N,N-dimetilformamida (1 gotita) y cloruro de tionilo (0,16 ml), y después la mezcla se agitó a 60° C durante 16 horas. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y luego se sometió a destilación azeotrópica con tolueno para obtener el compuesto del título (657 mg) como una sustancia oleosa de color amarillo.

(d) Síntesis de 3-(4-benciloxi-3-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0266] 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol sintetizado a partir de 2-aminobencenotiol (346 mg) y formalina al 37% (0,23 ml) de la misma manera que en el ejemplo 1 se disolvieron en diclorometano (3 ml), y se añadieron a la solución diisopropiletilamina (0,63 ml) y cloruro de 4-benciloxi-3-metoxi-5-trifluorometilbenzoilo (657mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 6:1) para obtener el compuesto del título (578mg) como una sustancia oleosa de color amarillo.

(e) Síntesis de 3-(4-benciloxi-3-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0267] Se disolvió 3-(4-benciloxi-3-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (578 mg) en diclorometano (10 ml) y se añadió a la solución ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (1,94 g). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas, se añadió hidróxido de sodio 1N y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (574 mg) como una sustancia oleosa incolora.

(f) Síntesis de 3-(4-hidroxí-3-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2, 3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0268] Se disolvió 3-(4-benciloxi-3-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (574mg) en tetrahidrofurano (6 ml), y se añadió a la solución 5% de paladio-carbono (310 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró, y después el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se cristalizó a partir de n-hexano-cloroforno para obtener el compuesto del título (353 mg) como un cristal incoloro.

[0269] ¹H-NMRδ(DMSO-d₆): 3,93 (3H, s), 5,35 (2H, s), 7,43 (1H, dd, J=8,1, 7,3 Hz), 7,47 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,76,(1H, dd, J=7,3, 7,3 Hz), 7,90 (1H, d, J=7,3 Hz), 8,02 (1H, d, J=8,1 Hz), 10,68 (1H, s). MS (m/z): 386 (M-H)⁺.

Ejemplo 27: 3-(3-dimetilcarbamoil-4-hidroxí-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0270]

(a) Síntesis del metil 3-formil-4-metoxi-5-trifluorometil benzoato.

[0271] Se disolvió ácido 3-formil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoico (5,00 g) en metanol (30 ml), y se añadió a la solución hidroccloruro carbodiimida 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) (4,25 g), y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 4:1) para obtener el compuesto del título (2,98 g) como un cristal incoloro.

(b) Síntesis del 1-metil éster del ácido 4-metoxi-5-trifluorometil isoftálico

[0272] Se disolvió metil 3-formil-4-metoxi-5-trifluorometil benzoato (1,50 g) en acetonitrilo (15 ml) y una solución acuosa de ácido cítrico al 5%, y se añadieron a la solución 2-metil-2-butenol (2,00 g) y clorito de sodio (776 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con el 10% de tiosulfato de sodio y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el cristal obtenido se lavó con n-hexano para obtener el compuesto del título (1,15 g) como un cristal incoloro.

(c) Síntesis del metil 3-dimetilcarbamoil-4-metoxi-5-trifluorometil benzoato

[0273] Se disolvió 1-metil éster del ácido 4-metoxi-5-trifluorometil isoftálico (500 mg) en diclorometano (10 ml), y se añadió a la solución clorhidrato de dimetilamina (440 mg), hidroccloruro de carbodiimida 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) (1,56 g) y trietilamina (3,00 ml), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (356 mg) como un cristal amarillo pálido.

(d) Síntesis del ácido 3-dimetilcarbamoil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoico

[0274] Se disolvió metil 3-dimetilcarbamoil-4-metoxi-5-trifluorometil benzoato (348 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) y agua (1,5 ml), y se añadió a la solución monohidrato de hidróxido de litio (191 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente orgánico se separó por destilación a presión reducida y se acidificó con ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (341mg) como un cristal incoloro.

[0275] ¹H-NMR₆ (CDCl₃): 2,91 (3H, s), 3,18 (3H, s), 3,96 (3H, s), 8,22 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,35 (1H, dd, J=2,3, 0,6 Hz). MS (m/z): 290 (M-H)⁺.

10 (e) Síntesis del cloruro 3-dimetilcarbamoil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoilo

[0276] Al ácido 3-dimetilcarbamoil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoico (333 mg), se añadieron tolueno (3 ml), N,N-dimetilformamida (1 gotita) y cloruro de tionilo (0,13 ml), y después la mezcla se agitó a 60° C durante 6 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se sometió a destilación azeotrópica con tolueno y se utiliza para la síntesis de (f).

(f) Síntesis de 3-(3-dimetilcarbamoil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-2,3-dihidro-1,3,3-benzotiazol

[0277] 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol sintetizado a partir de 2-aminobencenotiol (214 mg) y formalina al 37% (0,14 ml) de la misma manera que en el ejemplo 1 se disolvieron en cloroformo (4 ml), y se añadieron trietilamina (0,47 ml) y cloruro 3-dimetilcarbamoil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoilo, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se utilizó para la síntesis de (g).

(g) Síntesis de 3-(3-dimetilcarbamoil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0278] 3-(3-dimetilcarbamoil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol se disolvió en cloroformo (8 ml) y se añadió a la solución ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (718 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y se inactivó con el 10% de tiosulfato de sodio. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió hidróxido de sodio 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 2:1) para obtener el compuesto del título (298 mg) como un producto amorfo amarillo pálido.

(h) Síntesis de 3-(3-dimetilcarbamoil-4-hidroxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0279] Se disolvió 3-(3-dimetilcarbamoil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (291 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml), y se añadió a la solución cloruro de litio (279 mg), y después la mezcla se agitó a 120° C durante 2 horas. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (257 mg) como un cristal incoloro.

[0280] ¹H-NMR₈(DMSO-d₆): 2,96 (6H, s), 5,39 (2H, s), 7,43 (1H, dd, J=7,6, 7,6 Hz), 7,55 (1H, ddd, J=8,4, 7,6, 1,3 Hz), 7,79 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,90 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,93 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,02 (1H, d, J=8,4 Hz), 11,27 (1H, s). MS (m/z): 427 (M-H)⁺.

50 Ejemplo 28: 3-(4-hidroxi-3-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0281]

(a) Síntesis del ácido acético-2-trifluorometilfenil éster

[0282] Se disolvió 2-trifluorometilfenol (20,00 g) en cloroformo (160 ml), y se añadieron a la solución trietilamina (34,0ml) y anhídrido acético (12,4 ml) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (23,76 g) como una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

(b) Síntesis de 1-(4-hidroxi-3-trifluorometil-fenil) etanona

[0283] Se disolvió ácido acético-2-trifluorometil fenil éster (10,00 g) en ácido trifluorometanosulfónico (10,0 ml), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se vertió en agua con hielo, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y

después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el cristal obtenido se lavó con n-hexano para obtener el compuesto del título (4,47 g) como un cristal incoloro.

(c) Síntesis de 1-(4-metoximetoxi-3-trifluorometil fenil) etanona

5

[0284] Se disolvió 1-(4-hidroxi-3-trifluorometil fenil) etanona (2,01 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml), y se añadieron a la solución carbonato de potasio (2,70 g) y clorometil metil éter (1.10ml), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,33 g) como una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

10

(d) Síntesis de metil 4-hidroxi-3-trifluorometoxibenzoato

[0285] Se disolvió 1-(4-metoximetoxi-3-trifluorometilfenil) etanona (2,33 g) en metanol (20 ml), y una solución metóxido sódico-metanol 5M (9,40 ml) y N-bromosuccinimida (5,10 g) se añadieron a la solución, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con el 10% de tiosulfato de sodio y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió Acetato de etilo del ácido clorhídrico 4N (20 ml), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,42 g) como un cristal incoloro.

20

25 (e) Síntesis del metil 4-benciloxi-3-trifluorometil benzoato

[0286] Se disolvió metil 4-hidroxi-3-trifluorometoxi benzoato (936mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml), y se añadieron a la solución carbonato de potasio (1,29 g) y bromuro de bencilo (0,58 ml), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 4:1) para obtener el compuesto del título (1,70 g) como un cristal amarillo.

30

35 (f) Síntesis del ácido 4-benciloxi-3-trifluorometilbenzoico

[0287] Se disolvió metil 4-benciloxi-3-trifluorometil benzoato (1,38 g) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (5 ml), y se añadió a la solución monohidrato de hidróxido de litio (1,49 g), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,25 g) como un cristal amarillo pálido.

40

[0288] ¹H-NMRδ (DMSO-d₆): 5,38 (2H, s), 7,31-7,51 (6H, m), 8,12 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,19 (1H, d, J=8,6, 2,1 Hz), 13,12 (1H, brs). MS (m/z): 269 (M-H)⁺.

45

(g) Síntesis del cloruro de 4-benciloxi-3-trifluorometilbenzoilo

[0289] Al ácido 4-benciloxi-3-trifluorometilbenzoico (444 mg), se añadieron tolueno (5 ml), N,N-dimetilformamida (2 gotas) y cloruro de tionilo (0,16 ml), y después la mezcla se agitó a 60° C durante 20 horas. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y luego se sometió a destilación azeotrópica con tolueno, y el producto obtenido se utilizó para la síntesis de (h).

50

(h) Síntesis de 3-(4-benciloxi-3-trifluorometilbenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0290] 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol sintetizado a partir de 2-aminobencenotiol (282 mg) y formalina al 37% (0,19 ml) de la misma manera que en el ejemplo 1 se disolvieron en cloroformo (6 ml) y se añadieron a la solución trietilamina (0,62 ml) y cloruro de 4-benciloxi-3-trifluorometilbenzoilo, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 4:1) para obtener el compuesto del título (356 mg) como una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

60

(i) Síntesis de 3-(4-benciloxi-3-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

65

[0291] Se disolvió 3-(4-benciloxi-3-trifluorometilbenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (600 mg) en cloroformo (10 ml) y ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (1,04 g) se añadió a la solución, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y se inactivó con el 10% de tiosulfato de sodio. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió hidróxido de sodio 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 2:1) para obtener el compuesto del título (495 mg) como un cristal incoloro.

10 (j) Síntesis de 3-(4-hidroxi-3-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0292] Se disolvió 3-(4-benciloxi-3-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (490 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (5 ml), y se añadió a la solución un 20% de hidróxido de paladio-carbono (100 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Después la solución de reacción se filtró, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y después el residuo obtenido se cristalizó en éter dietílico para obtener el compuesto del título (397mg) como un cristal incoloro.

[0293] ¹H-NMRδ(DMSO-d₆): 5,29 (2H, s), 7,14 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,41 (1H, ddd, J=8,2, 7,8, 0,9 Hz), 7,72 (1H, ddd, J=8,5, 7,3, 1,3 Hz), 7,80 (1H, dd, J=8,4, 2,2 Hz), 7,84-7,88 (2H, m), 7,91 (1H, d, J=8,2 Hz), 11,35 (1H, brs). MS (m/z): 356 (M-H)⁺.

20 Ejemplo 29: 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0294]

(a) Síntesis del cloruro de 4-benciloxi-3-cloro-5-metoxibenzoil

[0295] Al ácido 4-benciloxi-3-cloro-5-metoxibenzoico (541mg), se añadieron tolueno (5,4 ml), N,N-dimetilformamida (1 gotita) y cloruro de tionilo (0,16 ml), y después la mezcla se agitó a 60° C durante 16 horas. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y luego se sometió a destilación azeotrópica con tolueno para obtener el compuesto del título (578 mg) como un sólido amarillo.

(b) Síntesis de 3-(4-benciloxi-3-cloro-5-metoxibenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0296] 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol sintetizado a partir de 2-aminobencenotiol (347mg) y 37% de formalina (0,23 ml) de la misma manera que en el ejemplo 1 se disolvieron en diclorometano (3 ml), y se añadieron a la solución diisopropiltilamina (0,63 ml) y cloruro de 4-benciloxi-3-cloro-5-metoxibenzoil (578 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 6:1) para obtener el compuesto del título (498mg) como una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

(c) Síntesis de 3-(4-benciloxi-3-cloro-5-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0297] Se disolvió 3-(4-benciloxi-3-cloro-5-metoxibenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (498 mg) en diclorometano (10 ml) y se añadió a la solución ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (1,22 g). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas, se añadió hidróxido de sodio 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (521 mg) como una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

(d) Síntesis de 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0298] Se disolvió 3-(4-benciloxi-3-cloro-5-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (519 mg) en tetrahidrofurano (5 ml), y se añadió a la solución hidróxido de paladio-carbono al 20% (101 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Después la solución de reacción se filtró, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y después el residuo obtenido se cristalizó en cloroformo para obtener el compuesto del título (185 mg) como un cristal incoloro.

[0299] ¹H-NMRδ (DMSO-d₆): 3,88 (3H, s), 5,34 (2H, s), 7,27 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,43 (1H, dd, J=7,6 Hz, 7,6 Hz), 7,75 (1H, dd, J=8,4, 7,6 Hz), 7,90 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,99 (1H, d, J=8,4 Hz). MS (m/z): 352 (M-H)⁺.

Ejemplo 30: 3-[4-hidroxi-3-(pirrolidina-1-carbonil)-5-trifluorometilbenzoil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0300]

(a) Síntesis del metil 4-metoxi-3-(pirrolidina-1-carbonil)-5-trifluorometil benzoato

[0301] Se disolvió 1-metil éster del ácido 4-metoxi-5-trifluorometil isoftálico (4,35 g) en diclorometano (50 ml), y pirrolidina (1,10 g) y se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) hidrocloreto carbodiimida (2,99 g) a la solución, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 2:3) para obtener el compuesto del título (1,33 g) como una sustancia oleosa de color marrón.

10 (b) Síntesis del ácido de 4-metoxi-3-(pirrolidina-1-carbonil)-5- trifluorometilbenzoico

[0302] Se disolvió metil 4-metoxi-3- (pirrolidina-1-carbonil)-5-trifluorometil benzoato (1,33 g) en tetrahidrofurano (8 ml) y agua (4 ml), y se añadió a la solución monohidrato de hidróxido de litio (708 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente orgánico se separó por destilación a presión reducida y la capa acuosa se lavó con éter diisopropílico. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1N y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (790 mg) como un producto amorfo incoloro.

20 (c) Síntesis del cloruro de metil 4-metoxi-3- (pirrolidina-1-carbonil)-5-trifluorometilbenzoil

[0303] Al ácido de 4-metoxi-3- (pirrolidina-1-carbonil) -5-trifluorometilbenzoico (785 mg), se añadieron tolueno (8 ml) y cloruro de oxalilo (0,64 ml), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el producto obtenido se utilizó para la síntesis de (d).

25 (d) Síntesis de 3- [4-metoxi(pirrolidina-1-carbonil)-5-trifluorometilbenzoil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0304] 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol sintetizado a partir de 2-aminobencenotiol (464mg) y formalina (0,31ml) 37% de la misma manera que en el ejemplo 1 se disolvieron en cloroformo (10 ml), y trietilamina (1,03 ml) y se añadieron a la solución cloruro de 4-metoxi-3-(pirrolidina-1-carbonil)-5-trifluorometilbenzoil, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 1:2) para obtener el compuesto del título (778 mg) como un producto amorfo amarillo pálido.

(e) Síntesis de 3-[4-metoxi-3-(pirrolidina-1-carbonil)-5-trifluorometilbenzoil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

40 **[0305]** Se disolvió 3-[4-metoxi-3-(pirrolidina-1-carbonil)-5-trifluorometilbenzoil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (773 mg) en cloroformo (15 ml), y se añadió a la solución ácido metacloroperbenzoico al 70% (1,22 g), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se inactivó con tiosulfato de sodio al 10%. Después el disolvente se separó por destilación a presión reducida, se añadió hidróxido de sodio 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (720 mg) como un producto amorfo blanco.

(f) Síntesis de 3-[4-hidroxi-3-(pirrolidina-1-carbonil)-5-trifluorometilbenzoil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

50 **[0306]** 3-[4-metoxi-3-(pirrolidina-1-carbonil)-5-trifluorometilbenzoil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzothiazole (715 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (7 ml), y se añadió a la solución cloruro de litio (649 mg), y después la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 horas. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (654 mg) como un producto amorfo incoloro.

[0307] ¹H-NMRδ(DMSO-d₆): 1,86 (4H, br), 3,45-3,60 (4H, t, J=6,5 Hz), 5,37 (2H, s), 7,43 (1H, ddd, J=7,8, 7,8, 0,8 Hz), 7,76 (1H, ddd, J=8,4, 7,8, 1,3 Hz), 7,90 (2H, br), 8,03 (1H, d, J=8,4 Hz), 12,29 (1H, s). MS (m/z): 453 (M-H)⁺.

Ejemplo 31: 3-[4-hidroxi-3-(1,3-tiazolidina-3-carbonil)-5-trifluorometilbenzoil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

60

[0308]

(a) Síntesis del cloruro 3-formil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoilo

[0309] Al ácido de 3-formil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoico (2,05 g), se añadieron tolueno (20 ml), N,N-dimetilformamida (2 gotas) y cloruro de tionilo (0,70ml), y después la mezcla se agitó a 60 °C durante 6,5 horas. El

disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y luego se sometió a destilación azeotrópica con tolueno para obtener el compuesto del título (2,42 g) como una sustancia oleosa de color marrón.

(b) Síntesis de 3-(3-formil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0310] 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol sintetizado a partir de 2-aminobenzenotiol (1,55 g) y formalina al 37% (1,0 ml) de la misma manera que en el ejemplo 1 se disolvieron en diclorometano (15 ml), y se añadieron a la solución diisopropiletilamina (2,7 ml) y cloruro de 3-formil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil (2,42 g), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 5:1) para obtener el compuesto del título (1,44 g) como una sustancia oleosa de color amarillo.

(c) Síntesis de 3-(3-dietoximetil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0311] 3-(3-formil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (277 mg) se disolvió en etanol (1,5 ml) y se añadió a la solución ortoformiato de trietilo (0,16 ml), Amberlyst®-15 (27 mg), y después la mezcla se calentó a reflujo durante 3,5 horas. La solución de reacción se filtró, y después el disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (326 mg) como una sustancia oleosa de color amarillo.

(d) Síntesis de 3-(3-formil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0312] Se disolvió 3-(3-formil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (326 mg) en diclorometano (6 ml) y se añadió a la solución ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (754 mg). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió hidróxido de sodio 1N y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (3 ml) y acetato de etilo del ácido clorhídrico 4N (0,74 ml) se añadió a la solución, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (248 mg) como una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

(e) Síntesis del ácido 5-(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-carbonil)-2-metoxi-3-trifluorometilbenzoico

[0313] Se disolvió 3-(3-formil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (248 mg) en metanol (2,5 ml) y una solución acuosa de ácido cítrico al 10% (2,5 ml), y se añadieron a la solución 2-metil-2-butenol (0,33 ml) y cloruro de sodio (84 mg), y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (277 mg) como una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

(f) Síntesis de 3-[4-metoxi-3-(1,3-tiazolidina-3-carbonil)-5-trifluorometilbenzoil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0314] Se disolvió ácido 5-(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-carbonil)-2-metoxi-3-trifluorometilbenzoico (277 mg) en diclorometano (3 ml), se añadieron a la solución tiazolidina (0,10 ml) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (238 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió ácido clorhídrico 1N y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (138 mg) como una sustancia oleosa incolora.

(g) Síntesis de 3-[4-hidroxi-3-(1,3-tiazolidina-3-carbonil)-5-trifluorometilbenzoil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol.

[0315] Se disolvió 3-[4-metoxi-3-(1,3-tiazolidina-3-carbonil)-5-trifluorometilbenzoil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (138 mg) en N, N-dimetilformamida (2 ml), y se añadió a la solución cloruro de litio (118 mg), y después la mezcla se agitó a 120° C durante 1,5 horas. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se cristalizó a partir de n-hexano-cloroformo para obtener el compuesto del título (47 mg) como un cristal amarillo pálido.

[0316] $^1\text{H-NMR}$ (δ (DMSO- d_6): 3,06 (2H, brs), 3,77 (2H, brs), 4,58 (2H, brs), 5,38 (2H, s), 7,43 (1H, dd, $J=7,6$, 7,3 Hz), 7,76 (1H, dd, $J=8,4$, 7,3 Hz), 7,82-8,00 (2H, m), 7,97 (1H, s), 8,04 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 11,52 (1H, brs). MS (m/z): 471 (M-H).

5 **Ejemplo 32:** 3-[4-hidroxi-3-(1-oxo-1,3-tiazolidina-3-carbonil)-5-trifluorometilbenzoil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0317] Se disolvió 3-[4-hidroxi-3-(1,3-tiazolidina-3-carbonil)-5-trifluorometilbenzoil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (67 mg) en tetrahidrofurano (0,5 ml) y agua (0,5 ml), y se añadió a la solución oxona (45 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se cristalizó a partir de n-hexano-cloroformo para obtener el compuesto del título (46 mg) como un cristal incoloro.

10 **[0318]** $^1\text{H-NMR}$ (δ (DMSO- d_6): 2,98-3,15 (2H, m), 3,94-4,06 (1H, m), 4,22 (1H, brs), 4,61 (2H, s), 5,32 (2H, s), 7,42 (1H, dd, $J=7,6$, 7,6 Hz), 7,74 (1H, dd, $J=8,4$, 7,6 Hz), 7,86 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,88 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 7,98 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 8,01 (1H, d, $J=8,4$ Hz). MS (m/z): 487 (M-H).

15 **Ejemplo 33:** 1,1-dioxo-3-[3-(1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-3-carbonil)-4-hidroxi-5-trifluorometilbenzoil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0319]

(a) Síntesis de 1,1-dioxo-3-[3-(1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-3-carbonil)-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

25 **[0320]** Se disolvió 3-[4-metoxi-3-(1,3-tiazolidina-3-carbonil)-5-trifluorometilbenzoil]-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (300 mg) en cloroformo (10 ml) y se añadió a la solución ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (1,21 g). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas, se añadió hidróxido de sodio 1N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (266 mg) como una sustancia oleosa incolora.

(b) Síntesis de 1,1-dioxo-3-[3-(1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-3-carbonil)-4-hidroxi-5-trifluorometilbenzoil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

35 **[0321]** Se disolvió 1,1-dioxo-3-[3-(1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-3-carbonil)-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (260 mg) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml), y se añadió a la solución cloruro de litio (200 mg), y después la mezcla se agitó a 120°C durante 1,5 horas. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se cristalizó a partir de n-hexano-cloroformo para obtener el compuesto del título (120 mg) como un cristal amarillo pálido.

40 **[0322]** $^1\text{H-NMR}$ (δ (DMSO- d_6): 3,50 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 3,86-4,14 (2H, m), 4,64 (2H, s), 5,39 (2H, s), 7,44 (1H, dd, $J=8,1$, 7,6 Hz), 7,77 (1H, dd, $J=8,1$, 7,6 Hz), 7,88 (1H, s), 7,91 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 8,01 (1H, s), 8,06 (1H, d, $J=8,1$ Hz). MS (m/z): 503 (M-H).

Ejemplo 34: 3-(3-ciano-5-etilsulfanil-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0323]

50 (a) Síntesis del metil 3-ciano-4-metoxibenzoato

[0324] Se disolvió metil 3-ciano-4-hidroxibenzoato (1,00 g) en N,N-dimetilformamida (5 ml), y se añadieron a la solución carbonato de potasio (1,56 g) y ácido dimetilsulfúrico (0,70 ml), y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después la solución de reacción se filtró, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (923 mg) como un sólido amarillo.

(b) Síntesis del ácido 3-ciano-4-metoxibenzoico

60 **[0325]** Se disolvió metil 3-ciano-4-metoxibenzoato (879 mg) en tetrahidrofurano (8 ml) y se añadió a la solución agua (4 ml), y monohidrato de hidróxido de litio (772 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente orgánico se separó por destilación a presión reducida y se acidificó con ácido clorhídrico 2N, y luego el cristal precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (754 mg) como un cristal incoloro.

[0326] $^1\text{H-NMR}\delta(\text{DMSO}-d_6)$: 4,00 (3H, s), 7,36 (1H, dd, $J=6,6$, 3,0 Hz), 8,18 (1H, d, $J=3,0$ Hz), 8,20 (1H, dd, $J=6,6$, 2,1 Hz), 13,17 (1H, brs). MS (m/z): 176 (M-H) $^-$.

(c) Síntesis del cloruro de 3-ciano-4-metoxibenzoilo

[0327] Al ácido 3-ciano-4-metoxibenzoico (1,78 g), se añadieron tolueno (20 ml), N, N-dimetilformamida (3 gotas) y cloruro de tionilo (1.14ml), y después la mezcla se agitó a 60° C durante 16 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se sometió a destilación azeotrópica con tolueno y se utiliza para la síntesis de (d).

(d) Síntesis de 3-(3-ciano-4-metoxibenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0328] 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol sintetizado a partir de 2-aminobenzenotiol (1,89 g) y formalina al 37% (1,25 ml) de la misma manera que en el ejemplo 1 se disolvieron en cloroformo (20 ml), y se añadieron a la solución trietilamina (2,08 ml) y 3-ciano-4-metoxibenzoilo cloruro, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente orgánico se separó por destilación a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se utilizó para la síntesis de (e).

(e) Síntesis de 3-(3-ciano-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0329] Se disolvió 3-(3-ciano-4-metoxibenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol en cloroformo (50 ml) y se añadió a la solución ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (9,19 g), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y se inactivó con tiosulfato de sodio al 10%. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió hidróxido de sodio 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,30 g) como un sólido amarillo pálido.

(f) Síntesis de 3-(3-ciano-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0330] Se disolvió 3-(3-ciano-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (2,30 g) en N,N-dimetilformamida (25 ml), y se añadió a la solución cloruro de litio (2,97 g), y después la mezcla se agitó a 130° C durante 12 horas. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se utilizó para la síntesis de (g).

(g) Síntesis de 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-yodobenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0331] Se disolvió 3-(3-ciano-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol en diclorometano (27 ml) y metanol (3 ml), y N-yodosuccinimida (1,79 g) y se añadió a la solución ácido trifluorometanosulfónico (5 gotas), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se cristalizó a partir de n-hexano-acetato de etilo para obtener el compuesto del título (1,30 g) como un cristal incoloro.

(h) Síntesis de 3-(3-ciano-5-etilsulfanil-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0332] Se disolvió 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-yodobenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml), y se añadieron a la solución 2,2'-bipiridina (18 mg), polvo de zinc (149 mg), bromuro de níquel (25 mg) y disulfuro de dietilo (70 mg), y después la mezcla se agitó a 110° C durante 1 hora. Después la solución de reacción se filtró, se añadió ácido clorhídrico 1N y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 2:1) y después se cristalizó en éter dietílico-acetato de etilo para obtener el compuesto del título (63 mg) como un incoloro cristal.

[0333] $^1\text{H-NMR}\delta(\text{DMSO}-d_6)$: 1,22 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 2,96 (2H, q, $J=7,3$ Hz), 5,35 (2H, s), 7,44 (1H, dd, $J=7,6$, 7,6 Hz), 7,77 (1H, ddd, $J=8,3$, 7,6, 1,3 Hz), 7,79 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,88-7,94 (2H, m), 8,07 (1H, d, $J=8,3$ Hz). MS (m/z): 373 (M-H) $^-$.

Ejemplo 35: 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-isopropilsulfanilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0334] Se disolvió 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-yodobenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (1,03 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml), y se añadieron a la solución 2,2'-bipiridina (37 mg), polvo de zinc (306 mg), bromuro de níquel (52 mg) y disulfuro de diisopropilo (176 mg), y después la mezcla se agitó a 110 °C durante 1 hora. Después la solución de reacción se filtró, se añadió ácido clorhídrico 1N y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo.

5 La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 2:1) para obtener el compuesto del título (153 mg) como un cristal incoloro.

[0335] ¹H-NMRδ(DMSO-d₆): 1,23 (6H, d, J=6,6 Hz), 3,46 (1H, septet, J=6,6 Hz), 5,35 (2H, s), 7,44 (1H, dd, J=7,4, 7,4 Hz), 7,76 (1H, ddd, J=8,4, 7,4, 1,3 Hz), 7,90 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,91 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,98 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,04 (1H, d, J=8,4 Hz), 11,32 (1H, brs). MS (m/z): 387 (M-H)⁺.

Ejemplo 36: 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-trifluorometoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0336]

15 (a) Síntesis de 1-metoximetoxi-2-trifluorometoxibenceno

[0337] Se disolvió 2-trifluorometoxifenol (10,00 g) en N, N-dimetilformamida (50 ml), y se añadieron a la solución carbonato de potasio (15,52 g) y clorometil metil éter (4,70 ml), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción y después la mezcla se extrajo con n-hexano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (12,21 g) como una sustancia oleosa incolora.

(b) Síntesis de 2-hidroxi-3-trifluorometoxibenzaldehído

25 **[0338]** Se disolvió 1-metoximetoxi-2-trifluorometoxibenceno (12,21 g) en tetrahidrofurano (120 ml), y se añadió a la solución una solución 1,59 M de n-butil-litio-n-ciclohexano (40 ml) a -60 °C durante 15 minutos bajo una atmósfera de argón flujo de gas, y luego la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió a la solución N, N-dimetilformamida (6,30 ml) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió a la solución ácido clorhídrico 2 N (100 ml), y después la mezcla se agitó a 60 °C durante 15 horas. El disolvente orgánico se separó por destilación a presión reducida, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (10,38 g) como un cristal incoloro.

(c) Síntesis de 5-bromo-2-hidroxi-3-trifluorometoxibenzaldehído

35 **[0339]** Se disolvió 2-hidroxi-3-trifluorometoxibenzaldehído (10,38 g) en diclorometano (100 ml), y se añadió a la solución N-bromosuccinimida (9,41 g), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, tiosulfato de sodio al 10% y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (14,27 g) como un sólido marrón.

(d) Síntesis de 5-bromo-2-metoxi-3-trifluorometoxibenzaldehído

45 **[0340]** Se disolvió 5-bromo-2-hidroxi-3-trifluorometoxibenzaldehído (5,00 g) en N,N-dimetilformamida (25 ml), y carbonato de potasio (4,85 g) y se añadió a la solución ácido dimetilsulfúrico (2,5 ml), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (5,22 g) como un aceiteosa de color marrón sustancia.

(e) Síntesis de 5-bromo-1-dietoximetil-2-metoxi-3-trifluorometoxibenceno

55 **[0341]** Se disolvió 5-bromo-2-metoxi-3-trifluorometoxibenzaldehído (5,22 g) en n-hexano (15 ml) y ortoformiato de trietilo (4,4 ml), y se añadió a la solución Amberlyst®-15 (522 mg), y después la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La solución de reacción se filtró, y después el disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (6,19 g) como una sustancia oleosa de color marrón.

(f) Síntesis del ácido 3-formil-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzoico

60 **[0342]** Al magnesio (403 mg), se añadieron tetrahidrofurano (16 ml), 5-bromo-1-dietoximetil-2-metoxi-3-trifluorometoxibenceno (6,19 g) y una solución 0,97 M de bromuro de metilmagnesio-tetrahidrofurano (0,42 ml) a la solución, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió a 0 °C y se agitó durante 45 minutos bajo una atmósfera de dióxido de carbono. Se añadió ácido clorhídrico 4N (25 ml) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente orgánico se separó por destilación a presión reducida y la mezcla se extrajo con éter diisopropílico. La capa orgánica se extrajo con

hidróxido de sodio 1N (100 ml) añadió a la misma y la capa acuosa se lavó dos veces con éter diisopropílico. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 4N y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (4,22 g) como un sólido marrón.

5

(g) Síntesis del ácido 3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzoico

[0343] Se disolvió ácido 3-formil-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzoico (4,22 g) en ácido fórmico (20 ml), y se añadió a la solución clorhidrato de hidroxilamina (1,22 g), y después la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (3,97 g) como un sólido marrón.

10

[0344] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 4,17 (3H, s), 8,10-8,14 (1H, m), 8,28 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 13,73 (1H, brs). MS (m/z): 260 (M-H).

15

(h) Síntesis del cloruro de 3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzoil

[0345] Al ácido 3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzoico (500 mg), se añadieron tolueno (10 ml), N,N-dimetilformamida (3 gotas) y cloruro de tionilo (0,28 ml), y después la mezcla se agitó a 60°C durante 6 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se destiló azeotrópicamente con tolueno y se utiliza para la síntesis de (i).

20

(i) Síntesis de 3-(3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

25

[0346] 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol sintetizado a partir de 2-aminobencenotiol (359 mg) y formalina al 37% (0,24 ml) de la misma manera que en el ejemplo 1 se disolvieron en cloroformo (10 ml), y se añadieron a la solución trietilamina (0,80 ml) y cloruro 3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzoil y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se utilizó para la síntesis de (j).

30

(j) Síntesis de 3-(3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

35

[0347] Se disolvió 3-(3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol en cloroformo (15 ml) y se añadió a la solución ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (1,98 g), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y se inactivó con tiosulfato de sodio al 10%. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió hidróxido de sodio 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (631 mg) como un sólido amarillo pálido.

40

(k) Síntesis de 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-trifluorometoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

45

[0348] Se disolvió 3-(3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (300 mg) en N,N-dimetilformamida (4 ml), y se añadió a la solución cloruro de litio (309 mg), y después la mezcla se agitó a 100°C durante 1 hora. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se cristalizó a partir de n-hexano-acetato de etilo para obtener el compuesto del título (184 mg) como un cristal incoloro.

50

[0349] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 5,37 (2H, s), 7,42 (1H, ddd, $J=7,3, 7,3, 0,7$ Hz), 7,77 (1H, ddd, $J=8,4, 7,3, 1,3$ Hz), 7,88-7,96 (2H, m), 8,04-8,11 (2H, m). MS (m/z): 397 (M-H).

Ejemplo 37: 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-trifluorometoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

55

[0350]

(a) Síntesis del éster de ácido acético-2-trifluorometoxifenil

[0351] Se disolvió 2-trifluorometoxifenol (10,00 g) en cloroformo (30 ml), y se añadió a la solución trietilamina (6,11 ml) y anhídrido acético (6,37 ml), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Para la solución de reacción, se añadió carbonato de potasio al 10%, y después la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución de ácido cítrico acuoso al 5% y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (11,39 g) como una sustancia oleosa incolora.

65

(b) Síntesis de 1-(4-hidroxi-3-trifluorometoxifenil) etanona

[0352] Se disolvió un éster de ácido acético-2-trifluorometoxifenil (11,39 g) en ácido trifluorometanosulfónico (10 ml), y después la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La solución de reacción se vertió en agua helada la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título (4,55 g) como un cristal incoloro.

10 (c) Síntesis de 1-(3-trifluorometoxifenil-4-metoximetoxi) etanona

[0353] Se disolvió 1-(4-hidroxi-3-trifluorometoxifenil) etanona (1,55 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml), y se añadieron a la solución carbonato de potasio (1,46 g) y clorometil metil éter (0,64 ml), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,54 g) como una sustancia oleosa incolora.

20 (d) Síntesis de metil 4-metoximetoxi-3-trifluorometoxibenzoato

[0354] Se disolvió 1-(4-metoximetoxi-3-trifluorometoxifenil) etanona (540 mg) en metanol (30 ml), y se añadieron a la solución metóxido de sodio (1,10 g) y N-bromosuccinimida (1,09 g), y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (590 mg) como un cristal amarillo.

30 (e) Síntesis del metil 4-hidroxi-3-trifluorometoxibenzoato

[0355] Se disolvió metil 4-metoximetoxi-3-trifluorometoxibenzoato (590 mg) en cloroformo (10 ml), y se añadió a la solución ácido trifluoroacético (5 ml), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución, y después la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se lavó con n-hexano para obtener el compuesto del título (346 mg) como un cristal incoloro.

35 (f) Síntesis del metil 3-cloro-4-hidroxi-5-trifluorometoxibenzoato

[0356] Se disolvió metil 4-hidroxi-3-trifluorometoxibenzoato (2,05 g) en cloroformo (20 ml) y metanol (3 ml), y se añadieron a la solución N-clorosuccinimida (1,39 g) y ácido trifluorometanosulfónico (0,05 ml), y después la mezcla se agitó a 50° C durante 19 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,64 g) como un sólido amarillo.

45 (g) Síntesis de metil 3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzoato

[0357] Se disolvió metil 3-cloro-4-hidroxi-5-trifluorometoxibenzoato (2,64 g) en N,N-dimetilformamida (15 ml), y se añadieron a la solución carbonato de potasio (3,60 g) y ácido dimetilsulfúrico (1,64 ml), y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice purifica por (n-hexano: acetato de etilo=9:1) para obtener el compuesto del título (1,70 g) como una sustancia oleosa incolora.

55 (h) Síntesis del ácido 3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzoico

[0358] Se disolvió metil 3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzoato (1,70 g) en tetrahidrofurano (12 ml) y agua (6 ml), y monohidrato de hidróxido de litio (1,00 g) se añadió a la solución, y la mezcla se agitó a la habitación temperatura durante 2 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,51 g) como un cristal incoloro.

[0359] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 4,04 (3H, s), 7,93 (1H, s), 8,10 (1H, d, J=1,9 Hz). MS (m/z): 269 (M-H) $^-$.

65 (i) Síntesis del cloruro de 3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzoil

[0360] Al ácido 3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzoico (401mg), se añadieron tolueno (4 ml), N,N-dimetilformamida (1 gotita) y cloruro de tionilo (0,13 ml), y después la mezcla se agitó a 60 ° C durante 13 horas. El disolvente fue destilado a presión reducida y después se destiló azeotrópicamente con tolueno para obtener el compuesto del título (436 mg) como una sustancia oleosa de color marrón.

(j) Síntesis de 3-(3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0361] 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol sintetizado a partir de 2-aminobencenotiol (278 mg) y formalina al 37% (0,18 ml) de la misma manera que en el ejemplo 1 se disolvieron en diclorometano (6,5 ml), y se añadieron a la solución diisopropiltilamina (0,50 ml) y cloruro 3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzoil (436 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se utilizó para la síntesis de (k).

(k) Síntesis de 3-(3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0362] 3-(3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzoil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol se disolvió en cloroformo (10 ml) y se añadió a la solución ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (2,57 g), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Se añadió hidróxido de sodio 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 4:1) para obtener el compuesto del título (420 mg) como una sustancia oleosa incolora.

(l) Síntesis de 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-trifluorometoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0363] Se disolvió 3-(3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (420 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml), y se añadió a la solución cloruro de litio (421 mg), y luego la mezcla se agitó a 120 ° C durante 14 horas. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1 N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se cristalizó a partir de n-hexano-acetato de etilo para obtener el compuesto del título (182 mg) como un cristal incoloro.

[0364] ¹H-NMRδ (DMSO-d6): 5,36 (2H, s), 7,44 (1H, dd, J=7,6, 7,0 Hz), 7,67 (1H, brs), 7,76 (1H, dd, J=8,1, 7,6 Hz), 7,82 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,91 (1H, d, J=7,0 Hz), 8,03 (1H, d, J=8,1 Hz), 11,52 (1H, brs). MS (m/z): 406 (M-H)⁺.

Ejemplo 38: 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0365]

(a) Síntesis de 5-trifluorometil-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0366] Formalina al 37% (0,22 ml) se diluyó con agua (6 ml), y se añadieron a la solución éter dietílico (6 ml), trietilamina (0,37 ml) y clorohidrato 2-amino-4-trifluorometilbenzenotiol (611 mg), y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se utilizó para la síntesis de (b).

(b) Síntesis de 3-(3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0367] Se disolvió 5-trifluorometil-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol en diclorometano (5 ml), y se añadieron a la solución trietilamina (0,56 ml) y cloruro 3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil (839 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 8:1) para obtener el compuesto del título (479 mg) como un producto amorfo amarillo pálido.

(c) Síntesis de 3-(3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0368] 3-(3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol se disolvió (520 mg) en cloroformo (8 ml), y se añadió a la solución ácido metacloroperbenzoico al 70% (2,37 g) a 0 ° C. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 40 horas, se añadió hidróxido de sodio 1N, y luego el cristal precipitado se recogió por filtración y se lavó con hidróxido de sodio 1N y agua. Además, el filtrado se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio

anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el producto obtenido se combinó con el cristal se recogió por filtración, y después la mezcla se lavó con una mezcla de n-hexano y acetato de etilo en una relación de mezcla de 1:1 para obtener el compuesto del título (459mg) como un cristal incoloro.

5 (d) Síntesis de 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0369] Se disolvió 3-(3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (459mg) en N,N-dimetilformamida (4,5 ml), y se añadió a la solución cloruro de litio (169 mg), y después la mezcla se agitó a 70° C durante 1 hora. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se cristalizó a partir de n-hexano-cloroformo para obtener el compuesto del título (411mg) como un cristal incoloro.

[0370] ¹H-NMRδ (DMSO-d₆): 5,47 (2H, s), 7,81 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,10 (1H, s), 8,21 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,28 (1H, s), 8,43 (1H, s). MS (m/z): 449 (M-H)⁺.

15 Ejemplo 39: 3-(3,5-dicloro-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0371]

(a) Síntesis de 3-(3,5-dicloro-4-metoxibenzoil)-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

20 [0372] Clorohidrato 2-amino-4-trifluorometilbenzenetiol (502 mg), y 5-trifluorometil-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol sintetizado a partir de formalina al 37% (0,18 ml) y trietilamina (0,30 ml) de la misma manera que en el ejemplo 38 se disolvieron en diclorometano (5 ml), y se añadieron a la solución trietilamina (0,30 ml) y cloruro 3,5-dicloro-4-metoxibenzoilo (354 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 8:1) para obtener el compuesto del título (223 mg) como una sustancia oleosa incolora.

30 (b) Síntesis de 3-(3,5-dicloro-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0373] Se disolvió 3-(3,5-dicloro-4-metoxibenzoil)-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (223 mg) en cloroformo (5 ml) y se añadió a la solución ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (805 mg) a 0° C. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas, se añadió hidróxido de sodio 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (211 mg) como un cristal amarillo pálido.

(c) Síntesis de 3-(3,5-dicloro-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

40 [0374] Se disolvió 3-(3,5-dicloro-4-metoxibenzoil) 1,1-dioxo-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (209 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml), cloruro de litio (106 mg) se añadió a la solución, y después la mezcla se agitó a 120° C durante 2 horas. Para la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se cristalizó a partir de n-hexano-cloroformo para obtener el compuesto del título (167 mg) como un cristal amarillo pálido.

45 [0375] ¹H-NMRδ (DMSO-d₆): 5,46 (2H, s), 7,76 (2H, s), 7,80 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,20 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,41 (1H, s), 11,11 (1H, brs). MS (m/z): 424 (M-H)⁺, 426 (M+2-H)⁺.

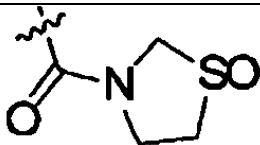
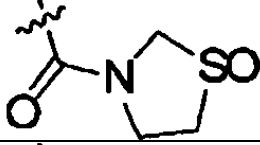
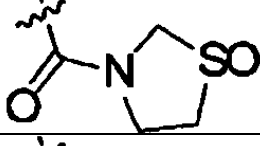
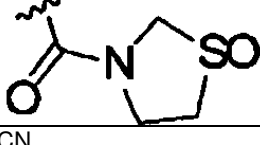
50 Ejemplo 40: 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-trifluorometilbenzoil)-5 o 6-hidroxi-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol

[0376] 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (941 mg) obtenido en el ejemplo 18 se suspendió en 15,7 ml de una solución de metilcelulosa al 0,5% (0,5% MC) y la suspensión se administró a 8 ratas macho Wistar/ST en cada cantidad de 1,8 ml y la orina se recogió durante 6,5 horas inmediatamente después de la administración. La orina obtenida (28 ml) se acidificó con ácido clorhídrico y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 1:1) y luego se cristalizó a partir de n-hexano-acetato de etilo para obtener el compuesto del título (36 mg).

60 [0377] ¹H-NMRδ (DMSO-d₆): 5,34 (2H, s), 7,09 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,15 (1H, dd, J=9,0, 2,6 Hz), 7,82 (1H, d, J=1,9 Hz), 7,90 (1H, d, J=9,0 Hz), 8,02 (1H, d, J=1,9 Hz), 10,34 (1H, s), 11,38 (1H, brs). MS (m/z): 406 (M-H)⁺, 408 (M+2-H)⁺.

[0378] En la siguiente tabla 1, R¹, R², R³ y X en los ejemplos anteriores respectivos se enumeran con respecto al compuesto representado por la fórmula general (1).

Tabla 1

Ejemplos	R ¹	R ²	R ³	X
Ejemplo 1	Cl	Cl	-	SO ₂
Ejemplo 2	Cl	Cl	-	S
Ejemplo 3	Cl	Cl	-	SO ₂
Ejemplo 4	CF ₃	CN	-	SO ₂
Ejemplo 5	CF ₃	CN	-	S
Ejemplo 6	CF ₃	CN	-	SO ₂
Ejemplo 7	Cl	CN	-	SO ₂
Ejemplo 8	Cl	CN	-	S
Ejemplo 9	tBu	CN	-	SO ₂
Ejemplo 10	iPr	CN	-	SO ₂
Ejemplo 11	cBu	CN	-	SO ₂
Ejemplo 12	Et	CN	-	SO ₂
Ejemplo 13	cPr	CN	-	SO ₂
Ejemplo 14		CN	-	SO ₂
Ejemplo 15	S-Me	CN	-	SO ₂
Ejemplo 16	SO ₂ Me	CN	-	SO ₂
Ejemplo 17	SOMe	CN	-	SO ₂
Ejemplo 18	CF ₃	Cl	-	SO ₂
Ejemplo 19	F	Cl	-	SO ₂
Ejemplo 20	F		-	SO ₂
Ejemplo 21	S-Me	Cl	-	SO ₂
Ejemplo 22	SO ₂ Me	Cl	-	SO ₂
Ejemplo 23	SOMe	Cl	-	SO ₂
Ejemplo 24	SO ₂ Me	CF ₃	-	SO ₂
Ejemplo 25	SO ₂ Me	tBu	-	SO ₂
Ejemplo 26	CF ₃	OMe	-	SO ₂
Ejemplo 27	CF ₃	CONMe ₂	-	SO ₂
Ejemplo 28	CF ₃	-	-	SO ₂
Ejemplo 29		Cl	-	SO ₂
Ejemplo 30	CF ₃		-	SO ₂
Ejemplo 31	CF ₃		-	SO ₂
Ejemplo 32	CF ₃		-	SO ₂
Ejemplo 33			-	SO ₂
Ejemplo 34	S-Et	CN	-	SO ₂
Ejemplo 35	S-iPr	CN	-	SO ₂
Ejemplo 36	OCF ₃	CN	-	SO ₂
Ejemplo 37	OCF ₃	Cl	-	SO ₂
Ejemplo 38	CF ₃	CN	5-CF ₃	SO ₂
Ejemplo 39	Cl	Cl	5-CF ₃	SO ₂
Ejemplo 40	CF ₃	Cl	5 o 6-OH	SO ₂

Ejemplo de ensayo 1 [Acción uricosúrica en rata de modelo pirazinamida]

[0379] La pirazinamida suspendida en una solución de metil celulosa al 0,5% (0,5% MC) se administró oralmente a ratas macho Wistar / ST de 7- y 8- semanas de edad (4 ratas por grupo) en ayunas durante aproximadamente 16 horas en una dosis de 400 mg/kg. Después de 30 minutos, una sustancia de ensayo suspendida en 0,5% MC se administró oralmente en una dosis de 30 mg/kg, y se recogió la orina durante 1 hora en un intervalo de 2 a 3 horas después de la administración. Al comienzo de la recogida de la orina y después de la finalización de la recogida de la orina, las ratas fueron forzadas a orinar presionando el abdomen de la rata. La concentración de ácido úrico y la de creatinina en orina se midieron mediante un kit, y una relación de la concentración de ácido úrico al de la creatinina fue utilizado como un indicador de una acción uricosúrica. La acción de cada sustancia de ensayo se expresó en función del porcentaje de controlar.

Ejemplo de ensayo 2 [Concentración de compuesto inalterado en la orina de rata]

[0380] Una sustancia de ensayo suspendida en 0,5% MC se administró oralmente a dos ratas macho Wistar dos/ST macho en ayunas durante aproximadamente 16 horas en una dosis de 3 mg/kg. Inmediatamente después de la administración, se recogió la orina durante 4 horas. Después de la terminación de la recogida de orina, orina restante en la vejiga fue completamente excretado presionando el abdomen de la rata. La concentración de un compuesto inalterado en la orina se midió mediante HPLC y se expreso por una concentración molar (μM).

[0381] Los resultados de las pruebas anteriores se muestran en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2

Ejemplo	Acción uricosúrica (control = 100)	Concentración de compuesto inalterado en la orina (μM)
Ejemplo 1	169	9.8
Ejemplo 4	201	51.8
Ejemplo 5	136	1.1
Ejemplo 7	178	125
Ejemplo 12	187	15.8
Ejemplo 13	172	3.9
Ejemplo 14	164	119
Ejemplo 15	204	68.6
Ejemplo 18	202	1
Ejemplo 19	129	55.2
Ejemplo 21	120	1.9
Ejemplo 27	146	30.6
Ejemplo 34	208	23.5
Ejemplo 35	140	1.5
Ejemplo 38	180	16.4
Brenzbromarona	114	0
Probenecid	111	0
	171 (100 mg/kg)	

[0382] Como se describió anteriormente, un nuevo derivado de fenol representado por la fórmula general (1), una sal farmacológicamente aceptable del mismo, y un hidrato del mismo y un solvato del mismo exhiben una acción uricosúrica del 20% al 108%, y también tienen excelente eficacia farmacológica en comparación con un medicamento existente que exhibe una acción uricosúrica del 11% al 14%. Un nuevo derivado de fenol representado por la fórmula general (1), una sal farmacológicamente aceptable del mismo, y un hidrato del mismo y un solvato del mismo son excelentes porque un compuesto inalterado ejerce eficacia farmacológica, en comparación con un medicamento existente en el que la excreción de un compuesto inalterado en la orina no se reconoce, ya que un compuesto inalterado es claramente excretado en la orina. De acuerdo con ello, un nuevo derivado de fenol representado por la fórmula general (1), una sal farmacológicamente aceptable del mismo, y un hidrato del mismo y un solvato del mismo, muestran una alta concentración de compuesto inalterado en la orina, y también tienen una excelente acción uricosúrica y son excelentes en condiciones de seguridad, y por lo tanto son útiles como producto farmacológico para la aceleración de la excreción de ácido úrico, un producto farmacológico para la reducción de la cantidad de ácido úrico y/o la concentración de ácido úrico en sangre y/o en tejido, un producto farmacológico para uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con ácido úrico en sangre y/o en tejido, un producto farmacológico para uso en la prevención y/o tratamiento de la hiperuricemia y un producto farmacológico para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperuricemia y/o una enfermedad acompañada por la hiperuricemia.

Ejemplo de formulación (comprimidos)

[0383]

Compuesto del ejemplo 1	5 mg
Lactosa	70 mg

Almidón de maíz	21 mg
Hidroxipropil celulosa	3 mg
Estearato de magnesio	1 mg

5	Total	100 mg
---	-------	--------

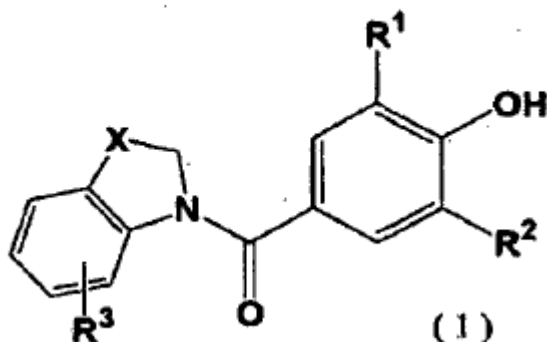
[0384] Después de pesar los componentes anteriores en una relación de acuerdo con la formulación, un polvo para la compresión se produce mediante un método de granulación húmeda. Para obtener comprimidos, Este polvo se comprime de manera que contenga 5 mg del compuesto del ejemplo 1 en un comprimido.

- 10 **[0385]** Los compuestos de la presente invención muestran una alta concentración de un compuesto inalterado en la orina, y también tienen una excelente acción uricosúrica y son excelentes en condiciones de seguridad, y lo tanto son útiles como producto farma céutico para la aceleración de la excreción de ácido úrico, un producto farmacológico para la reducción de la cantidad de ácido úrico y/o la concentración de ácido úrico en sangre y/o en el tejido, un producto farmacológico para uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con ácido úrico en sangre y/o en tejido, un producto farmacológico para uso en la prevención y/o tratamiento de la hiperuricemia y un producto farmacológico para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperuricemia y/o una enfermedad acompañada por la hiperuricemia.
- 15

REIVINDICACIONES

1. Derivado de fenol representado por la siguiente fórmula general (1)

[Fomula química 1]



5

donde

R^1 representa un grupo alquilo seleccionado de entre un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo t-butilo, un grupo ciclopropilo o un grupo ciclobutilo, un grupo trifluorometilo, un grupo alquilsulfanilo seleccionado de un grupo metilsulfanilo, un grupo etilsulfanilo, o un grupo isopropilsulfanilo y un átomo de halógeno seleccionado de entre cloro o flúor;

10

R^2 representa un grupo ciano o un átomo de halógeno seleccionado entre cloro o flúor;

R^3 representa un grupo hidroxilo, un grupo trifluorometilo o un átomo de hidrógeno; y X representa $-S(=O)_2-$, una sal farmacológicamente aceptable del mismo, y un hidrato del mismo y un solvato del mismo.

15

2. Derivado de fenol de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 representa un grupo etilo o un grupo ciclobutilo; un grupo trifluorometilo; un grupo alquilsulfanilo seleccionado de un grupo metilsulfanilo o un grupo etilsulfanilo, y cloro;

R^2 representa un grupo ciano o cloro;

R^3 representa un átomo de hidrógeno; y

20

X representa $-S(=O)_2-$;

una sal farmacológicamente aceptable del mismo, y un hidrato del mismo y un solvato del mismo.

3. Derivado de fenol de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho derivado de fenol se selecciona de los siguientes compuestos:

25

3- (3,5-dicloro-4-hidroxibenzoil) -1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol;

3- (3-ciano-4-hidroxi-5-trifluorometilbenzoil) -1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol;

3- (3-cloro-5-ciano-4-hidroxibenzoil) -1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol;

3- (3-ciano-5-etil-4-hidroxibenzoil) -1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol;

3- (3-ciano-5-ciclopropil-4-hidroxibenzoil) -1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol;

30

3- (3-ciano-4-hidroxi-5-metilsulfanilbenzoil) -1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol; y

3- (3-ciano-5-etilsulfanil-4-hidroxibenzoil) -1,1-dioxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol.

4. Producto farmacéutico que comprende, como un ingrediente activo, sustancia/s seleccionada/s del grupo que consiste en el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y una sal farmacológicamente aceptable del mismo, y un hidrato del mismo y un solvato del mismo.

35

5. Producto farmacéutico según la reivindicación 4, que está en forma de composición farmacológica que contiene uno, dos o más aditivo/s para la formulación.

40

6. Producto farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 4 o 5 para acelerar la excreción de ácido úrico.

7. Producto farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 4 o 5 para reducir la cantidad de ácido úrico y/o la concentración de ácido úrico en sangre y/o en tejido.

45

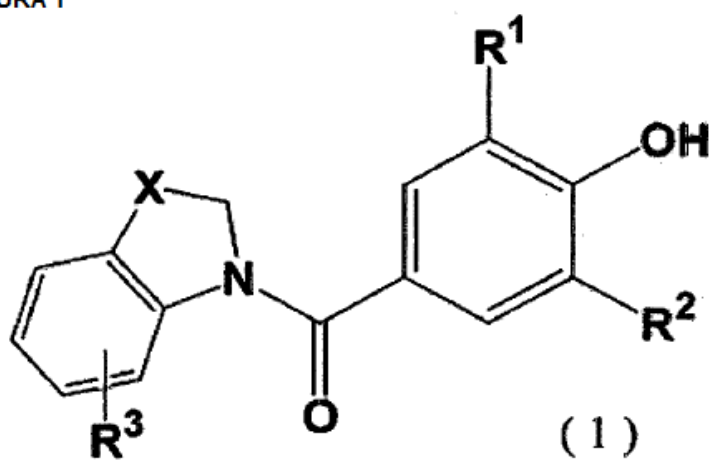
8. Producto farmacológico de acuerdo con la reivindicación 4 o 5 para su utilización en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con el ácido úrico en sangre y/o en tejido.

9. Producto farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 4 o 5 para su utilización en la prevención y/o tratamiento de la hiperuricemia, una enfermedad asociada con la hiperuricemia y/o una enfermedad acompañada por la hiperuricemia.

50

10. Producto farmacéutico según la reivindicación 4 o 5 para su utilización en la prevención y/o tratamiento de la gota, cálculos urinarios, obesidad, hiperlipemia, dislipidemia, la tolerancia anormal a la glucosa, diabetes, síndrome metabólico, una enfermedad renal y/o una enfermedad cardiovascular.
- 5
11. Producto farmacéutico según la reivindicación 10, en el que la gota incluye, como estado de enfermedad, al menos uno de entre nodo gotoso, artritis gotosa y el riñón gotoso.
12. Producto farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la enfermedad cardiovascular es la
- 10 hipertensión, una enfermedad de arteria carótida, arteriosclerosis, trombosis, disfunción endotelial, una enfermedad cerebrovascular y/o una enfermedad cardíaca.
13. Producto farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 4 o 5 para su utilización en la prevención y/o tratamiento de una complicación de la enfermedad de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12.

FIGURA 1



REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

- 5 La lista de referencias citada por el solicitante lo es solamente para utilidad del lector, no formando parte de los documentos de patente europeos. Aún cuando las referencias han sido cuidadosamente recopiladas, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patente citado en la descripción

10

- JP 2006176505 A [0011] [0018] [0023] • WO 2005121112 A [0023]

Bibliografía no de patentes citada en la descripción

- Guidelines for the Management of Hyperuricemia and Gout. Gout and Nucleic Acid Metabolism. Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism, 2002, vol. 26, 7-9, 31-32 [0024]
- JAMA, 2000, vol. 283, 2404-2410 [0024]
- Stroke, 2006, vol. 37, 1503-1507 [0024]
- Nephrology, 2004, vol. 9, 394-399 [0024]
- Semin. Nephrol., 2005, vol. 25, 43-49 [0024]
- J. Clin. Hypertens., 2006, vol. 8, 510-518 [0024]
- J. Hypertens, 1999, vol. 17, 869-872 [0024]
- Curr. Med. Res. Opin., 2004, vol. 20, 369-379 [0024]
- Curr. Pharm. Des., 2005, vol. 11, 4139-4143 [0024]
- Hypertension, 2005, vol. 45, 991-996 [0024]
- Arch. Intern. Med., vol. 169, 342-350 [0024]
- J. Neural. Transm. Park Dis. Dement. Sect., 1993, vol. 6, 119-126 [0024]
- Am. J. Kidney Dis., 2006, vol. 47, 51-59 [0024]
- Hyperuricaemia and Gout, 2001, vol. 9, 61-65 [0024]
- Nippon Rinsho, 1996, vol. 54, 3230-3236 [0024]
- Nippon Rinsho, vol. 54, 3248-3255 [0024]
- J. Hepatol., 1994, vol. 20, 376-379 [0024]
- J. Hepatol., 2001, vol. 35, 628-636 [0024]
- Hepatology, 2005, vol. 41, 925-935 [0024]
- Journal of Saitama Medical University (J. Saitama. Med. School), 2004, vol. 30, 187-194 [0024]
- Drug Metab. Dispos., 2003, vol. 31, 967-971 [0024]
- Proceedings of the 42nd Annual Meeting of the Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism, 2009, 59 [0024]
- ACR 2008 Annual Scientific Meeting, No. 28, 2008 [0024]
- GREENE ; WUTS. Protective Groups in Organic Synthesis [0035] [0044]