

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 896 183**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

C07D 275/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2016** **PCT/EP2016/074760**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.04.2017** **WO17064277**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2016** **E 16788468 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.08.2021** **EP 3362448**

54 Título: **Nuevos compuestos inhibidores de la interacción YAP/TAZ-TEAD y su uso en el tratamiento del mesotelioma maligno**

30 Prioridad:

15.10.2015 EP 15306651

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.02.2022

73 Titular/es:

**INVENTIVA (100.0%)
50 rue de Dijon
21121 Daix, FR**

72 Inventor/es:

**BARTH, MARTINE;
CONTAL, SYLVIE;
MONTALBETTI, CHRISTIAN y
SPITZER, LUC**

74 Agente/Representante:

ANGOLOTI BENAVIDES, Joaquín

ES 2 896 183 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

Nuevos compuestos inhibidores de la interacción YAP/TAZ-TEAD y su uso en el tratamiento del mesotelioma maligno

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos inhibidores de la interacción YAP/TAZ-TEAD y su uso en terapia, en particular en el tratamiento del mesotelioma maligno.

10 La vía Hippo regula la proliferación celular, la muerte celular y la diferenciación celular en los organismos multicelulares para garantizar el desarrollo normal de los tejidos (Tumaneng K y col., *Curr Biol*, 2013, 22, R368-379; Yu Fx y col., *Genes Dev* 2013, 27, 355-371). En los últimos años, varios estudios genéticos y bioquímicos en *Drosophila* y mamíferos han identificado un módulo central de señalización Hippo altamente conservado (Huang y col., *Cell* 2005, 122, 421-434; Zeng y col., *Cancer Cell* 2008, 13, 188 -192; Badouel y col., *Curr Opin Cell Biol* 2009, 21, 837-843).

En esencia, el módulo central de señalización Hippo está formado por miembros de las familias de quinasas similares a Ste20, (MST1/2) y del gran supresor tumoral 1/2 (LATS1/2), así como del activador MOB 1A (MOB1A) y MOB1B y de las familias de quinasas AGC (proteína quinasa A (PKA)/PKG/similar a PKC) (Hong W y col., *Cell Dev Biol* 2012, 23, 785-793).

Las quinasas AGC (homólogas a las verrugas de *Drosophila*), Lats1 y 2, se activan por asociación con Mob1 (1A y 1B de tipo activador de quinasa aglutinante de Mps one) (*Drosophila* Mats) y también por fosforilación por parte de las proteínas quinasas de la familia STE20 MST1 y 2 (*Drosophila* Hippo).

En moscas y mamíferos, la salida final de la señalización Hippo es la inhibición de los coactivadores transcripcionales YAP (proteína asociada a Yes; *Drosophila* Yorkie)/ TAZ (coactivador transcripcional con motivo de unión a PDZ) por fosforilación por parte del complejo Lats/Mob (Hong W y col., *Cell Dev Biol* 2012, 23, 785-793; Zhao y col., *Cancer Res* 2009, 69, 1089-98; Lei y col., *Mol Cell Biol* 2008, 28, 2426-2436).

Funcionalmente, cuando se activa la vía Hippo, YAP y TAZ se sequestran en el citoplasma y se degradan. Por el contrario, cuando se desactiva la vía Hippo, YAP y TAZ se traslocan al núcleo y promueven la transcripción de genes posteriores formando complejos con factores de transcripción, como los factores potenciadores de la transcripción (TEF; también denominados TEAD) y otros. Los TEAD parecen ser los mediadores clave del crecimiento y el potencial tumorigénico de YAP/TAZ. (Zhao y col., *Genes Dev* 2008, 22, 1962-1971; Harvey y col., *Nat Rev Cancer*, 2013,13, 246-257) al inducir la expresión de genes diana, como CTGF, Cyr61, FGF1 (Wang L y col., *Tumor Biol* 2014, 14, 463-468).

La hiperactivación de YAP y TAZ posterior a la desregulación de la vía Hippo está muy extendida en el cáncer; de hecho, la localización y los niveles nucleares elevados de YAP/TAZ se observan en muchos tumores, tal como en el cáncer de pulmón, tiroides, piel, ovario, colorrectal, próstata, páncreas, esófago, hígado y mama (Harvey y col., *Nat Rev Cancer* 2013,13, 246-257; Avruch y col., *Cell Cycle* 2012, 1090-1096; De Christofaro T, *Eur J Cancer* 2011, 926-933; Zhou y col., *Oncogene* 2011, 30, 2181-2186; Wang y col., *Cancer Sci* 2010, 101, 1279-85; Chad y col., *Cancer Res* 2010, 70, 8517-25; Steinhardt y col., *Hum. Pathol* 2008, 39, 1582-9, Zhao y col. *Genes Dev* 2007, 21: 2747-2761; Dong y col. *Cell*, 2007, 130: 1120-1133 Steinhardt y col., *Hum Pathol* 2008, 39, 1582 -1589).

Aunque la señalización de Hippo está claramente alterada en el cáncer humano, hasta ahora solo se han documentado unas pocas mutaciones somáticas y de la línea germinal de los componentes de señalización Hippo, y esto es particularmente cierto en el caso de los genes centrales de la vía Hippo. Solo la neurofibromina 2 (NF2 o merlina en *Drosophila*), un componente aguas arriba del componente central de la vía Hippo, se ha relacionado con un síndrome de cáncer hereditario y se ha clasificado como gen supresor de tumores. Se han notificado cientos de mutaciones adquiridas somáticamente en la NF2, principalmente en meningiomas, mesoteliomas y tumores de la vaina del nervio periférico, pero también en otros tipos de cáncer (Harvey y col., *Nat Rev Cancer* 2013, 13, 246-257; Bianchi y col., *Nat Genet* 1994, 6, 185-192; Rutledge y col., *Nat Genet* 1994, 6, 180-184).

El mesotelioma pleural maligno (MPM) es una neoplasia maligna humana agresiva, principalmente asociada con la exposición al amianto (Carbone y col., *Clin Cancer Res* 2012, 18, 598-604). Aproximadamente 3 de cada 4 mesoteliomas son mesoteliomas pleurales. La MPM es una enfermedad rara con una frecuencia acumulada de 15 años durante 1994-2008 en los 56 países que notificaron MPM de 174.300 casos (Park y col., *Environ Health Perspect* 2011, 119, 514-518). Sin embargo, se desconoce la incidencia real de MPM, ya que hay países para los que no se notifica la mortalidad por MPM, incluidos los productores de amianto. A pesar del tratamiento con quimioterapia, radioterapia o cirugía, el pronóstico es malo, la mediana de supervivencia de los pacientes después del diagnóstico es de solo 7-12 meses. (Bianchi y col. *Natl Acad. Sci. USA*, 1995, 92, 10854-10858; Sekido y col., *Cancer Res* 1995, 55, 1227; Deguen y col., *Int J Cancer* 1998, 77, 554-560).

En el mesotelioma pleural maligno, se observa con frecuencia la inactivación del gen supresor de tumores NF2. De hecho, la extracción de datos del catálogo de mutaciones somáticas en cánceres muestra que los genes que están mutados principalmente en MPM son el activador de quinasas dependientes de ciclina (CDKN2A), la neurofibromatosis tipo 2 y la proteína asociada a BRCA 1 (BAP1) (Forbe y col., *Nucleic Acids Res* 2011, 39, D945-950).

Recientemente, además de las mutaciones de la NF2, también se han identificado alteraciones genéticas en los componentes de la vía de señalización de Hippo, que incluyen mutaciones inactivantes de Lats1/2 y amplificación de YAP. Junto con las mutaciones de la NF2, la MPM muestra una inactivación frecuente de la vía Merlin-Hippo, que conduce a la activación de YAP en más del 70 % de los casos de MPM (Bott y col., *Nat Genet* 2011, 43, 668-672; Murakami y col., *Cancer Res* 2011, 71, 873-883; Yokoyama y col., *Carcinogenesis* 2008, 29, 2139-2146; Sekido y col., *Pathol Int* 2011, 61, 331-344). Es probable que la inhibición de la actividad de los efectores de la vía Hippo YAP y TAZ represente un enfoque valioso para el tratamiento de varios cánceres, ya que la desregulación de la vía Hippo se observa a gran escala en muchos cánceres, lo que conduce a la translocación nuclear de YAP/TAZ.

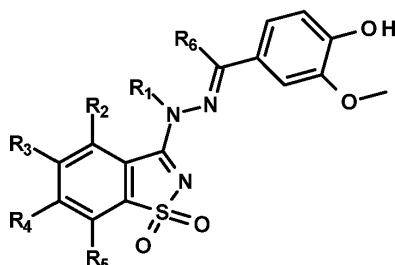
Por tanto, se cree que la interrupción de la vía Hippo aguas abajo de la interacción YAP/TAZ-TEAD anula las propiedades oncogénicas de YAP/TAZ. Los compuestos de la invención están diseñados para bloquear esta interacción al unirse a TEAD y pueden desarrollarse más en fármacos para su uso en cánceres, particularmente para el tratamiento del mesotelioma maligno.

Los documentos WO 2004/087153 y WO 2013/123071 divulgan cientos de pequeñas moléculas susceptibles de usarse generalmente en relación con tratamientos contra el cáncer. Se divulgan dos derivados de hidrozobenzotiazol, diferentes de los compuestos divulgados en la presente solicitud, pero no se informa de actividad inhibidora de la interacción YAP/TAZ-TEAD, y mucho menos de una actividad anticancerígena específica.

La invención proporciona nuevos compuestos identificados como inhibidores de la interacción YAP/TAZ-TEAD y, en particular, nuevos derivados de hidrozobenzotiazol que inhiben la interacción YAP/TAZ-TEAD.

Exposición general de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), inhibidor de la interacción YAP/TAZ-TEAD,



(I)

en donde:

R₁ es alquilo o alquil-R₇ o -aril-R₇;

R₂, R₃, R₄, R₅ son independientemente H, halo, -B (O-R₁₁)₂, alquilo, alcoxilo, hidroxicarbonilo, -COOR₁₁, -CO-NR₈R₉ o arilo;

R₆ es H o alquilo; o

R₁ y R₆ se unen para formar un heterociclo de 5 o 6 miembros;

R₇ es hidroxilo, alquilhidroxilo, -NR₈R₉, -CO-X-R₁₀, -CN, -CF₃, arilo;

R₈ y R₉ son independientemente H, alquilo o forman junto con el átomo de nitrógeno un grupo cíclico de 3 a 6 miembros;

X es -O- o -NR₁₁-;

R₁₀ es H, alquilo o hidroxialquilo;

R₁₁ es H o alquilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención se refiere en particular a un compuesto de fórmula (I) y a sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de R₃, R₄ y R₅ no es un hidrógeno.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula (I) descritos en el presente documento y sus sales farmacéuticamente aceptables son

representantes de una nueva clase de compuestos identificados como inhibidores de la interacción YAP/TAZ-TEAD. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a los compuestos de fórmula (I) tal como se describen en el presente documento, para su uso en terapia, en particular en el tratamiento de cualquier indicación de cáncer en donde YAP se localiza en el núcleo de las células tumorales, tales como cáncer de pulmón, tiroides, ovario, colorrectal, próstata, páncreas, esófago, hígado, mama y piel y, más en particular, en el tratamiento del mesotelioma maligno.

Breve exposición de los dibujos

La Figura 1 representa la actividad de transactivación de los compuestos de los ejemplos 1, 2 y 7 como compuestos representantes del inhibidor de la interacción YAP/TAZ-TEAD de la invención en células HEK293 cotransfectadas.

La Figura 2 representa la actividad antiproliferativa de los compuestos de los ejemplos 1, 2 y 7 como compuestos representantes del inhibidor de la interacción YAP/TAZ-TEAD de la invención en células de mesotelioma NCI-H2052.

Exposición detallada de la invención

Según la presente invención, un inhibidor de la interacción YAP/TAZ-TEAD es una molécula pequeña con un peso molecular de menos de 1000 daltons, preferiblemente menos de 900 daltons, y generalmente entre 300 y 600 daltons, que tiene la capacidad de unirse a TEAD para inhibir la interacción entre YAP/TAZ y TEAD. Más en particular, la molécula pequeña inhibe la interacción entre YAP/TAZ y TEAD al unirse a TEAD. Estos inhibidores pueden identificarse en el cribado de moléculas pequeñas en ensayos biológicos, tales como un ensayo de cribado alfa (ASA) y/o un ensayo de transactivación (TA) tal como se describe a continuación. Más preferiblemente, el inhibidor de la interacción YAP/TAZ-TEAD es una molécula pequeña que muestra actividad tanto en el análisis alfa como en los ensayos de transactivación (ASA y TA).

El experto en la materia sabe cómo obtener moléculas pequeñas para cribado y cómo cribar y seleccionar las moléculas que muestran una actividad en estos ensayos biológicos. Una vez seleccionada una molécula pequeña, con una estructura química conocida, el experto en la materia sabe cómo preparar nuevas moléculas de la misma estructura utilizando sus conocimientos habituales de síntesis química.

Los compuestos de fórmula (I) descritos en el presente documento y sus sales farmacéuticamente aceptables son representantes de esta nueva clase de compuestos.

Según la presente invención, el término "alquilo" con el prefijo "alq." significa un resto alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, en particular un resto alquilo C₁-C₄, más en particular restos alquilo C₁, C₂, C₃ o C₄, incluyendo los grupos metilo o metileno, etilo o etileno, propilo o propileno, isopropilo o isopropileno, butilo o butileno, isobutilo o isobutileno y tertibutilo o tertibutileno. En realizaciones particulares, los restos alquilo se seleccionan entre metilo o metileno, etilo o etileno, propilo o propileno.

Según la presente invención, el grupo "halo" se selecciona entre F, Cl, Br o I, en particular F o Cl, más en particular F.

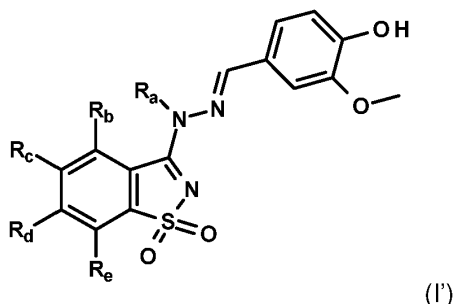
Según la presente invención, "arilo" significa un (hetero) ciclo aromático que comprende 1 o 2 anillos, que incluyen fenilo, naftilo, pirazolilo, piridilo, indolilo, tienilo y derivados de los mismos. Los derivados de arilo son arilos sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre grupos alquilo y halo.

Según la invención, las sales farmacéuticamente aceptables son sales de ácidos o bases, conocidas por su uso en la preparación de principios activos para su uso en terapia. Ejemplos de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuados como fuente de aniones son los descritos en el *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use* (P. H. Stahl y C. G. Wermuth, Weinheim/Zürich: Wiley-VCH / VHCA, 200).

R₁ se selecciona en particular entre metilo, etilo, n-propilo, hidroxietilo, hidroxil-n-propilo, morfolinoetilo, morfolino-n-propilo, metoxietilo, metoxipropilo dimetilamino-n-propilo, CH₂COOH, CH₂CH₂COOH y CH₂CONHCH₂CH₂OH

Cuando R₈ y R₉ junto con el átomo de nitrógeno son un grupo cíclico de 3 a 6 miembros, incluyendo ciclos de 3, 4, 5 o 6 miembros, se selecciona preferiblemente entre el grupo que consiste en aziridinilo, azetidino, diazetidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, imidazolilo, pirazolidinilo, pirazolilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo, oxazinilo, tiomorfolinilo, tiazinilo. Un grupo cíclico preferido es el morfolinilo. El grupo cíclico de 3 a 6 miembros puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo y halo. Cuando R₁ y R₆ se unen para formar un heterociclo de 5 o 6 miembros, representan en particular un resto alquilenilo seleccionado entre -CR₁₂R₁₃ y -CR₁₂-CR₁₃- en donde R₁₂ y R₁₃ son independientemente H, alquilo, alquil-R₇ o -aril-R₇. En una realización particular, R₁₂ y R₁₃ son H. En otra realización, al menos uno de R₁₂ y R₁₃ es H y el otro es un grupo alquilo, en particular R₁₂ es un grupo alquilo y R₁₃ es H.

Según una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I'):



en donde:

- R_a es alquilo o R_f -alquilo;
 R_b , R_c , R_d , R_e son independientemente H, halo, alquilo, alcoxilo o hidroxycarbonilo;
 R_f es hidroxilo, alquilhidroxilo, $-NR_gR_h$ o $-CO-X-R_i$;
 R_g y R_h son independientemente H, alquilo o forman junto con el átomo de nitrógeno un grupo morfolino;
 X es $-O-$ o $-NR_j-$;
 R_i es H, alquilo o hidroxialquilo;
 R_j es H o alquilo;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Según una realización de la invención, R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son H. El compuesto de fórmula (I) se selecciona en particular entre:

- 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-hidroxietyl)hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-etil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 clorhidrato de 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-morfolinoetyl)hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(3-hidroxiopropil)hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 clorhidrato de 4-[(E)-[(3-(dimetilamino)propil)-(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-metoxietyl)hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 ácido 3-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-[(E)-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)metilenamino]amino]propanoico
 2-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-[(E)-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)metilenamino]amino]-N-(2-hidroxietyl)acetamida
 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(3-metoxiopropil)hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-isopropil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2,2,2-trifluoroetyl)hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 ácido 4-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-[(E)-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)metilenamino]amino]benzoico

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Según una realización de la invención, R_3 es halo, alquilo, alcoxilo o hidroxycarbonilo. En particular R_3 es halo, alquilo, alcoxilo o hidroxycarbonilo y R_2 , R_4 y R_5 son H. En particular R_3 se selecciona entre metilo, metoxilo y F.

El compuesto de fórmula (I) se selecciona en particular entre:

- 4-[(E)-[2-hidroxietyl-(5-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 2-metoxi-4-[(E)-[(5-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-morfolinoetyl)hidrazono]metil]fenol
 clorhidrato de 2-metoxi-4-[(E)-[(5-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(3-morfolinopropil)hidrazono]metil]fenol
 4-[(E)-[3-hidroxiopropil-(5-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 2-metoxi-4-[(E)-[(5-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-metoxietyl)hidrazono]metil]fenol
 2-metoxi-4-[(E)-[metil-(5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]fenol
 clorhidrato de 2-metoxi-4-[(E)-[(5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-morfolinoetyl)hidrazono]metil]fenol
 4-[(E)-[2-hidroxietyl-(5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 2-metoxi-4-[(E)-[2-metoxietyl-(5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]fenol
 2-metoxi-4-[(E)-[(5-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]fenol
 4-[(E)-[(5-fluoro-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Según otra realización de la invención, R_4 es halo, alquilo, alcoxilo o hidroxycarbonilo. En particular, R_4 es halo, alquilo, alcoxilo o hidroxycarbonilo y R_2 , R_3 y R_5 son H. En particular R_4 se selecciona entre metilo, F, metoxi e hidroxycarbonilo.

El compuesto de fórmula (I) se selecciona en particular entre:

2-metoxi-4-[(E)-[metil-(6-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]fenol
 ácido 3-[[[(E)-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)metilenamino]-metil-amino]-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-6-carboxílico
 2-metoxi-4-[(E)-[(6-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metilhidrazono]metil]fenol
 4-[(E)-[(6-fluoro-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Según otra realización de la invención, R₅ es halo, alquilo, alcoxilo o hidroxicarbonilo. En particular R₅ es halo, alquilo, alcoxilo o hidroxicarbonilo y R₂, R₃ y R₄ son H. En particular R₅ se selecciona entre metilo y metoxilo.

El compuesto de fórmula (I) se selecciona en particular entre:

2-metoxi-4-[(E)-[(7-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]fenol
 4-[(E)-[2-hidroxietil-(7-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 clorhidrato de 2-metoxi-4-[(E)-[(7-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-morfolinoetil)hidrazono]metil]fenol
 2-metoxi-4-[(E)-[(7-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-metoxietil)hidrazono]metil]fenol

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, tanto R₃ como R₅ son independientemente halo, alquilo, alcoxilo o hidroxicarbonilo y R₂ y R₄ son H.

El compuesto de fórmula (I) se selecciona en particular entre

4-[(E)-[(5,7-dimetoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 4-[(E)-[(5,7-dimetoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-hidroxietil)hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 clorhidrato de 4-[(E)-[(5,7-dimetoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-morfolinoetil)hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 4-[(E)-[(5,7-dimetoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-metoxietil)hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 4-[(E)-[(5-fluoro-7-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 4-[(E)-[2-hidroxietil-(7-metoxi-5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 2-metoxi-4-[(E)-[2-metoxietil-(7-metoxi-5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]fenol
 2-metoxi-4-[(E)-[(7-metoxi-5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]enol
 clorhidrato de 2-metoxi-4-[(E)-[(7-metoxi-5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-morfolinoetil)hidrazono]metil]fenol
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como principio activo. Las composiciones farmacéuticas y su procedimiento de preparación son muy conocidos en la técnica. En particular, la composición comprende al menos el compuesto de fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como principio activo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica de la invención está formulada para su administración por las vías habituales, particularmente para ser administrada por vía oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, local o rectal. La forma de la composición farmacéutica se selecciona particularmente entre el grupo que consiste en comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones orales, formas de administración sublingual, formas de administración subcutánea, tópica, intramuscular, intravenosa, intranasal o intraocular y formas de administración rectal.

Tales formas, excipientes y procedimientos de preparación son muy conocidos en la técnica, según se describe (*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Rowe y col, séptima edición, junio de 2012; *Rules and Guidance For Pharma Manufacturers and distributors 205, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*, Londres, Reino Unido).

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a los compuestos de fórmula I tal como se describen en el presente documento, que son inhibidores de la interacción YAP/TAZ-TEAD, para su uso en terapia, particularmente en el tratamiento de cualquier indicación de cáncer en donde YAP se localiza en el núcleo de las células tumorales, tales como cáncer de pulmón, tiroides, ovario, colorrectal, próstata, páncreas, esófago, hígado, mama y piel y, más particularmente, en el tratamiento del mesotelioma maligno.

La invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento del cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende administrar una dosis apropiada de un inhibidor de la interacción YAP/TAZ-TEAD, y particularmente los compuestos de fórmula (I) tal como se describen en el presente documento, en el que el cáncer es cualquier indicación de cáncer en donde YAP se localiza en el núcleo de las células tumorales, tales como cáncer de pulmón, tiroides, ovario, colorrectal, próstata, páncreas, esófago, hígado, mama y piel y, más particularmente, en el

tratamiento del mesotelioma maligno.

La dosis apropiada de inhibidores y el régimen de administración los determina el profesional médico experto, dependiendo de la actividad de la molécula pequeña y del peso corporal del paciente. Por lo general, se encuentran entre 5 mg y 1000 mg por día por vía oral para un adulto. En general, el profesional médico determinará la dosis adecuada en función de la edad, el peso y cualquier otro factor específico del sujeto que se va a tratar.

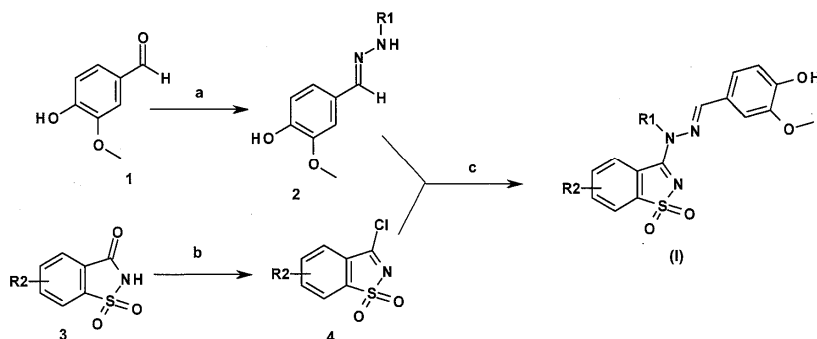
En una realización particular, los compuestos de fórmula I se usan juntos o por separado en combinación con otro tratamiento del cáncer, particularmente del mesotelioma maligno, tal como cirugía, quimioterapia (con, entre otros, cisplatino, carboplatino, alimta (pemetrexed), gemcitabina y doxorubicina) y radiación.

Esquemas de síntesis generales

Los compuestos de la invención pueden prepararse usando las transformaciones sintéticas ilustradas en los esquemas I-V. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en el presente documento, mediante procedimientos de la literatura o mediante procedimientos bien conocidos los expertos en la materia de la química orgánica.

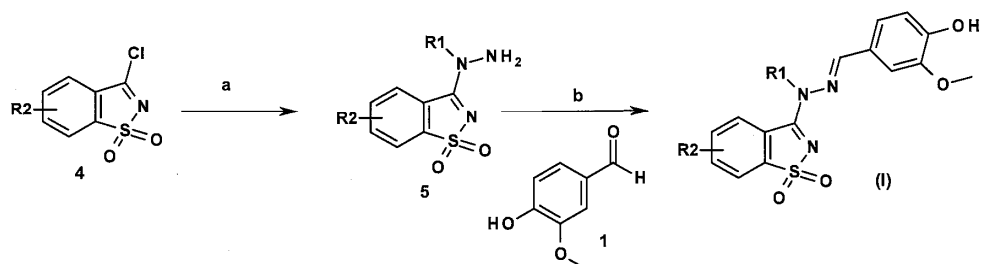
En el esquema I, etapa a, se hace reaccionar 3-metoxi-4-hidroxi-benzaldehído comercialmente disponible en solución en alcohol con hidrazinas y una base orgánica o mineral (tal como acetato de sodio, trietilamina, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio...) (por ejemplo, Kurian y col. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24 (17), 4176-4180; 2014 o Loghmani-Khouzani y col. *Journal of Chemical Research, Synopses*, (2), 80-81; 2001). En la etapa b, los análogos de sacarina (disponibles comercialmente o preparados siguiendo los esquemas III-V) se hacen reaccionar con cloruro de tionilo en presencia de dimetilformamida u otro agente clorante como pentacloruro de fósforo, oxiclورو de fósforo, cloruro de oxalilo (por ejemplo, Differding y col. *Helvetica Chimica Acta*, 72 (6), 1248-52; 1989, o Raw y col. *Tetrahedron Letters*, 52 (50), 6775-6778; 2011). En la etapa c, los 2-metoxi-4-hidrazonometil-fenoles obtenidos en la etapa a y los 1,1-dióxidos de 3-cloro-1,2-benzotiazol obtenidos en la etapa b pueden hacerse reaccionar juntos utilizando o no una base orgánica o mineral (por ejemplo, Haffner y col. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20 (23), 6989-6992; 2010 o Haffner y col. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20 (23), 6983-6988; 2010) para obtener 1,2-benzotiazol-3-ilhidrazonometil-2-metoxifenoles.

Esquema I



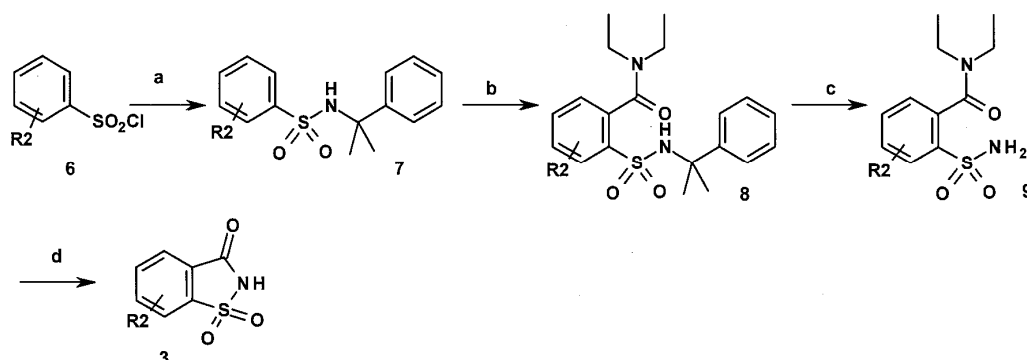
En el esquema 2, etapa a, la sustitución aromática de sacarinas (disponibles comercialmente o preparadas usando transformaciones descritas en los esquemas III-V) con hidrazinas puede realizarse en condiciones similares a las descritas en el esquema I, etapa c. En la etapa b, se hacen reaccionar las 1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il-hidrazinas obtenidas en la etapa a con 3-metoxi-4-hidroxi-benzaldehído disponible comercialmente en condiciones similares a las descritas en el esquema I, etapa a.

Esquema II



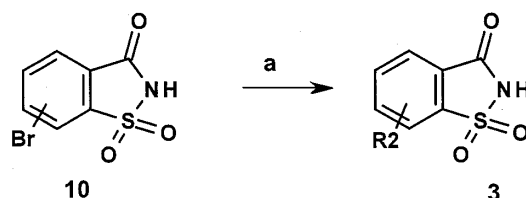
Los derivados de sacarina pueden prepararse mediante transformaciones descritas en los esquemas III-V. En el esquema III, etapa a, la cumilamina disponible comercialmente puede sulfonilarse con cloruro de fenilsulfonilo (disponible comercialmente o preparado siguiendo el esquema V) en presencia de una base orgánica o mineral. (tal como trietilamina, piridina, carbonato de potasio) (por ejemplo, Blanchet y col. *Journal of Organic Chemistry*, 72 (9), 3199-3206; 2007 o Schneider y col. *Organic Letters*, 13 (14), 3588-3591; 2011). En la etapa b, la litación *orto* de los derivados de sulfonamida obtenidos en la etapa a realizada con una base fuerte (como *s*-BuLi o *n*-BuLi), seguida de la acilación con cloruro de dietilcarbamoilo puede producir el intermedio 11 (por ejemplo, Blanchet y col. *Journal of Organic Chemistry*, 72 (9), 3199-3206; 2007). En la etapa c, la escisión del grupo protector cumilo puede lograrse en medios ácidos como el ácido trifluoroacético (por ejemplo, Blanchet y col. *Journal of Organic Chemistry*, 72 (9), 3199-3206; 2007 o Perez-Serrano y col. *Organic Letters*, 1 (8), 1183-1186; 1999). En la etapa d, la ciclación hacia la sacarina puede realizarse en ácido acético a alta temperatura (por ejemplo, Blanchet y col. *Journal of Organic Chemistry*, 72 (9), 3199-3206; 2007 o Ranjit y col. *Journal of Organic Chemistry*, 59 (23), 7161-7163; 1994).

Esquema III



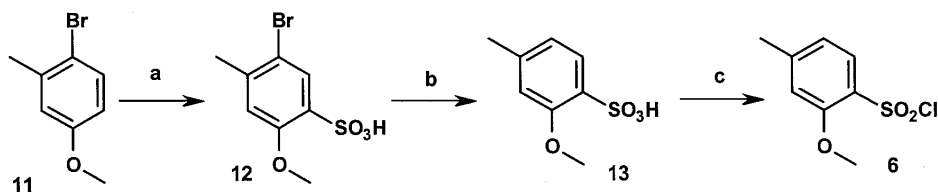
En el esquema IV, etapa a, el sustituyente R_2 puede introducirse mediante una reacción de Suzuki utilizando catalizadores de paladio bien descritos (por ejemplo, Gray y col. *Tetrahedron Letters*, 41(32), 6237-6240; 2000).

Esquema IV



En el esquema V, etapa a, puede realizarse la sulfonilación aromática de 2-bromo-5-metoxitolueno comercialmente usando ácido sulfúrico mediante un método conocido por los expertos en la materia (por ejemplo, Challenger y col., solicitud de patente internacional del PCT n.º 9920323; 29 de abril de 1999). En la etapa b, la eliminación del halógeno puede lograrse mediante hidrogenación a presión usando catalizadores clásicos (tales como paladio, níquel...) (por ejemplo, Challenger y col., solicitud de patente internacional del PCT n.º 9920323; 29 de abril de 1999 o Courtin y col. *Helvetica Chimica Acta*, 66 (1), 68-75; 1983). En la etapa c, el ácido sulfónico obtenido en la etapa b puede transformarse en el correspondiente análogo de cloruro de sulfonilo usando cloruro de tionilo (por ejemplo, Thea y col. *Journal of Organic Chemistry*, 50 (12), 2158-2165; 1985).

Esquema V



ABREVIATURAS

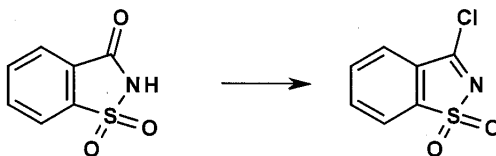
	Ac	acetilo
	AcOH	ácido acético
5	ACN	acetonitrilo
	Boc	t-butoxicarbonilo
	Boc ₂ O	dicarbonato de di-terc-butilo
	BSA	albúmina de suero bovino
	n-BuLi	n-butilitio
10	s-BuLi	sec-butilitio
	t-BuLi	terc-butilitio
	Bu ₄ NBr	bromuro de tetrabutilamonio
	CaCl ₂	cloruro de calcio
	CDCl ₃	cloroformo deuterado
15	Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
	cuant	cuantitativo
	d	doblete
	DCE	dicloroetano
	DCM	diclorometano
20	dd	doble doblete
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	eq	equivalente(s)
25	EtOAc	acetato de etilo
	Et ₂ O	éter
	EtOH	etanol
	g	gramo(s)
	h	hora(s)
30	HATU	hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HCl	ácido clorhídrico
	Hz	hercio(s)
	HOBt	hidroxibenzotriazol
	KF	fluoruro de potasio
35	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	LC/MS	cromatografía líquida/espectrometría de masas
	LDA	diisopropilamida de litio
	LiAlH ₄	hidruro de litio y aluminio
	LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
40	m	múltiplete
	MeOH	metanol
	Mg	miligramo(s)
	MgSO ₄	sulfato de magnesio
	min	minuto(s)
45	mmol	milimol(es)
	p.f.	punto de fusión
	MW	microondas
	N	normal
	NaCl	cloruro de sodio
50	NaH	hidruro de sodio
	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
	NaBH ₃ CN	cianoborohidruro de sodio
	Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
	NaOH	hidróxido de sodio
55	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	NH ₃	amoníaco
	NH ₄ Cl	cloruro de amonio
	NMM	N-metilmorfolina
	RMN	resonancia magnética nuclear
60	PBS	solución salina tamponada con fosfato
	Pd/C	paladio sobre carbono
	PdCl ₂ (dppf)	dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)
	Pd ₂ (dba) ₃	bis(dibencilidenacetona)paladio (0)
	Pd(OAc) ₂	acetato de paladio (II)
65	Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)
	Ph	fenilo

	ppm	partes por millón
	PrOH	propanol
	PSI	libras por pulgada cuadrada
	Q	cuadruplete
5	quint.	quintuplete
	s	singlete
	t	triplete
	Tamb	temperatura ambiente
	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
10	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TMEDA	N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina
15	General	

Los reactivos y disolventes obtenidos de proveedores comerciales se utilizan sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. Los datos analíticos se incluyen en los siguientes procedimientos. Los espectros de RMN ¹H se registraron en un espectrómetro Bruker Advance. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm (δ) y se calibraron usando la resonancia de disolvente no degradado como patrón interno. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de etapa caliente y no se hicieron correcciones.

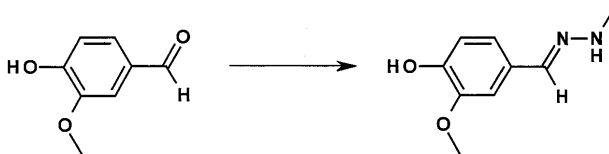
Ejemplo 1: 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol

Etapa A: 1,1-dióxido de 3-cloro-1,2-benzotiazol



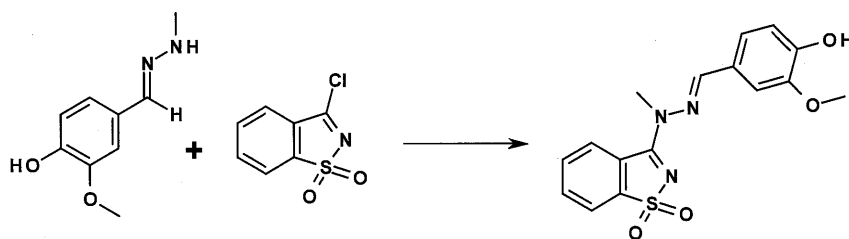
Una mezcla de sacarina (4,00 g; 21,84 mmol; 1 eq), cloruro de tionilo (2,38 ml; 32,75 mmol; 1,5 eq) y una cantidad catalítica de DMF (120 μl) en 1,4-dioxano (20 ml) se calentó durante 24 h bajo reflujo. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recrystalizó en tolueno, se filtró, se lavó con tolueno frío y se secó al vacío a 50 °C para producir un sólido blanco roto. El filtrado se concentró a presión reducida y se recrystalizó en tolueno, se filtró y se lavó con tolueno frío. Los sólidos combinados se lavaron con tolueno frío y se secaron al vacío a 50 °C para producir 1,1-dióxido de 3-cloro-1,2-benzotiazol (3,28 g; 74 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,19 (dd, J = 1 Hz, J = 7 Hz, 1H); 7,99 (m, 3H).

Etapa B: 2-metoxi-4-[(E)-(metilhidrazono)metil]fenol



A una solución de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (1,00 g; 6,57 mmol; 1 eq) en EtOH (25 ml) se le añadió metilhidrazina (525 μl; 9,86 mmol; 1,5 eq) y acetato de sodio (808,8 mg; 9,86 mmol; 1,50 eq). La solución se calentó a 80 °C con irradiación de MW durante 5 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El sólido se trituroó en agua, se filtró y se lavó con agua para producir, después de secar a 50 °C, 2-metoxi-4-[(E)-(metilhidrazono)metil]fenol (870,0 mg; 73 %) como un sólido beige. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,97 (s, 1H); 7,36 (s, 1H); 7,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 6,91 (d, J = 4,8 Hz, 1H, NH); 6,84 (dd, J = 1,8 Hz, J = 8,1 Hz, 1H); 6,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 3,76 (s, 3H); 2,75 (d, J = 4,8 Hz, 3H).

Etapa C: 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol



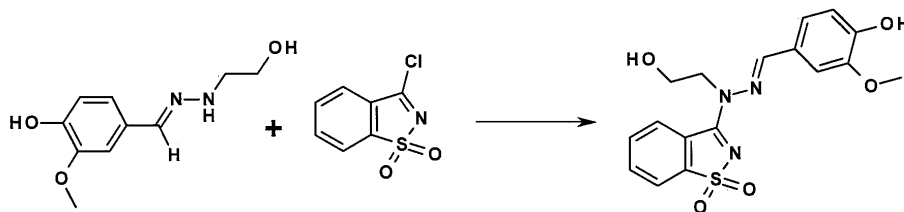
Se disolvió 1,1-dióxido de 3-cloro-1,2-benzotiazol (813,8 mg; 4,04 mmol; 1 eq) en THF seco (5 ml) y luego se añadió gota a gota a una solución de 2-metoxi-4-[(E)-(metilhidrazono)metil]fenol (800,0 mg; 4,44 mmol; 1,10 eq) en THF (12 ml). La mezcla resultante se agitó bajo reflujo durante 1h30 y luego se concentró al vacío. El sólido se trituró en ACN, se filtró, se lavó con ACN y se secó, para producir 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metil]-hidrazono]metil]-2-metoxifenol (810,0 mg; 58 %) como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,76 (s, 1H); 8,91 (d, J = 7,6 Hz, 1 H); 8,37 (s, 1H); 7,90 (m, 2H); 7,42 (s, 1H); 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 3,88 (s, 1H); 3,78 (s, 1H). P.f.: 218 °C.

Ejemplo 2: 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-hidroxietil)-hidrazono]metil]-2-metoxifenol

Etapa A: 4-[(E)-(2-hidroxietilhidrazono)metil]-2-metoxifenol

El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa B, partiendo de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (1,00 g; 6,57 mmol; 1 eq) y 2-hidroxietilhidrazina (446 µl; 6,57 mmol; 1 eq), proporcionando 4-[(E)-(2-hidroxietilhidrazono)metil]-2-metoxifenol (1,84 g, 89 %) como un sólido amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7,54 (s, 1H); 7,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 6,82 (dd, J = 1,8 Hz, J = 8,4 Hz, 1H); 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,54 (t, J = 6 Hz, 2H); 3,13 (m, 2H).

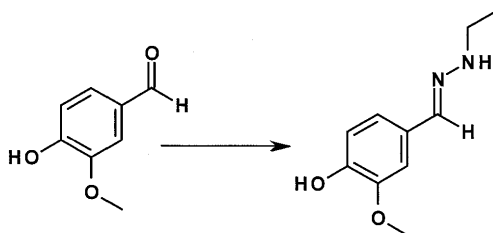
Etapa B: 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-hidroxietil)hidrazono]metil]-2-metoxifenol



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 4-[(E)-(2-hidroxietilhidrazono)metil]-2-metoxifenol (800,0 mg; 3,81 mmol; 1,1 eq) y 1,1-dióxido de 3-cloro-1,2-benzotiazol (ejemplo 1, etapa A, 697,5 mg; 3,46 mmol; 1 eq), proporcionando 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-hidroxietil)hidrazono]metil]-2-metoxifenol (1,08 g, 83 %) como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,79 (s, 1H); 8,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 8,57 (s, 1H); 8,07 (dd, J = 0,8 Hz, J = 6,4 Hz, 1H); 7,89 (m, 2H); 7,42 (d, J = 1,5 Hz, 1H); 7,31 (dd, J = 1,5 Hz, J = 8,2 Hz, 1H); 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 5,14 (s ancho, 1H, OH); 4,42 (t, J = 6 Hz, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,78 (t, J = 6 Hz, 2H). P.f.: 264 °C.

Ejemplo 3: 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-etil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol

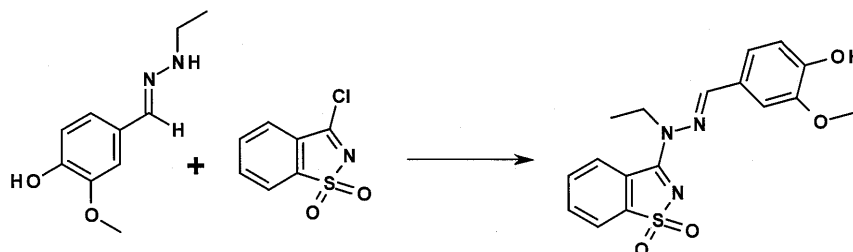
Etapa A: 4-[(E)-(etilhidrazono)metil]-2-metoxifenol



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa B, partiendo de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (150,0 mg; 0,99 mmol; 1 eq) y clorhidrato de etilhidrazina (104,7 mg; 1,08 mmol; 1,1 eq) proporcionando 4-[(E)-(etilhidrazono)metil]-2-metoxifenol (218,6 mg, 93 %) como un sólido naranja. RMN ¹H

(DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,50 (s, 1H); 7,31 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 7,20 (dd, J = 1,8 Hz, J = 8,1 Hz, 1H); 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,26 (d, J = 7,2 Hz, 2H); 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

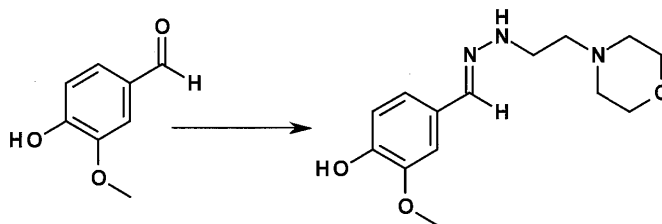
Etapa B: 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-etil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 4-[(E)-(etil-hidrazono)metil]-2-metoxifenol (215,0 mg; 1,11 mmol; 1,1 eq) y 1,1-dióxido de 3-cloro-1,2-benzotiazol (ejemplo 1, etapa A, 202,9 mg; 1,01 mmol; 1 eq) proporcionando 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-etil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol (138,5 mg, 38 %) como un polvo de color amarillo pálido. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 9,80 (s, 1H); 8,86 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 8,44 (s, 1H); 8,07 (dd, J = 0,8 Hz, J = 7 Hz, 1H); 7,89 (m, 2H); 7,45 (d, J = 2 Hz, 1H); 7,35 (dd, J = 2 Hz, J = 8,5 Hz, 1H); 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 4,38 (d, J = 7 Hz, 2H); 3,88 (s, 3H); 1,29 (t, J = 7 Hz, 3H). P.f.: 200-202 °C.

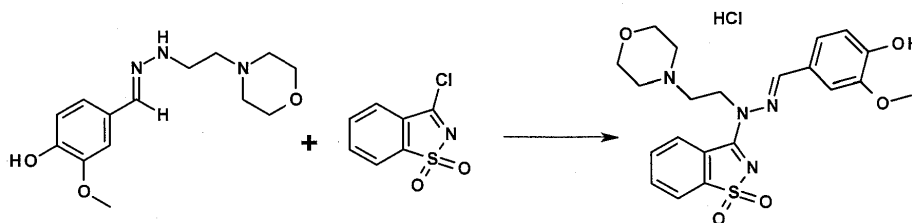
Ejemplo 4: clorhidrato de 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-morfolinoetil)hidrazono]metil]-2-metoxifenol

Etapa A: 2-metoxi-4-[(E)-(2-morfolinoetilhidrazono)metil]fenol



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa B, partiendo de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (150,0 mg; 0,99 mmol; 1 eq) y 4-(2-hidrazinilet) morfolina (157,5 mg; 1,08 mmol; 1,1 eq) proporcionando 2-metoxi-4-[(E)-(2-morfolinoetilhidrazono)metil]fenol (84,1 mg, 30 %) como un sólido naranja, utilizado sin purificación adicional en la siguiente etapa. RMN ^1H (CDCl $_3$, 300 MHz): δ 7,58 (s, 1H); 7,25 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 6,90 (dd, J = 1,8 Hz, J = 8,1 Hz, 1H); 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,72 (m, 4H); 3,31 (t, J = 6,3 Hz, 2 H); 2,63 (m, 2H); 2,48 (m, 4H).

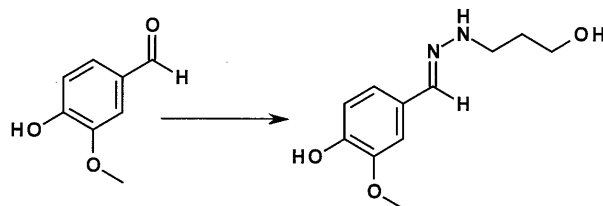
Etapa B: clorhidrato de 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-morfolinoetil)hidrazono]metil]-2-metoxifenol



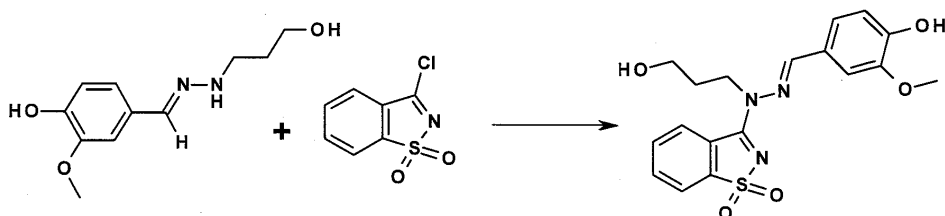
El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 2-metoxi-4-[(E)-(2-morfolinoetilhidrazono)metil]fenol (84,0 mg; 0,30 mmol; 1,1 eq) y 1,1-dióxido de 3-cloro-1,2-benzotiazol (ejemplo 1, etapa A, 55,1 mg; 0,27 mmol; 1 eq) proporcionando clorhidrato de 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-morfolinoetil)hidrazono]metil]-2-metoxifenol (44,9 mg; 33 %) como un polvo amarillo. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,45 (m ancho, 1H); 9,85 (s, 1H); 8,87 (d, J = 8 Hz, 1H); 8,60 (s, 1H); 8,10 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 7,95 (m, 2H); 7,47 (s, 1H); 7,38 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 4,78 (m, 2H); 3,92 (m, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,62 (m, 4H); 3,55 (m, 2H); 3,27 (m, 2H). P.f.: 222-248 °C.

Ejemplo 5: 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(3-hidroxipropil)hidrazono]-metil]-2-metoxifenol

Etapa A: 4-[(E)-(3-hidroxipropilhidrazono)metil]-2-metoxifenol



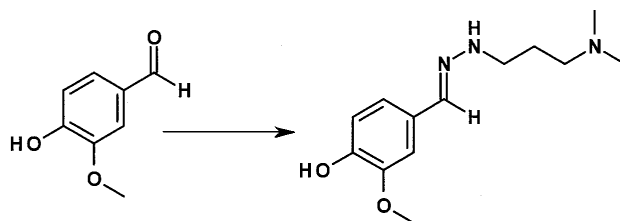
- 5 El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa B, partiendo de 4-hidrox-3-metoxibenzaldehído (200,0 mg; 1,31 mmol; 1 eq) y 3-hidrazinilpropan-1-ol (130,3 mg; 1,45 mmol; 1,1 eq) proporcionando 4-[(E)-(3-hidroxipropilhidrazono)metil]-2-metoxifenol (815,8 mg, cuant.) como un polvo amarillo, utilizado directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 Etapa B: 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(3-hidroxipropil)hidrazono]metil]-2-metoxifenol



- 15 El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 4-[(E)-(3-hidroxipropilhidrazono)metil]-2-metoxifenol (290,0 mg; 1,29 mmol; 1,1 eq) y 1,1-dióxido de 3-cloro-1,2-benzotiazol (ejemplo 1, etapa A, 237,0 mg; 1,18 mmol; 1 eq) proporcionando 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(3-hidroxipropil)hidrazono]metil]-2-metoxifenol (164,1 mg; 36 %) como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,77 (s, 1H); 8,84 (dd, J = 1,6 Hz, J = 8,8 Hz; 1H); 8,44 (s, 1H); 8,06 (m, 1H); 7,90 (m, 2H); 7,42 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,30 (dd, J = 2,4 Hz, J = 10,8 Hz, 1H); 6,93 (d, J = 10,8 Hz, 1H); 4,72 (t, J = 5,2 Hz, 1H); 4,36 (dt, J = 5,2 Hz, J = 10,8 Hz, 2H); 3,89 (s, 3H); 3,56 (t, J = 8,4 Hz, 2H); 1,85 (m, 2H). P.f.: 231-233 °C.
- 20

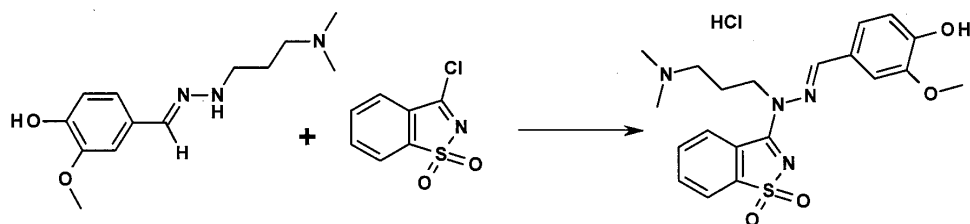
Ejemplo 6: clorhidrato de 4-[(E)-[3-(dimetilamino)propil-(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]-2-metoxifenol

- 25 Etapa A: 4-[(E)-[3-(dimetilamino)propilhidrazono]metil]-2-metoxifenol



- 30 El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa B, partiendo de 4-hidrox-3-metoxibenzaldehído (200,0 mg; 1,31 mmol; 1 eq) y diclorhidrato de [3-(dimetilamino)propil]hidrazina (374,9 mg; 1,97 mmol; 1,5 eq) proporcionando 4-[(E)-[3-(dimetilamino)propilhidrazono]metil]-2-metoxifenol (585,0 mg; cuant.) como un aceite amarillo, utilizado sin purificación adicional en la siguiente etapa. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7,54 (s, 1H); 7,07 (d, J = 3,3 Hz, 1H); 6,84 (dd, J = 3,3 Hz, J = 8,1 Hz, 1H); 6,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,12 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 2,92 (m, 2H); 2,62 (s, 6H); 1,87 (m, 2H).
- 35

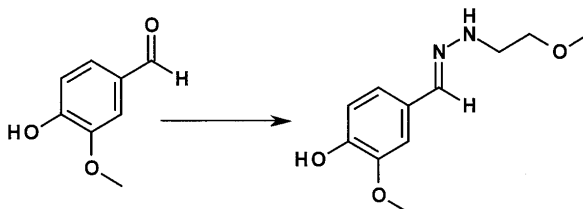
Etapa B: clorhidrato de 4-[(E)-[3-(dimetilamino)propil-(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]-2-metoxifenol



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 4-[(E)-[3-(dimetilamino)propilhidrazono]metil]-2-metoxifenol (330,0 mg; 1,31 mmol; 2 eq) y 1,1-dióxido de 3-cloro-1,2-benzotiazol (ejemplo 1, etapa A, 132,4 mg; 0,66 mmol; 1 eq) proporcionando clorhidrato de 4-[(E)-[3-(dimetilamino)propil-(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]-2-metoxifenol (205,0 mg; 69 %) como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10,18 (m ancho, 1H); 9,85 (s, 1H); 8,86 (dd, J = 0,8 Hz, J = 7,2 Hz, 1H); 8,52 (s, 1H); 8,09 (dd, J = 0,8 Hz, J = 7,2 Hz, 1H); 7,92 (m, 2H); 7,47 (d, J = 2 Hz, 1H); 7,37 (dd, J = 2 Hz, J = 8,4 Hz, 1H); 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 4,43 (m, 2H); 3,89 (s, 3H); 3,24 (m, 2H); 2,78 (s, 6H); 2,14 (m, 2H). P.f.: 252-258 °C.

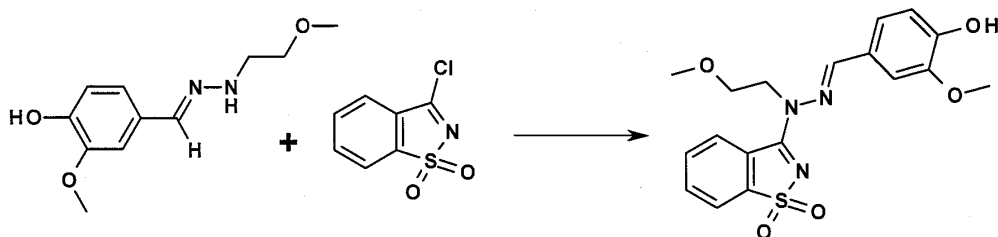
Ejemplo 7: 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-metoxietil)hidrazono]metil]-2-metoxifenol

Etapa A: 2-metoxi-4-[(E)-(2-metoxietilhidrazono)metil]fenol



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa B, partiendo de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (150,0 mg; 0,99 mmol; 1 eq) e clorhidrato de 2-metoxietilhidrazina (124,8 mg; 0,99 mmol; 1 eq) proporcionando 2-metoxi-4-[(E)-(2-metoxietilhidrazono)metil]fenol (255,0 mg; cuant.) como un sólido naranja utilizado sin purificación adicional en la siguiente etapa. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H); 7,16 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 6,94 (dd, J = 1,8 Hz, J = 8,1 Hz, 1H); 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,52 (t, J = 5,4 Hz, 2H); 3,30 (m, 2H); 3,29 (s, 3H).

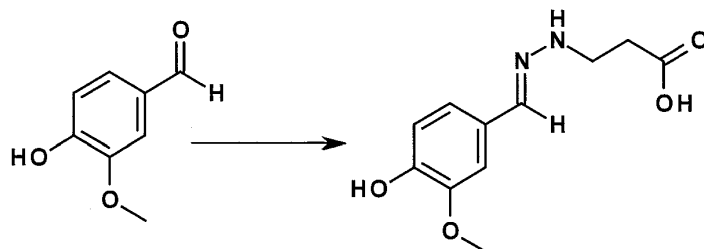
Etapa B: 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-metoxietil)hidrazono]metil]-2-metoxifenol



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 2-metoxi-4-[(E)-(2-metoxietilhidrazono)metil]fenol (221,0 mg; 0,99 mmol; 1,1 eq) y 1,1-dióxido de 3-cloro-1,2-benzotiazol (ejemplo 1, etapa A, 180,6 mg; 0,90 mmol; 1 eq) proporcionando 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-metoxietil)hidrazono]metil]-2-metoxifenol (188,6 mg; 52 %) como un polvo naranja. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,78 (s, 1H); 8,84 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 8,50 (s, 1H); 8,08 (dd, J = 2 Hz, J = 9,2 Hz, 1H); 7,90 (m, 2H); 7,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,30 (dd, J = 2 Hz, J = 10,8 Hz, 1H); 6,94 (d, J = 10,8 Hz, 1H); 4,55 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 3,89 (s, 3H); 3,72 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 3,30 (s, 3H). P.f.: 233 °C.

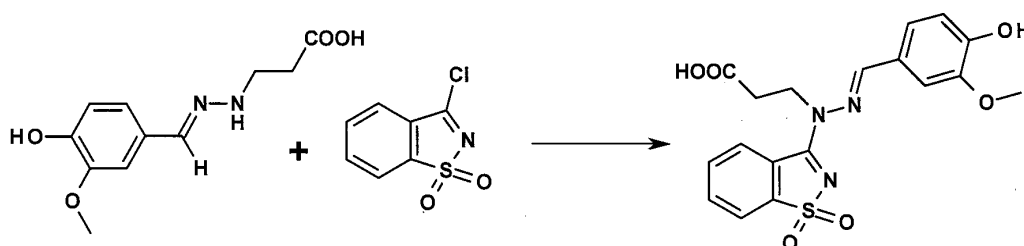
Ejemplo 8: ácido 3-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-[(E)-(4-hidroxi-3-metoxifenil)metilenamino]amino]propanoico

Etapa A: ácido 3-[(2E)-2-[(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)metilen]hidrazino]propanoico



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa B, partiendo de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (200,0 mg; 1,31 mmol; 1 eq) y ácido 3-hidrazinopropanoico (164,2 mg; 1,58 mmol; 1,2 eq) proporcionando ácido 3-[(2E)-2-[(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)metilen]hidrazino]propanoico (542,0 mg; cuant.) como un aceite marrón utilizado sin purificación adicional en la siguiente etapa.

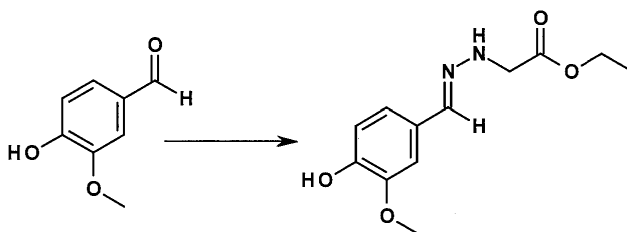
Etapa B: ácido 3-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-[(E)-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)metilenamino]amino]propanoico



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de ácido 3-[(2E)-2-[(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)metilen]hidrazino]propanoico (100,0 mg; 0,42 mmol; 1,1 eq) y 1,1-dióxido de 3-cloro-1,2-benzotiazol (ejemplo 1, etapa A, 77,0 mg; 0,38 mmol; 1 eq). La mezcla cruda se purificó por cromatografía (columna: C18, 21,2 x 150 mm 5 µm Phenomenex, fase móvil: H₂O, ácido fórmico al 0,1 %/ACN, ácido fórmico al 0,1 %, caudal 25 ml/min, gradiente: 10-40- 55-100 ACN) para obtener ácido 3-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-[(E)-(4-hidroxi-3-metoxifenil)metilenamino]amino]propanoico (22,4 mg; 14 %) como un polvo beige. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,5 (s ancho, 1H); 9,77 (s, 1H); 8,84 (dd, J = 0,8 Hz, J = 6,8 Hz, 1H); 8,49 (s, 1H); 8,08 (m, 1H); 7,90 (m, 2H); 7,43 (d, J = 2 Hz, 1H); 7,33 (dd, J = 2 Hz, J = 8,4 Hz, 1H); 6,94 (d, J = 8 Hz, 1H); 4,52 (t, J = 8 Hz, 2H); 3,88 (s, 3H); 2,72 (t, J = 8 Hz, 2H).

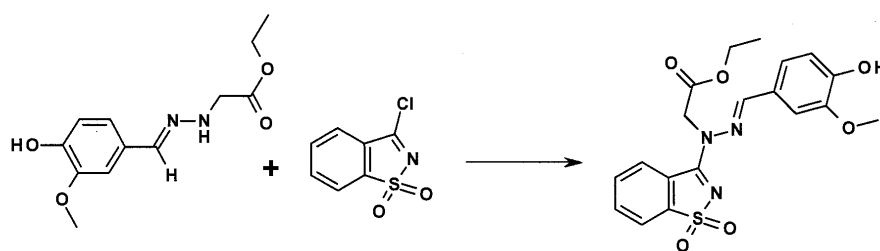
Ejemplo 9: 2-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-[(E)-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)metilenamino]amino]-N-(2-hidroxietil)acetamida

Etapa A: acetato de 2-[(2E)-2-[(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)metilen]hidrazino]etilo



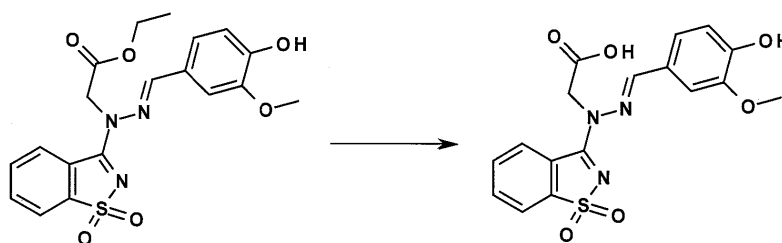
El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa B, partiendo de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (500,0 mg; 3,29 mmol; 1 eq) y clorhidrato de etilhidrazinoacetato (508,0 mg; 3,29 mmol; 1 eq) proporcionando acetato de 2-[(2E)-2-[(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)metilen]hidrazino]etilo (1,01 g; cuant.) utilizado sin purificación adicional en la siguiente etapa. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7,68 (s, 1H); 7,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 6,88 (dd, J = 1,8 Hz, J = 8,1 Hz, 1H); 6,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 4,10 (q, J = 6 Hz, 2H); 3,94 (s, 2H); 3,76 (s, 3H); 1,20 (t, J = 6 Hz, 3H).

Etapa B: 2-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-[(E)-(4-hidroxi-3-metoxifenil)metilenamino]amino]acetato de etilo



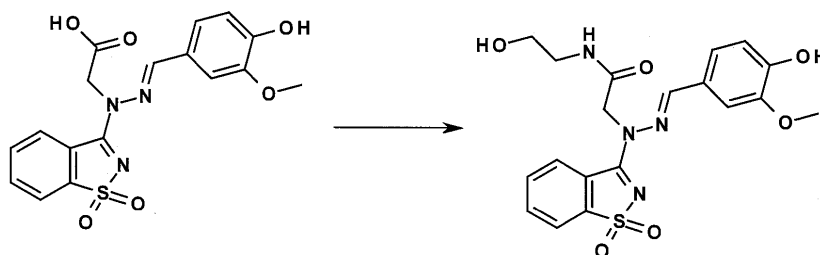
El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de acetato de 2-[(2E)-2-[(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)metylen]hidrazino]etilo (829,0 mg; 3,29 mmol; 1,1 eq) y 1,1-dióxido de 3-cloro-1,2-benzotiazol (ejemplo 1, etapa A, 602,4 mg; 2,99 mmol; 1 eq) proporcionando acetato de 2-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-[(E)-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)metylenamino]amino]etilo (930,0 mg; 74 %) como un polvo amarillo pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,82 (s, 1H); 8,90 (dd, J = 1,2 Hz, J = 9,2 Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,10 (m, 1H); 7,94 (m, 2H); 7,40 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 7,30 (dd, J = 2,1 Hz, J = 8,4 Hz, 1H); 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 5,21 (s, 2H); 4,22 (q, J = 6,9 Hz, 2H); 3,89 (s, 3H); 1,24 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Etapa C: ácido 2-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-[(E)-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)metylenamino]amino]acético



A una solución de acetato de 2-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-[(E)-(4-hidroxi-3-metoxifenil)metylenamino]amino]etilo (500,0 mg; 1,2 mmol; 1 eq) en THF (15 ml) y agua (10 ml) se añadió LiOH monohidrato (150,8 mg; 3,59 mmol; 3,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró al vacío. Se añadió agua seguida de HCl 1N hasta pH 2. El sólido se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado, se lavó con agua y se secó para obtener ácido 2-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-[(E)-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)metylenamino]amino]acético (402,3 mg; 72 %) como un polvo amarillo pálido, utilizado directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

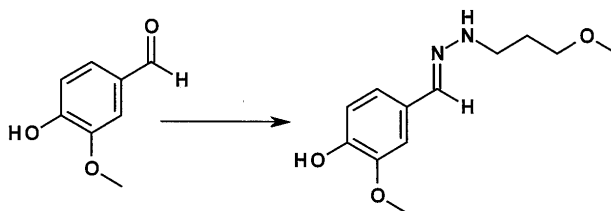
Etapa D: 2-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-[(E)-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)metylenamino]amino]-N-(2-hidroxietil)acetamida



En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se disolvió ácido 2-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-[(E)-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)metylenamino]amino]acético (100,0 mg; 0,26 mmol; 1 eq) en DMF (1,2 ml). Luego se añadió NMM (37 µl; 0,33 mmol; 1,3 eq) seguido de la adición de HATU (126,9 mg; 0,33 mmol; 1,3 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. Se añadió 2-aminoetanol (20 µl; 0,33 mmol; 1,30 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se añadió EtOH. La mezcla se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía (columna: SUNFIRE C18, 30 x 100 mm 5 µm (WATERS), caudal: 42 ml/min, fase móvil: H₂O/ACN, gradiente: 10-30-45-90 ACN) para obtener 2-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-[(E)-(4-hidroxi-3-metoxifenil)metylenamino]amino]-N-(2-hidroxietil)acetamida (38,8 mg; 35 %) como un polvo beige. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,77 (s ancho, 1H); 8,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 8,38 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 8,16 (s, 1H); 8,08 (m, 1H); 7,92 (m, 2H); 7,37 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 7,27 (dd, J = 2 Hz, J = 8 Hz, 1H); 6,92 (d, J = 8 Hz, 1H); 5,05 (s, 2H); 4,76 (m, 1H); 3,89 (s, 3H); 3,45 (m, 2H); 3,20 (q, J = 5,6 Hz, 2H). P.f.: 234 °C.

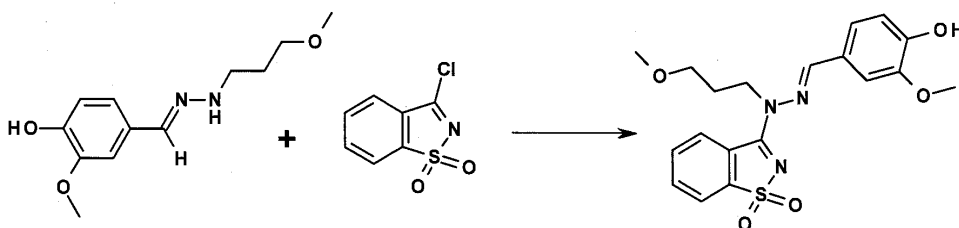
Ejemplo 10: 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(3-metoxipropil)hidrazono]-etil]-2-metoxifenol

Etapa A: 2-metoxi-4-[(E)-(3-metoxipropilhidrazono)metil]fenol



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa B, partiendo de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (200,0 mg; 1,31 mmol; 1 eq) y clorhidrato de (3-metoxipropil)hidrazina (184,8 mg; 1,31 mmol; 1 eq) proporcionando 2-metoxi-4-[(E)-(3-metoxipropilhidrazono)metil]fenol (379,1 mg; 87 %) como un sólido naranja, utilizado sin purificación en la siguiente etapa. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,77 (s, 1H); 8,53 (s, 1H); 7,31 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 7,20 (dd, J = 2,1 Hz, J = 8,1 Hz, 1H); 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 3,86 (m, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,25 (s, 3H); 3,24 (m, 2H); 1,95 (m, 2H).

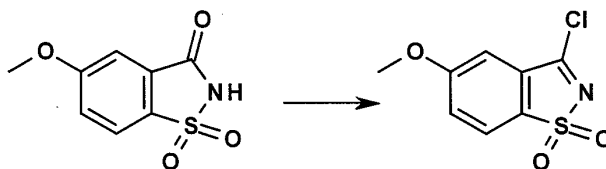
Etapa B: 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(3-metoxipropil)hidrazono]metil]-2-metoxifenol



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 2-metoxi-4-[(E)-(3-metoxipropilhidrazono)metil]fenol (370,0 mg; 1,55 mmol; 1,1 eq) y 1,1-dióxido de 3-cloro-1,2-benzotiazol (ejemplo 1, etapa A, 284,6 mg; 1,41 mmol; 1 eq) proporcionando 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(3-metoxipropil)hidrazono]metil]-2-metoxifenol (132,8 mg; 22 %) como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,78 (s ancho, 1H); 8,85 (d, J = 6,8 Hz, 1H); 8,41 (s, 1H); 8,07 (m, 1H); 7,90 (m, 2H); 7,43 (d, J = 2 Hz, 1H); 7,32 (dd, J = 2 Hz, J = 8,4 Hz, 1H); 6,95 (d, J = 8 Hz, 1H); 4,40 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 3,89 (s, 3H); 3,45 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 3,26 (s, 3H); 1,95 (quint., J = 7,6 Hz, 2H). P.f.: 210 °C.

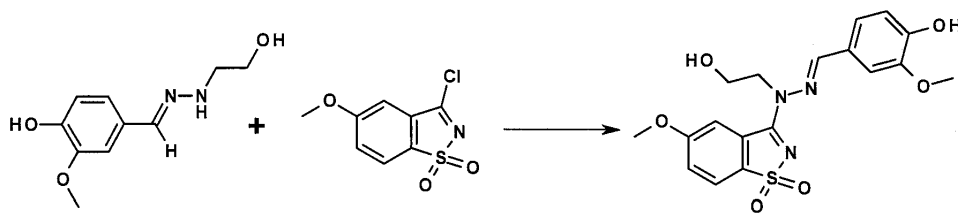
Ejemplo 11: 4-[(E)-[2-hidroxietil-(5-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]-2-metoxifenol

Etapa A: 1,1-dióxido de 3-cloro-5-metoxi-1,2-benzotiazol



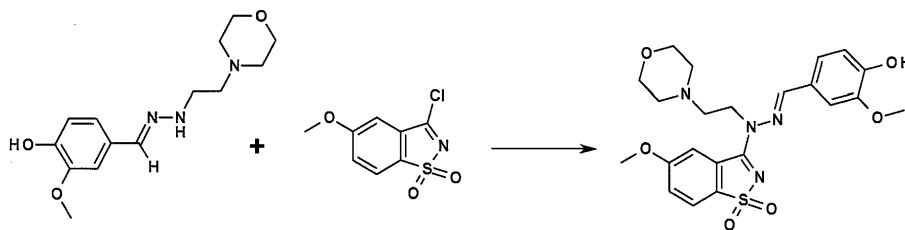
El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa A, partiendo de 5-metoxi-2,3-dihidro-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-1,1,3-triona (1,00 g; 4,69 mmol; 1 eq) para obtener 1,1-dióxido de 3-cloro-5-metoxi-1,2-benzotiazol (1,03 g; 95 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,46 (m, 2H); 3,94 (s, 3H).

Etapa B: 4-[(E)-[2-hidroxietil-(5-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]-2-metoxifenol



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 1,1-dióxido de 3-cloro-5-metoxi-1,2-benzotiazol (404,0 mg; 1,74 mmol; 1 eq) y 4-[(E)-(2-hidroxi-etil-hidrazono)metil]-2-metoxifenol (ejemplo 2, etapa A, 550,0 mg; 2,62 mmol; 1,5 eq) proporcionando 4-[(E)-[2-hidroxi-etil-(5-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]-2-metoxifenol (305,3 mg; 42 %) como un polvo de color amarillo pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,80 (s ancho, 1H); 8,54 (s, 1H); 8,39 (d, J = 2 Hz, 1H); 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,40 (m, 2H); 7,29 (dd, J = 2 Hz, J = 8,4 Hz, 1H); 6,94 (d, J = 8 Hz, 1H); 5,12 (m, 1H); 4,39 (t, J = 6 Hz, 2H); 3,92 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,78 (m, 2H). P.f.: 230-236 °C.

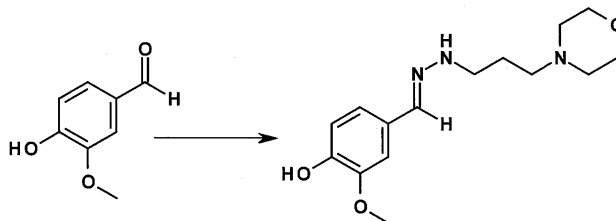
Ejemplo 12: 2-metoxi-4-[(E)-[(5-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-morfolinoetil)hidrazono]metil]fenol



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 1,1-dióxido de 3-cloro-5-metoxi-1,2-benzotiazol (ejemplo 11, etapa A, 405,8 mg; 1,75 mmol; 1 eq) y 2-metoxi-4-[(E)-(2-morfolinoetil-hidrazono)metil]fenol (ejemplo 4, etapa A, 734,0 mg; 2,63 mmol; 1,5 eq) proporcionando 2-metoxi-4-[(E)-[(5-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-morfolinoetil)hidrazono]metil]fenol (258,7 mg; 31 %) como un polvo beige. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,81 (s ancho, 1H); 8,46 (s, 1H); 8,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,43 (d, J = 2 Hz, 1H); 7,40 (dd, J = 2,4 Hz, J = 8,4 Hz, 1H); 7,30 (dd, J = 2 Hz, J = 8,4 Hz, 1H); 6,92 (d, J = 8 Hz, 1H); 4,46 (t, J = 6,4 Hz, 2H); 3,92 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 3,54 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 2,66 (t, J = 6,8 Hz, 2H); 2,49 (m, 4H). P.f.: 210-216 °C.

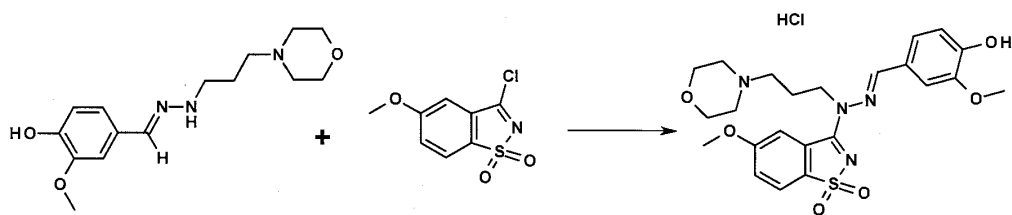
Ejemplo 13: clorhidrato de 2-metoxi-4-[(E)-[(5-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(3-morfolinopropil)hidrazono]metil]fenol

Etapa A: 2-metoxi-4-[(E)-(3-morfolinopropilhidrazono)metil]fenol



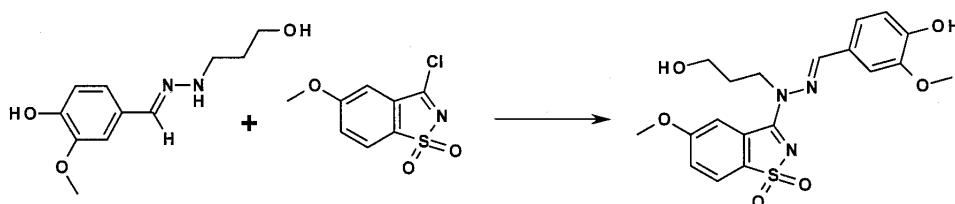
El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa B, partiendo de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (400,0 mg; 2,63 mmol; 1 eq) y diclorhidrato de 4-(2-hidrazinilpropil)morfolina (671,4 mg; 2,89 mmol; 1,1 eq) proporcionando 2-metoxi-4-[(E)-(3-morfolinopropilhidrazono)metil]fenol (926,0 mg; cuant.) como un sólido naranja utilizado directamente sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa B: clorhidrato de 2-metoxi-4-[(E)-[(5-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(3-morfolinopropil)hidrazono]metil]fenol



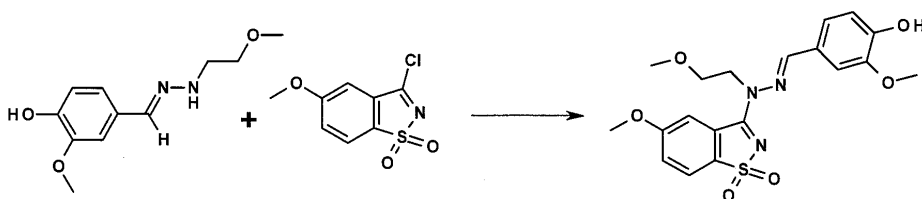
El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 1,1-dióxido de 3-cloro-5-metoxi-1,2-benzotiazol (ejemplo 11, etapa A, 405,4 mg; 1,75 mmol; 1 eq) y 2-metoxi-4-[(E)-[3-morfolinopropilhidrazono]metil]fenol (770,0 mg; 2,62 mmol; 1,5 eq) proporcionando clorhidrato de 2-metoxi-4-[(E)-[5-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(3-morfolinopropil)hidrazono]metil]fenol (316,7 mg; 34 %) como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10,56 (s ancho, 1H); 9,84 (s, 1H); 8,49 (s, 1H); 8,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,47 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 7,42 (dd, J = 2,4 Hz, J = 8,4 Hz, 1H); 7,34 (dd, J = 2 Hz, J = 8 Hz, 1H); 6,95 (d, J = 8 Hz, 1H); 4,41 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 3,95 (m, 2H); 3,92 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 3,73 (m, 2H); 3,43 (m, 2H); 3,28 (m, 2H); 3,09 (m, 2H); 2,18 (m, 2H). P.f.: 227-253 °C.

Ejemplo 14: 4-[(E)-[3-hidroxipropil-(5-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]-2-metoxifenol



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 1,1-dióxido de 3-cloro-5-metoxi-1,2-benzotiazol (ejemplo 11, etapa A, 405,6 mg; 1,75 mmol; 1 eq) y 4-[(E)-[3-hidroxipropilhidrazono]metil]-2-metoxifenol (ejemplo 5, etapa A, 589,0 mg; 2,63 mmol; 1,5 eq) proporcionando 4-[(E)-[3-hidroxipropil-(5-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]-2-metoxifenol (202,4 mg; 27 %) como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,78 (s, 1H); 8,42 (s, 1H); 8,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,44 (d, J = 2 Hz, 1H); 7,40 (dd, J = 2,4 Hz, J = 8,8 Hz, 1H); 7,30 (dd, J = 1,6 Hz, J = 8 Hz, 1H); 6,92 (d, J = 8 Hz, 1H); 4,71 (t, J = 4,8 Hz, 1H); 4,36 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 3,92 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 3,55 (q, J = 6 Hz, 2H); 1,87 (m, 2H). P.f.: 195-197 °C.

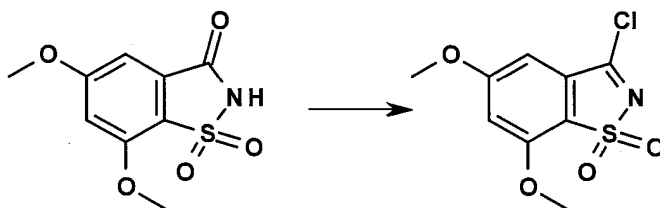
Ejemplo 15: 2-metoxi-4-[(E)-[(5-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-metoxietil)hidrazono]metil]fenol



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 1,1-dióxido de 3-cloro-5-metoxi-1,2-benzotiazol (ejemplo 11, etapa A, 200,0 mg; 0,86 mmol; 1 eq) y 2-metoxi-4-[(E)-[2-metoxietilhidrazono]metil]fenol (ejemplo 7, etapa A, 283,9 mg; 0,95 mmol; 1,1 eq) proporcionando 2-metoxi-4-[(E)-[(5-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-metoxietil)hidrazono]metil]fenol (236,9 mg; 64 %) como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,78 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 8,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,99 (d, J = 10 Hz, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,40 (dd, J = 2,4 Hz, J = 8,8 Hz, 1H); 7,29 (dd, J = 1,6 Hz, J = 8 Hz, 1H); 6,92 (d, J = 8 Hz, 1H); 4,52 (t, J = 5,6 Hz, 2H); 3,92 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 3,72 (t, J = 5,6 Hz, 2H); 3,24 (s, 3H). P.f.: 212 °C.

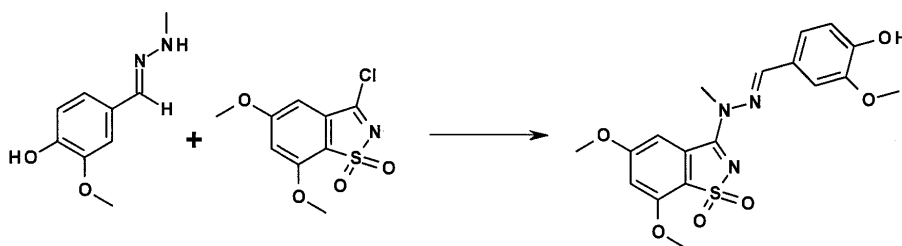
Ejemplo 16: 4-[(E)-[(5,7-dimetoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metilhidrazono]metil]-2-metoxifenol

Etapas A: 1,1-dióxido de 3-cloro-5,7-dimetoxi-1,2-benzotiazol



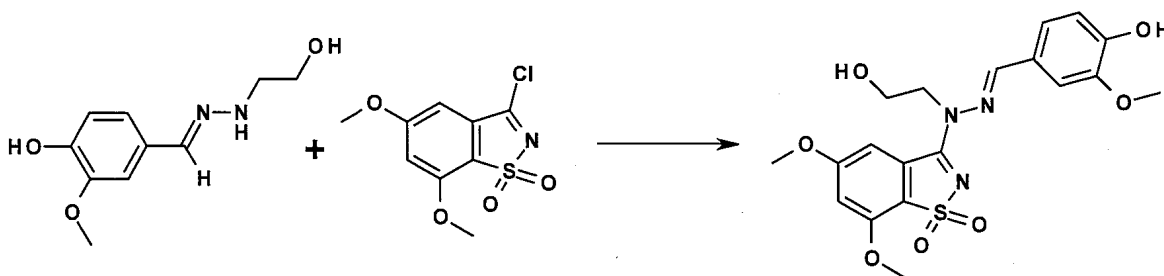
El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa A, partiendo de 5,7-dimetoxi-2,3-dihidro-1λ6, 2-benzotiazol-1,1,3-triona (1,00 g; 4,11 mmol; 1 eq) para obtener 1,1-dióxido de 3-cloro-5,7-dimetoxi-1,2-benzotiazol (1,08 g; cuant.) como un sólido beige utilizado sin purificación adicional en la siguiente etapa. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7,07 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 7,02 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 3,99 (s, 3 H); 3,94 (s, 3H).

Etapa B: 4-[(E)-[(5,7-dimetoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol



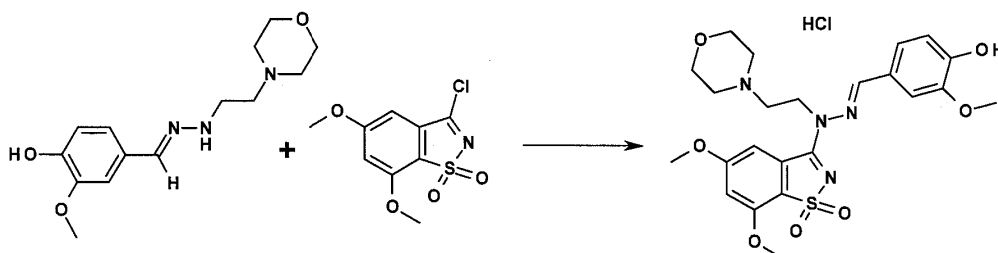
El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 1,1-dióxido de 3-cloro-5,7-dimetoxi-1,2-benzotiazol (172,1 mg; 0,66 mmol; 1 eq) y 2-metoxi-4-[(E)-[(5,7-dimetoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol (235,0 mg; 82 %) como un sólido beige. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,80 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,02 (d, J = 2 Hz, 1H); 7,40 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 7,28 (dd, J = 1,6 Hz, J = 8 Hz, 1H); 6,99 (d, J = 2 Hz, 1H); 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 3,99 (s, 3H); 3,94 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 3,72 (s, 3H). P.f. > 260 °C.

Ejemplo 17: 4-[(E)-[(5,7-dimetoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-hidroxietil)hidrazono]metil]-2-metoxifenol



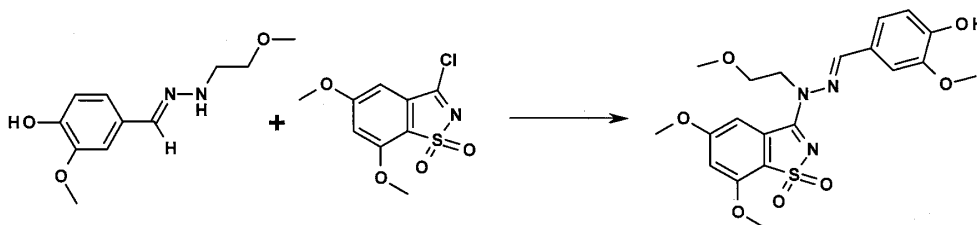
El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 1,1-dióxido de 3-cloro-5,7-dimetoxi-1,2-benzotiazol (ejemplo 16, etapa A, 171,9 mg; 0,66 mmol; 1 eq) y 4-[(E)-(2-hidroxietilhidrazono)metil]-2-metoxifenol (ejemplo 2, etapa A, 276,3 mg; 1,31 mmol; 2 eq) proporcionando 4-[(E)-[(5,7-dimetoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-hidroxietil)hidrazono]metil]-2-metoxifenol (66,0 mg; 23 %) como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,82 (s, ancho, 1H); 8,55 (s, 1H); 7,96 (d, J = 2 Hz, 1H); 7,40 (d, J = 2 Hz, 1H); 7,28 (dd, J = 2 Hz, J = 8,4 Hz, 1H); 7,00 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 6,94 (d, J = 8 Hz, 1H); 5,18 (t, J = 5,2 Hz, 1H); 4,36 (t, J = 5,6 Hz, 2H); 3,99 (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 3,75 (m, 2H). P.f. > 260 °C.

Ejemplo 18: clorhidrato de 4-[(E)-[(5,7-dimetoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-morfolinoetil)hidrazono]metil]-2-metoxifenol



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 1,1-dióxido de 3-cloro-5,7-dimetoxi-1,2-benzotiazol (ejemplo 16, etapa A, 229,3 mg; 0,88 mmol; 1 eq) y 2-metoxi-4-[(E)-(2-morfolinoetilhidrazono)metil]fenol (ejemplo 4, etapa A, 367,2 mg; 1,31 mmol; 1,5 eq) proporcionando clorhidrato de 4-[(E)-[(5,7-dimetoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-morfolinoetil)hidrazono]metil]-2-metoxifenol (139,0 mg; 29 %) como un polvo blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 11,70 (s ancho, 1H); 9,86 (s, 1H); 8,78 (s, 1H); 7,98 (d, J = 2 Hz, 1H); 7,50 (s, 1H); 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,04 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 4,74 (m, 2H); 4,01 (s, 3H); 3,99 (m, 2H); 3,95 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 3,80 (m, 2H); 3,57 (m, 2H); 3,48 (m, 2H); 3,26 (m, 2H). P.f.: 262 °C.

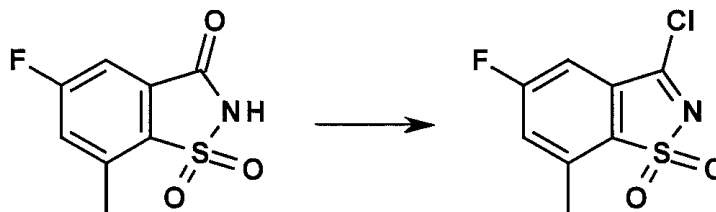
Ejemplo 19: 4-[(E)-[(5,7-dimetoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-metoxietil)hidrazono]metil]-2-metoxifenol



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 1,1-dióxido de 3-cloro-5,7-dimetoxi-1,2-benzotiazol (ejemplo 16, etapa A, 100,0 mg; 0,38 mmol; 1 eq) y 2-metoxi-4-[(E)-(2-metoxietilhidrazono)metil]fenol (ejemplo 7, etapa A, 125,7 mg; 0,42 mmol; 1,1 eq) proporcionando 4-[(E)-[(5,7-dimetoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-metoxietil)hidrazono]metil]-2-metoxifenol (59,9 mg; 34 %) como un polvo naranja. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,76 (s, 1H); 8,45 (s, 1H); 7,96 (d, J = 2 Hz, 1H); 7,39 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 7,27 (dd, J = 2 Hz, J = 8 Hz, 1H); 7,00 (d, J = 2 Hz, 1H); 6,91 (d, J = 8 Hz, 1H); 4,49 (t, J = 5,6 Hz, 2H); 3,99 (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 3,69 (t, J = 5,6 Hz, 2H); 3,29 (s, 3H). P.f.: 238 °C.

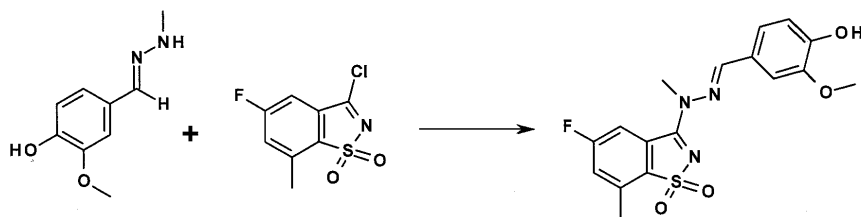
Ejemplo 20: 4-[(E)-[(5-fluoro-7-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol

Etapa A: 1,1-dióxido de 3-cloro-5-fluoro-7-metil-1,2-benzotiazol



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa A, partiendo de 5-fluoro-7-metil-2,3-dihidro-1λ⁶-1,2-benzotiazol-1,1,3-triona (1,00 g; 4,65 mmol; 1 eq) para obtener 1,1-dióxido de 3-cloro-5-fluoro-7-metil-1,2-benzotiazol (500,0 mg; 46 %) como un sólido marrón. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7,72 (m, 1H); 7,69 (m, 1H); 2,58 (s, 3H).

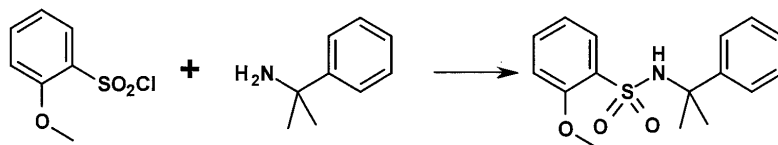
Etapa B: 4-[(E)-[(5-fluoro-7-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 1,1-dióxido de 3-cloro-5-fluoro-7-metil-1,2-benzotiazol (150,0 mg; 0,64 mmol; 1 eq) y 2-metoxi-4-[(E)-(metilhidrazono)metil]fenol (ejemplo 1, etapa B, 231,4 mg; 1,28 mmol; 2 eq) proporcionando 4-[(E)-[(5-fluoro-7-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-yl)-metil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol (136,0 mg; 56 %) como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,81 (s, 1H); 8,48 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 8,36 (s, 1H); 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,25 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 3,88 (s, 3H); 3,75 (s, 3H); 2,60 (s, 3H). P.f. > 260 °C.

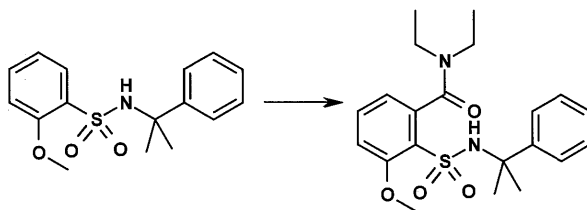
Ejemplo 21: 2-metoxi-4-[(E)-[(7-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-yl)-metil-hidrazono]metil]fenol

Etapa A: 2-metoxi-N-(1-metil-1-fenil-etil)bencenosulfonamida



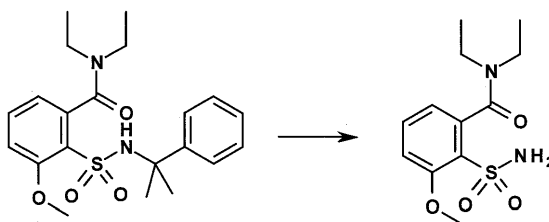
A una suspensión agitada de cumilamina (1,22 ml; 8,48 mmol; 2,4 eq) y TEA (591 µl; 4,24 mmol; 1,2 eq) en DCM (10 ml) a 0 °C se añadió lentamente cloruro de 2-metoxibencenosulfonilo (730,0 mg; 3,53 mmol; 1 eq) en solución en DCM (3,00 ml) (durante 2 minutos). La mezcla se agitó a Tamb durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se acidificó con HCl 1N. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener 2-metoxi-N-(1-metil-1-fenil-etil)bencenosulfonamida (874,0 mg; 81 %) como un polvo blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7,49 (m, 3H); 7,32 (m, 2H); 7,14 (m, 4H); 6,95 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 3,87 (s, 3H); 1,43 (s, 6H).

Etapa B: N,N-dietil-3-metoxi-2-[(1-metil-1-fenil-etil)sulfamoil]benzamida



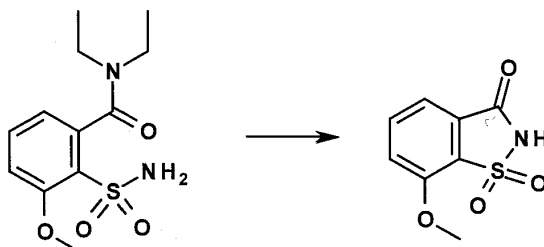
A una solución (en un matraz de tres bocas secado a la llama bajo argón) de 2-metoxi-N-(1-metil-1-fenil-etil)bencenosulfonamida (870,0 mg; 2,85 mmol; 1 eq) y TMEDA (946 µl; 6,27 mmol; 2,2 eq) en THF (25 ml) enfriado a -74 °C se añadió gota a gota una solución de s-Buli (4,48 ml; 1,6 mol/l en hexano; 6,27 mmol; 2,2 eq). Se dejó agitar la solución amarilla resultante durante 2 horas. Luego, se añadió gota a gota cloruro de dietilcarbamoilo (433 µl; 3,42 mmol; 1,2 eq) (T se mantuvo entre -70 °C y -65 °C) y la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 45 min. Se añadió NH₄Cl saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía (columna SiO₂ 25 g, caudal 50 ml/min, gradiente de ciclohexano al 100 % a ciclohexano/EtOAc 50/50) para obtener N,N-dietil-3-metoxi-2-[(1-metil-1-fenil-etil)sulfamoil]benzamida (170,0 mg; 15 %) como un polvo blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7,49 (dd, J = 7,5 Hz, J = 8,4 Hz, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,36 (m, 2H); 7,14 (m, 3H); 7,02 (dd, J = 1 Hz, J = 8,4 Hz, 1H); 6,70 (dd, J = 1 Hz, J = 7,5 Hz, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,46 (m, 1H); 3,20 (m, 1H); 2,88 (q, J = 7,2 Hz, 2H); 1,50 (s, 3H); 1,43 (s, 3H); 1,05 (t, J = 6,9 Hz, 3H); 0,91 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa C: N,N-dietil-3-metoxi-2-sulfamoil-benzamida



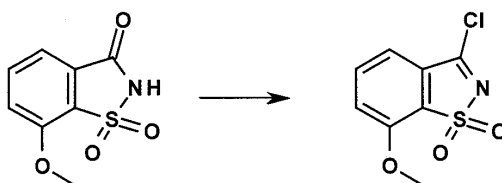
Se disolvió N,N-dietil-3-metoxi-2-[(1-metil-1-fenil-etil)sulfamoil]benzamida (170,0 mg; 0,42 mmol; 1 eq) en DCM (2 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió TFA (1 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se coevaporó 3 veces con DCM para obtener N,N-dietil-3-metoxi-2-sulfamoil-benzamida como un sólido blanco utilizado directamente en la siguiente etapa. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7,54 (dd, J = 8,4 Hz, J = 7,5 Hz, 1H); 7,20 (m, 3H); 6,77 (dd, J = 1 Hz, J = 7,5 Hz, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,55 (m, 1H); 3,18 (m, 1H); 3,01 (m, 2H); 1,09 (t, J = 6,9 Hz, 3H); 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa D: 7-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-ona



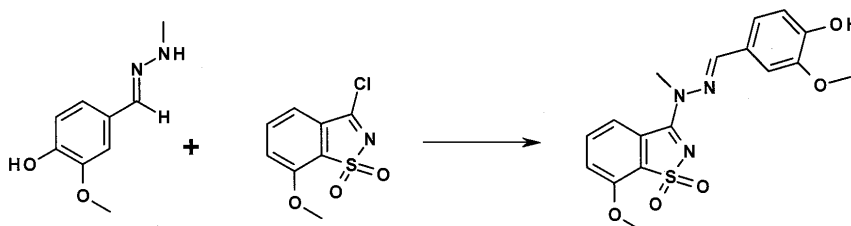
Se disolvió N,N-dietil-3-metoxi-2-sulfamoil-benzamida (120,3 mg; 0,42 mmol; 1 eq) en AcOH (2 ml) y se calentó bajo reflujo durante 2 h. Se eliminó el AcOH al vacío y el residuo se trituró en HCl 1N acuoso, se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío a 50 °C. El sólido se purificó adicionalmente mediante trituración en heptano para obtener, después de secar al vacío, 7-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-ona (50,0 mg; 56 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7,88 (dd, J = 7,5 Hz, J = 8,4 Hz, 1H); 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,51 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 4,01 (s, 3H).

Etapa E: 1,1-dióxido de 3-cloro-7-metoxi-1,2-benzotiazol



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa A, partiendo de 7-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-ona (50,0 mg; 0,23 mmol; 1 eq) para obtener 1,1-dióxido de 3-cloro-7-metoxi-1,2-benzotiazol (54,0 mg; 99 %) como un polvo blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7,90 (dd, J = 7,5 Hz, J = 8,4 Hz, 1H); 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 4,02 (s, 3H).

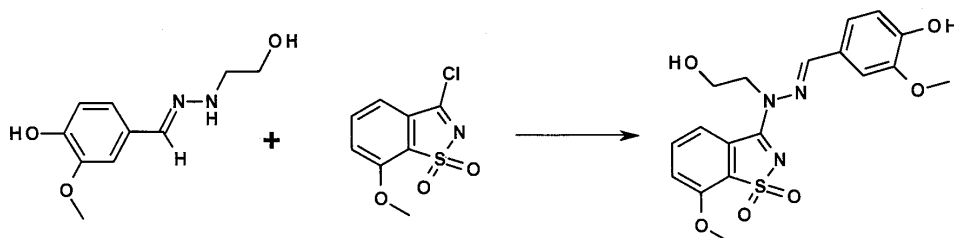
Etapa F: 2-metoxi-4-[(E)-[(7-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]fenol



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 1,1-dióxido de 3-cloro-7-metoxi-1,2-benzotiazol (54,0 mg; 0,23 mmol; 1 eq) y 2-metoxi-4-[(E)-[(metilhidrazono)metil]fenol (ejemplo 1, etapa B, 63,0 mg; 0,35 mmol; 1,5 eq) proporcionando 2-metoxi-4-[(E)-[(7-metoxi-1,1-dioxo-1,2-

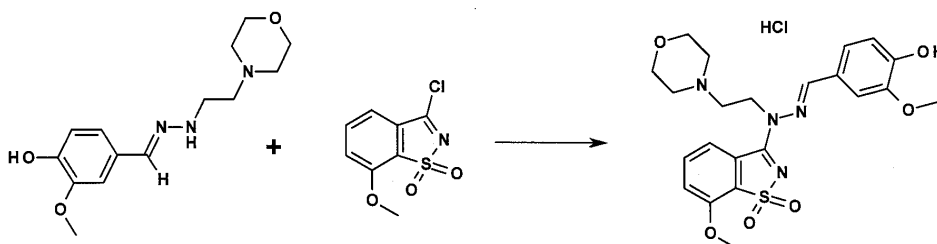
benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]fenol (60,0 mg; 68 %) como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,76 (s, 1H); 8,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 8,33 (s, 1H); 7,86 (t, J = 8 Hz, 1H); 7,5 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,40 (d, J = 2 Hz, 1H); 7,30 (dd, J = 2 Hz, J = 8 Hz, 1H); 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 3,99 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 3,74 (s, 3H). P.f. > 260 °C.

5 **Ejemplo 22: 4-[(E)-[2-hidroxietil-(7-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]-2-metoxifenol**



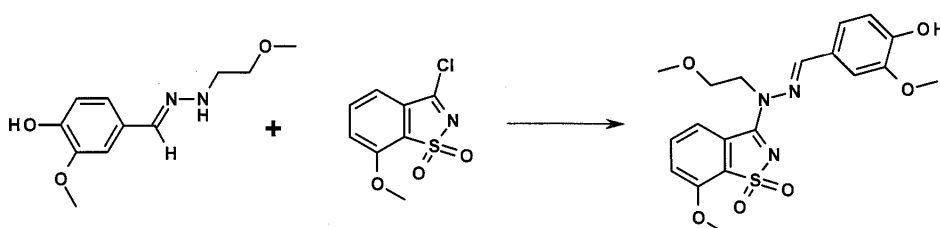
10 El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 1,1-dióxido de 3-cloro-7-metoxi-1,2-benzotiazol (ejemplo 21, etapa E, 100,0 mg; 0,43 mmol; 1 eq) y 4-[(E)-[2-hidroxietilhidrazono]metil]-2-metoxifenol (ejemplo 2, etapa A, 136,1 mg; 0,65 mmol; 1,5 eq) proporcionando 4-[(E)-[2-hidroxietil-(7-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]-2-metoxifenol (123,0 mg; 70 %) como un sólido amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,83 (s, 1H); 8,57 (s, 1H); 8,38 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,86 (t, J = 8 Hz, 1H); 7,51 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,40 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 7,29 (dd, J = 1,6 Hz, J = 8 Hz, 1H); 6,96 (d, J = 8 Hz, 1H); 5,20 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 4,38 (t, J = 6 Hz, 2H); 3,99 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 3,76 (m, 2H). P.f. > 260 °C.

15 **Ejemplo 23: clorhidrato de 2-metoxi-4-[(E)-[(7-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-morfolinoetil)hidrazono]metil]fenol**



20 El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 1,1-dióxido de 3-cloro-7-metoxi-1,2-benzotiazol (ejemplo 21, etapa E, 100,0 mg; 0,43 mmol; 1 eq) y 2-metoxi-4-[(E)-[2-morfolinoetilhidrazono]metil]fenol (ejemplo 4, etapa A, 180,9 mg; 0,65 mmol; 1,5 eq) proporcionando clorhidrato de 2-metoxi-4-[(E)-[(7-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-morfolinoetil)hidrazono]metil]fenol (105,0 mg; 45 %) como un polvo amarillo pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 11,83 (s ancho, 1H); 9,87 (s, 1H); 8,82 (s, 1H); 8,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,90 (t, J = 8 Hz, 1H); 7,54 (m, 2H); 7,42 (d, J = 8 Hz, 1H); 6,98 (d, J = 8 Hz, 1H); 4,76 (m, 2H); 4,00 (s, 3H); 3,97 (m, 2H); 3,87 (s, 3H); 3,84 (m, 2H); 3,47 (m, 6H). P.f. > 260 °C.

25 **Ejemplo 24: 2-metoxi-4-[(E)-[(7-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-metoxietil)hidrazono]metil]fenol**



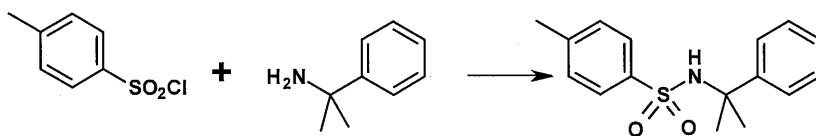
30 El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 1,1-dióxido de 3-cloro-7-metoxi-1,2-benzotiazol (ejemplo 21, etapa E, 150,0 mg; 0,65 mmol; 1 eq) y 2-metoxi-4-[(E)-[2-metoxietilhidrazono]metil]fenol (ejemplo 7, etapa A, 159,7 mg; 0,71 mmol; 1,1 eq) proporcionando 2-metoxi-4-[(E)-[(7-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-metoxietil)hidrazono]metil]fenol (91,9 mg; 33 %) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,77 (s, 1H); 8,46 (s, 1H); 8,37 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,86 (t, J = 8 Hz, 1H); 7,51

(d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,39 (d, J = 2 Hz, 1H); 7,28 (dd, J = 2 Hz, J = 8,4 Hz, 1H); 6,93 (d, J = 8 Hz, 1H); 4,51 (t, J = 5,6 Hz, 2H); 3,99 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 3,70 (t, J = 5,6 Hz, 2H); 3,29 (s, 3H). P.f.: 225-227 °C.

Ejemplo 25: 2-metoxi-4-[(E)-[metil-(5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]fenol

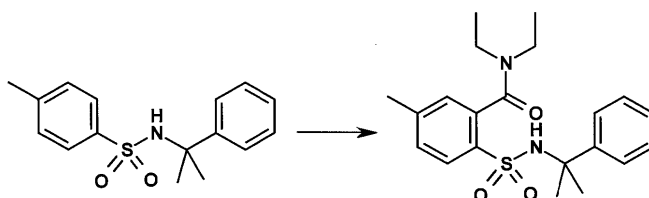
5

Etapa A: 4-metil-N- (1-metil-1-fenil-etil)bencenosulfonamida



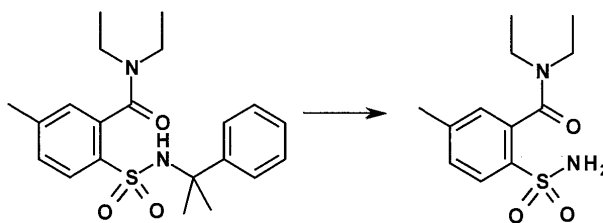
10 El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 21, etapa A, partiendo de cumilamina (4,53 ml; 0,03 mol; 1,2 eq) y cloruro de 4-toluenosulfonilo (5,00 g; 0,03 mol; 1 eq) para obtener 4 -metil-N-(1-metil-1-fenil-etil)bencenosulfonamida (5,00 g; 66 %) como un polvo blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7,98 (s, 1H); 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,31 (dd, J = 1,2 Hz, J = 7,8 Hz, 2H); 7,15 (m, 5H); 2,34 (s, 3H); 1,44 (s, 6H).

15 Etapa B: N,N-dietil-5-metil-2-[(1-metil-1-fenil-etil)sulfamoil]benzamida



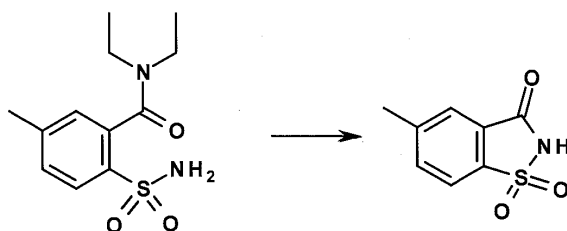
20 El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 21, etapa B, partiendo de 4-metil-N-(1-metil-1-fenil-etil)bencenosulfonamida (5,00 g; 17,28 mmol; 1 eq) para obtener N,N-dietil-5-metil-2-[(1-metil-1-fenil-etil)sulfamoil]benzamida (3,93 g; 58 %) como una goma incolora. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,29 (dd, J = 2,1 Hz, J = 8,4 Hz, 2H); 7,01 (m, 5H); 6,83 (m, 1H); 6,21 (s, 1H); 3,59 (m, 1H); 3,49 (m, 1H); 3,13 (m, 2H); 2,36 (s, 3H); 1,79 (s, 3H); 1,56 (s, 3H); 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 1,08 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

25 Etapa C: N,N-dietil-5-metil-2-sulfamoil-benzamida



30 El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 21, etapa C, partiendo de N,N-dietil-5-metil-2-[(1-metil-1-fenil-etil)sulfamoil]benzamida (4,20 g; 10,81 mmol; 1 eq) para obtener N,N-dietil-5-metil-2-sulfamoil-benzamida (2,92 g; 99 %) como un aceite incoloro utilizado sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa D: 5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-ona

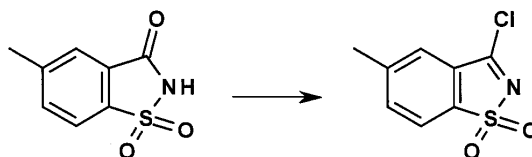


35

El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 21, etapa D, partiendo de N,N-dietil-5-metil-2-sulfamoil-benzamida (2,92 g; 10,81 mmol; 1 eq) para obtener 5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-ona

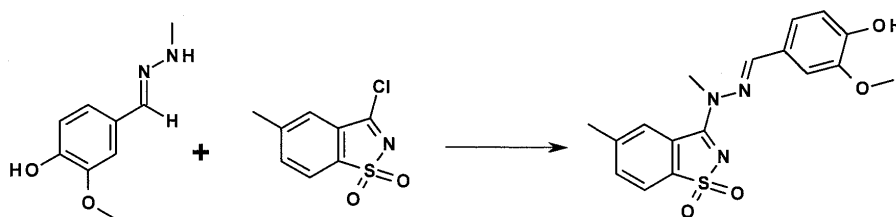
(1,54 g; 72 %) como un polvo blanco. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,82 (m, 2H); 2,50 (s, 3H).

Etapa E: 1,1-dióxido de 3-cloro-5-metil-1,2-benzotiazol



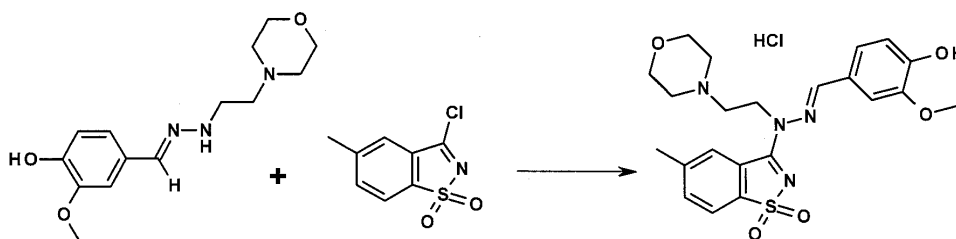
El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa A, partiendo de 5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-ona (1,54 g; 0,01 mol; 1 eq) para obtener 1,1-dióxido de 3-cloro-5-metil-1,2-benzotiazol (1,54 g; 91 %) como un polvo blanco utilizado sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa F: 2-metoxi-4-[(E)-[metil-(5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]fenol

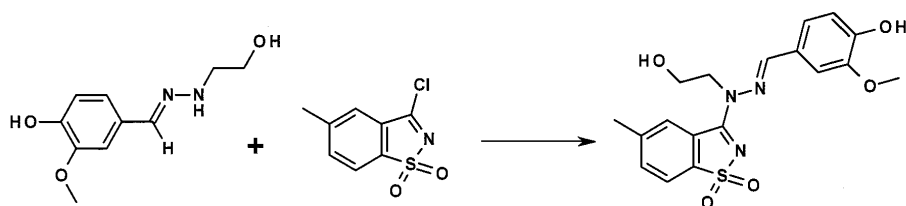


El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 1,1-dióxido de 3-cloro-5-metil-1,2-benzotiazol (185,5 mg; 0,86 mmol; 1 eq) y 2-metoxi-4-[(E)-(metilhidrazono)metil]fenol (ejemplo 1, etapa B, (232,5 mg; 1,29 mmol; 1,5 eq) proporcionando 2-metoxi-4-[(E)-[metil-(5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]fenol (60,0 mg; 19 %) como un polvo amarillo. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,78 (s, 1H); 8,76 (s, 1H); 8,36 (s, 1H); 7,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,70 (dd, J = 1,6 Hz, J = 7,6 Hz, 1H); 7,45 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 7,28 (dd, J = 2, Hz, J = 8 Hz, 1H); 6,95 (d, J = 8 Hz, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 2,53 (s, 3H), P.f.: 253 °C.

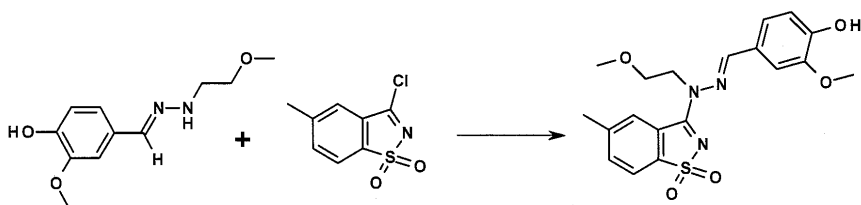
Ejemplo 26: clorhidrato de 2-metoxi-4-[(E)-[(5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-morfolinoetil)hidrazono]metil]fenol



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C partiendo de 1,1-dióxido de 3-cloro-5-metil-1,2-benzotiazol (ejemplo 25, etapa E, 175,0 mg; 0,81 mmol; 1 eq) y 2-metoxi-4-[(E)-(2-morfolinoetilhidrazono)metil]fenol (ejemplo 4, etapa A, 340,0 mg; 1,22 mmol; 1,5 eq) proporcionando clorhidrato de 2-metoxi-4-[(E)-[(5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-morfolinoetil)hidrazono]metil]fenol (56,0 mg; 14 %) como un polvo amarillo. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 11,15 (s ancho, 1H); 9,86 (s, 1H); 8,72 (m, 2H); 7,97 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,49 (d, J = 2 Hz, 1H); 7,39 (m, 1H); 6,97 (d, J = 8 Hz, 1H); 4,78 (m, 2H); 4,10 (m, 2H); 3,91 (s, 3H); 3,77 (m, 2H); 3,50 (m, 6H); 2,54 (s, 3H). P.f. > 260 °C.

Ejemplo 27: 4-[(E)-[2-hidroxietil-(5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]-2-metoxifenol

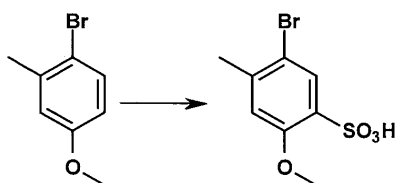
El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 1,1-dióxido de 3-cloro-5-metil-1,2-benzotiazol (ejemplo 25, etapa E, 150,0 mg; 0,70 mmol; 1 eq) y 4-[(E)-(2-hidroxietilhidrazono) metil]-2-metoxifenol (ejemplo 2, etapa A, 160,9 mg; 0,77 mmol; 1,1 eq) proporcionando 4-[(E)-[2-hidroxietil-(5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]-2-metoxifenol (17,6 mg; 6 %) como un sólido amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,81 (s, 1H); 8,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 8,57 (s, 1H); 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,69 (dd, J = 1,6 Hz, J = 8 Hz, 1H); 7,44 (d, J = 2 Hz, 1H); 7,27 (dd, J = 2 Hz, J = 8 Hz, 1H); 6,96 (d, J = 8 Hz, 1H); 5,14 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 4,42 (t, J = 5,6 Hz, 2H); 3,91 (s, 3H); 3,77 (m, 2H); 2,52 (s, 3H).

Ejemplo 28: 2-metoxi-4-[(E)-[2-metoxietil-(5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]fenol

El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 1,1-dióxido de 3-cloro-5-metil-1,2-benzotiazol (ejemplo 25, etapa E, 130,0 mg; 0,60 mmol; 1 eq) y 2-metoxi-4-[(E)-(2-metoxietilhidrazono)metil]fenol (ejemplo 7, etapa A, 148,7 mg; 0,66 mmol; 1,1 eq) proporcionando 2-metoxi-4-[(E)-[2-metoxietil-(5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]fenol (40,9 mg; 16 %) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,79 (s, 1H); 8,70 (s, 1H); 8,49 (s, 1H); 7,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,44 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 7,27 (dd, J = 2 Hz, J = 8 Hz, 1H); 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 4,55 (t, J = 5,6 Hz, 2H); 3,91 (s, 3H); 3,70 (t, J = 5,6 Hz, 2H); 3,29 (s, 3H); 2,50 (s, 3H).

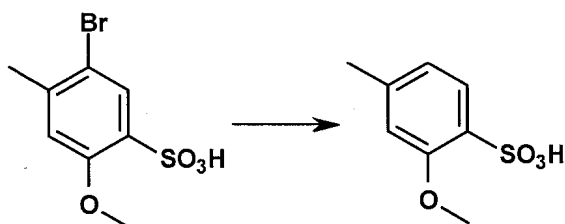
Ejemplo 29: 4-[(E)-[2-hidroxietil-(7-metoxi-5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]-2-metoxifenol

Etapa A: 5-bromo-2-metoxi-4-metil-bencenosulfonato



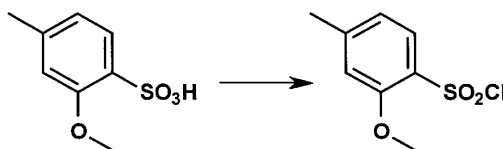
Se añadió cuidadosamente gota a gota 2-bromo-5-metoxitolueno (14,25 ml; 0,10 mol; 1 eq) durante un periodo de 10 minutos a ácido sulfúrico (42 ml; 0,79 mol; 7,83 eq) a temperatura ambiente (exotérmica, aumento de temperatura de 20 °C a 40 °C) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente sobre 1 litro de agua fría. El agua se eliminó al vacío, luego el residuo se trituro con ciclohexano, se filtró, se lavó con EtOAc y Et₂O y se secó al vacío para obtener 5-bromo-2-metoxi-4-metil-bencenosulfonato (24,50 g; 87 %) como un polvo blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7,70 (s, 1H); 6,99 (s, 1H); 3,74 (s, 3H); 2,32 (s, 3H).

Etapa B: 2-metoxi-4-metil-bencenosulfonato



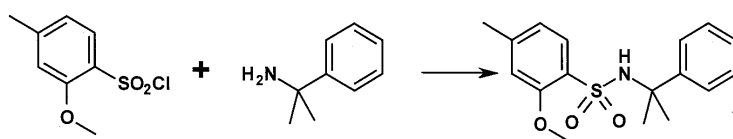
Se disolvió 5-bromo-2-metoxi-4-metil-bencenosulfonato (24,50 g; 87,15 mmol; 1 eq) en MeOH (250 ml) en un reactor Parr. Se añadió Pd/C al 10 % (50 % húmedo, 2,50 g; 11,75 mmol; 0,13 eq) y la mezcla se agitó a 60 °C bajo presión de hidrógeno (70 psi) durante 7 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Whatman y se concentró hasta sequedad (sólido naranja). El producto crudo se suspendió en DCM y se enfrió a 0 °C. El precipitado se filtró y se lavó con DCM para obtener 2-metoxi-4-metil-bencenosulfonato (13,56 g; 77 %) como un polvo blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 6,89 (s, 1H); 6,67 (dd, J = 0,6 Hz, J = 7,8 Hz, 1H); 3,74 (s, 3H); 2,29 (s, 3H).

Etapa C: cloruro de 2-metoxi-4-metil-bencenosulfonilo



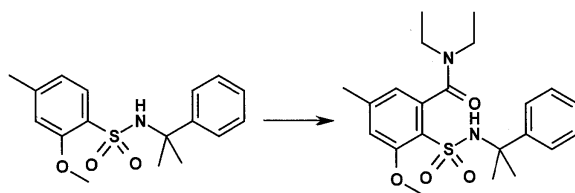
Se añadió cuidadosamente cloruro de tionilo (34 ml; 468,69 mmol; 6,99 eq) a 2-metoxi-4-metil-bencenosulfonato (13,56 g; 67,05 mmol; 1 eq) durante un periodo de 10 minutos. Después, la mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 2 horas. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó por evaporación a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y DCM. Luego, la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron hasta sequedad para obtener cloruro de 2-metoxi-4-metil-bencenosulfonilo (5,60 g; 36 %) como un aceite amarillo que cristalizó (producto utilizado sin purificación adicional en la siguiente etapa). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 6,81 (s, 1H); 6,67 (dd, J = 0,9 Hz, J = 7,8 Hz, 1H); 3,73 (s, 3H); 2,28 (s, 3H).

Etapa D: 2-metoxi-4-metil-N-(1-metil-1-fenil-etil)bencenosulfonamida



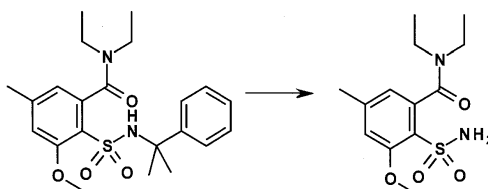
El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 21, etapa A, partiendo de cumilamina (4,38 ml; 0,03 mol; 1,2 eq) y cloruro de 2-metoxi-4-metil-bencenosulfonilo (5,60 g; 0,03 mol; 1 eq) para obtener 2-metoxi-4-metil-N-(1-metil-1-fenil-etil)bencenosulfonamida (4,77 g; 59 %) como un polvo blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7,44 (s, 1H); 7,40 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,33 (dd, J = 1,2 Hz, J = 8,1 Hz, 2H); 7,15 (m, 3H); 6,88 (s, 1H); 6,77 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 1,41 (s, 6H).

Etapa E: N,N-dietil-3-metoxi-5-metil-2-[(1-metil-1-fenil-etil)sulfamoil]benzamida



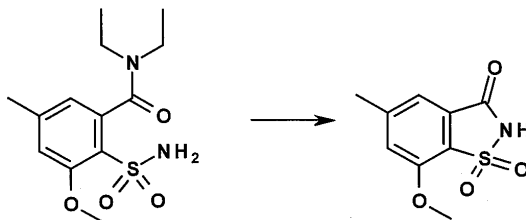
El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 21, etapa B, a partir de 2-metoxi-4-metil-N-(1-metil-1-fenil-etil)bencenosulfonamida (4,77 g; 0,01 mol; 1 eq) para obtener N,N-dietil-3-metoxi-5-metil-2-[(1-metil-1-fenil-etil)sulfamoil]benzamida (0,73 g; 12 %) como un polvo blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7,37 (m, 2H); 7,32 (s, 1H); 7,13 (m, 3H); 6,86 (s, 1H); 6,53 (s, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,43 (m, 1H); 3,24 (m, 1H); 2,92 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 1,48 (s, 3H); 1,42 (s, 3H); 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa F: N,N-dietil-3-metoxi-5-metil-2-sulfamoil-benzamida



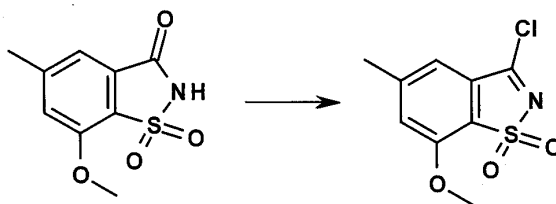
El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 21, etapa C, partiendo de N,N-dietil-3-metoxi-5-metil-2-[(1-metil-1-fenil-etil)sulfamoil]benzamida (730,0 mg; 1,74 mmol; 1 eq) para obtener N,N-dietil-3-metoxi-5-metil-2-sulfamoil-benzamida (523,0 mg; 99 %) como un sirope blanco, utilizado directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa G: 7-metoxi-5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-ona



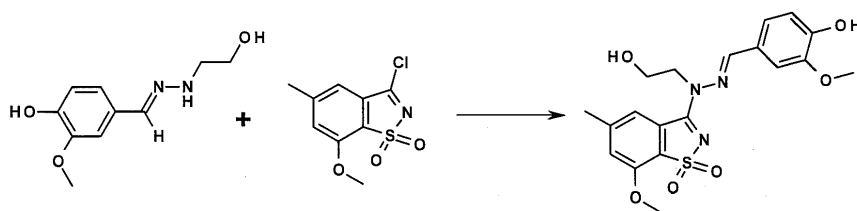
El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 21, etapa D, partiendo de N,N-dietil-3-metoxi-5-metil-2-sulfamoil-benzamida (523,0 mg; 1,74 mmol; 1 eq) para obtener 7-metoxi-5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-ona (360,0 mg; 91 %) como un polvo blanco. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7,46 (s, 1H); 7,35 (s, 1H); 3,99 (s, 3H); 2,48 (s, 3H).

Etapa H: 1,1-dióxido de 3-cloro-7-metoxi-5-metil-1,2-benzotiazol



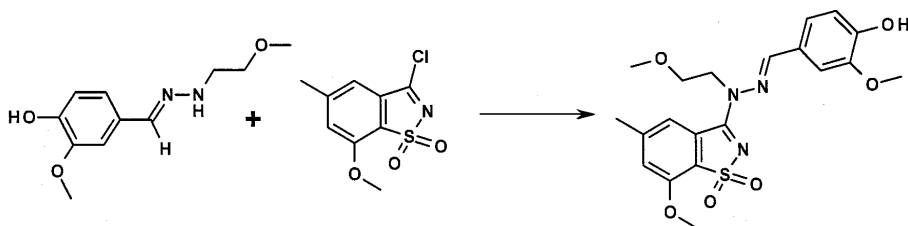
El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa A, partiendo de 7-metoxi-5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-ona (360,0 mg; 1,58 mmol; 1 eq) para obtener 1,1-dióxido de 3-cloro-7-metoxi-5-metil-1,2-benzotiazol (380,0 mg; 98 %) como un polvo blanco utilizado directamente sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa I: 4-[(E)-[2-hidroxietil-(7-metoxi-5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]-2-metoxifenol



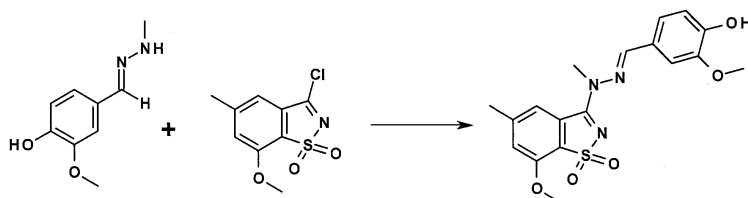
El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 1,1-dióxido de 3-cloro-7-metoxi-5-metil-1,2-benzotiazol (50,0 mg; 0,20 mmol; 1 eq) y 4-[(E)-[2-hidroxietilhidrazono]metil]-2-metoxifenol (ejemplo 2, etapa A, 64,2 mg; 0,31 mmol; 1,5 eq) proporcionando 4-[(E)-[2-hidroxietil-(7-metoxi-5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]-2-metoxifenol (76,0 mg; 89 %) como un polvo amarillo. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,79 (s, 1H); 8,53 (s, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,41 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,25 (dd, J = 2 Hz, J = 7,6 Hz, 1H); 6,94 (d, J = 8 Hz, 1H); 5,13 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 4,38 (t, J = 5,6 Hz, 2H); 3,97 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 3,74 (m, 2H); 2,50 (s, 3H).

Ejemplo 30: 2-metoxi-4-[(E)-[2-metoxietil-(7-metoxi-5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]fenol



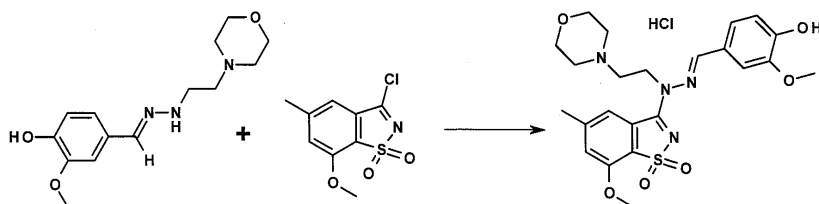
El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 1,1-dióxido de 3-cloro-7-metoxi-5-metil-1,2-benzotiazol (ejemplo 29, etapa H, 50,0 mg; 0,20 mmol; 1 eq) y 2-metoxi-4-[(E)-(3-morfolinopropilhidrazono)metil]fenol (ejemplo 13, etapa A, 68,5 mg; 0,31 mmol; 1,5 eq) proporcionando 2-metoxi-4-[(E)-[2-metoxietil-(7-metoxi-5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]fenol (58,0 mg; 64 %) como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,77 (s, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,41 (d, J = 2 Hz, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,25 (dd, J = 2 Hz, J = 8 Hz, 1H); 6,93 (d, J = 8 Hz, 1H); 4,51 (t, J = 5,6 Hz, 2H); 3,98 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,69 (t, J = 5,6 Hz, 2H); 3,29 (s, 3H); 2,50 (s, 3H). P.f.: 261 °C.

Ejemplo 31: 2-metoxi-4-[(E)-[(7-metoxi-5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]fenol



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 1,1-dióxido de 3-cloro-7-metoxi-5-metil-1,2-benzotiazol (ejemplo 29, etapa H, 50,0 mg; 0,20 mmol; 1 eq) y 2-metoxi-4-[(E)-(metilhidrazono)metil]fenol (ejemplo 1, etapa B, 55,0 mg; 0,31 mmol; 1,5 eq) proporcionando 2-metoxi-4-[(E)-[(7-metoxi-5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]fenol (57,0 mg; 72 %) como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,76 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 7,41 (d, J = 2 Hz, 1H); 7,36 (s, 1H); 7,26 (dd, J = 2 Hz, J = 8 Hz, 1H); 6,94 (d, J = 8 Hz, 1H); 3,95 (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 3,73 (s, 3H); 2,50 (s, 3H).

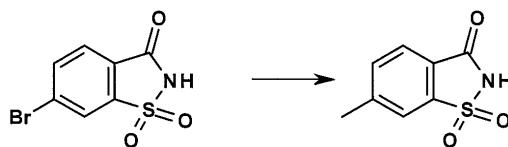
Ejemplo 32: clorhidrato de 2-metoxi-4-[(E)-[(7-metoxi-5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-morfolinoetil)hidrazono]metil]fenol



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 1,1-dióxido de 3-cloro-7-metoxi-5-metil-1,2-benzotiazol (ejemplo 29, etapa H, 50,0 mg; 0,20 mmol; 1 eq) y 2-metoxi-4-[(E)-(2-morfolinoetilhidrazono)metil]fenol (ejemplo 4, etapa A, 94,8 mg; 0,31 mmol; 1,5 eq) proporcionando clorhidrato de 2-metoxi-4-[(E)-[(7-metoxi-5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-morfolinoetil)hidrazono]metil]fenol (60,0 mg; 54 %) como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10,97 (s, ancho, 1H); 9,84 (s, 1H); 8,64 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,46 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,39 (d, J = 8 Hz, 1H); 6,96 (d, J = 8 Hz, 1H); 4,75 (m, 2H); 4,08 (m, 2H); 3,98 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 3,72 (m, 2H); 3,62 (m, 2H); 3,49 (m, 2H); 3,26 (m, 2H); 2,52 (s, 3H).

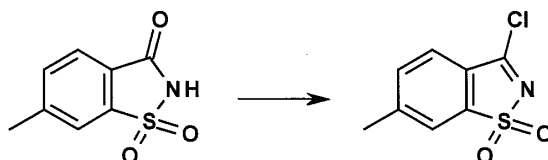
Ejemplo 33: 2-metoxi-4-[(E)-[metil-(6-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]fenol

Etapa A: 6-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-ona



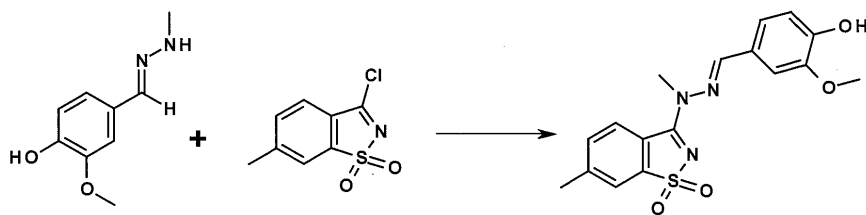
El complejo PdCl_2 (dppf).DCM (38,9 mg; 0,05 mmol; 0,05 eq) y trimetilboroxina (199 μl ; 1,43 mmol; 1,5 eq) se añadieron a una solución de 6-bromosacarina (250,0 mg; 0,95 mmol; 1 eq) en dimetiléter de etilenglicol (2,5 ml) bajo argón. Luego se añadió una solución de K_2CO_3 (197,8 mg; 1,43 mmol; 1,50 eq) en agua (1 ml) y la reacción se agitó durante 15 minutos a 120 °C bajo irradiación de MW. La mezcla se filtró sobre Whatman. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Luego, la capa acuosa se acidificó con HCl 1N y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 6-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-ona (156,0 mg; 79 %) como un polvo amarillo pálido, utilizado directamente sin purificación adicional en la siguiente etapa. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,82 (d, J = 0,6 Hz, 1H); 7,79 (dd, J = 0,6 Hz, J = 7,5 Hz, 1H); 2,50 (s, 3H).

Etapa B: 1,1-dióxido de 3-cloro-6-metil-1,2-benzotiazol



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa A, partiendo de 6-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-ona (150,0 mg; 0,76 mmol; 1 eq) para obtener 1,1-dióxido de 3-cloro-6-metil-1,2-benzotiazol (177,0 mg; cuant.) como un aceite marrón, utilizado sin purificación adicional en la siguiente etapa. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,84 (d, J = 0,9 Hz, 1H); 7,82 (dd, J = 0,9 Hz, J = 8,1 Hz, 1H); 2,50 (s, 3H).

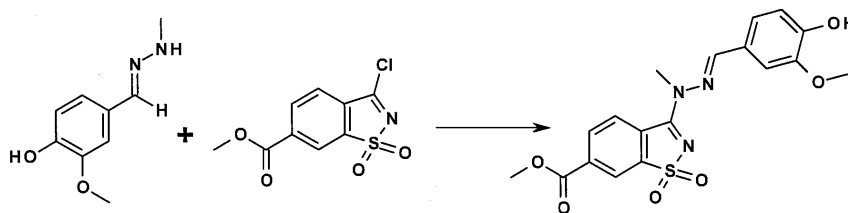
Etapa C: 2-metoxi-4-[(E)-[metil-(6-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]fenol



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 1,1-dióxido de 3-cloro-6-metil-1,2-benzotiazol (164,0 mg; 0,76 mmol; 1 eq) y 2-metoxi-4-[(E)-(metilhidrazono)metil]fenol (ejemplo 1, etapa B, 205,6 mg; 1,14 mmol; 1,5 eq) proporcionando 2-metoxi-4-[(E)-[metil-(6-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]fenol (72,0 mg; 24 %) como un polvo marrón. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,78 (s, 1H); 8,76 (s, 1H); 8,36 (s, 1H); 7,94 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,69 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,28 (d, J = 8 Hz, 1H); 6,94 (d, J = 8 Hz, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 2,53 (s, 3H).

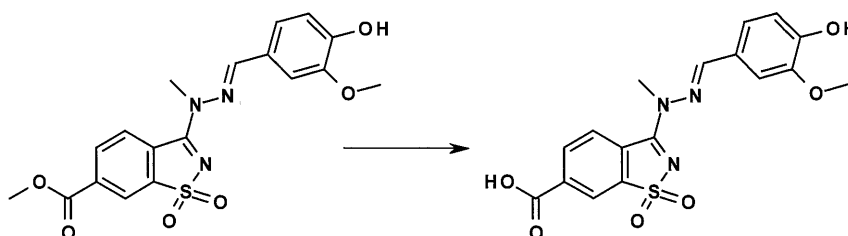
Ejemplo 34: ácido 3-[[[E]-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)metilenamino]-metil-amino]-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-6-carboxílico

Etapa A: 3-[[[E]-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)metilenamino]-metil-amino]-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-6-carboxilato de metilo



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 3-cloro-1,1-dioxo-1λ⁶,2-benzotiazol-6-carboxilato de metilo (250,0 mg; 0,96 mmol; 1 eq) y 2-metoxi-4-[(E)-(metilhidrazono)metil]fenol (ejemplo 1, etapa B, 346,9 mg; 1,93 mmol; 2 eq) proporcionando 3-[[[E]-(4-hidroxi-3-metoxifenil)metilenamino]-metil-amino]-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-6-carboxilato de metilo (274,3 mg; 71 %) como un sólido amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,80 (s, 1H); 9,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 8,46 (dd, J = 1,5 Hz, J = 8,1 Hz, 1H); 8,40 (s, 2H); 7,41 (s, 1H); 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 3,95 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 3,79 (s, 3H).

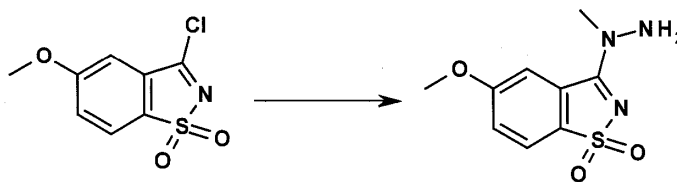
Etapa B: ácido 3-[[[E]-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)metilenamino]-metil-amino]-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-6-carboxílico



A una solución de 3-[[[E]-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)metilenamino]-metil-amino]-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-6-carboxilato de metilo (250,0 mg; 0,62 mmol; 1 eq) en THF (7,5 ml), se añadió hidróxido de litio (29,7 mg; 1,24 mmol; 2 eq) solubilizado en agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó 5 h a Tamb. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se añadió HCl 1N. El sólido se filtró, se secó al vacío y se trituró en acetonitrilo. El sólido se filtró para obtener ácido 3-[[[E]-(4-hidroxi-3-metoxifenil)metilenamino]-metil-amino]-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-6-carboxílico (145,6 mg; 59 %) como un sólido amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13,9 (s ancho, 1H); 9,79 (s, 1H); 9,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,43 (d, J = 8 Hz, 1H); 8,40 (s, 1H); 8,36 (s, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,36 (d, J = 8 Hz, 1H); 6,95 (d, J = 8 Hz, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,79 (s, 3H). P.f. > 260 °C.

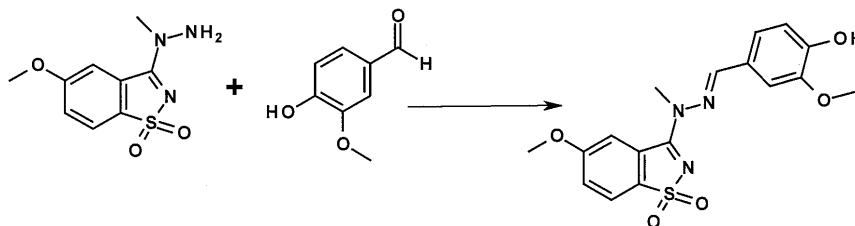
Ejemplo 35: 2-metoxi-4-[(E)-[(5-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]fenol

Etapa A: 1-(5-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-1-metil-hidrazina



Se disolvió 1,1-dióxido de 3-cloro-5-metoxi-1,2-benzotiazol (ejemplo 11, etapa A, 200,0 mg; 0,86 mmol; 1 eq) en THF seco (1,2 ml) y luego se añadió gota a gota a una solución de metilhidrazina (51 µl; 0,95 mmol; 1,1 eq) en THF (3 ml). La mezcla resultante se agitó bajo reflujo durante 45 min. El precipitado se filtró y se lavó con agua, con NaOH 1N y nuevamente con agua (hasta que el pH del filtrado fue neutro). El sólido se secó a 40 °C en un horno al vacío para obtener 1-(5-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-1-metilhidrazina (80,7 mg; 39 %) como un polvo blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,52 (d, J = 1,5 Hz, 1H); 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,32 (dd, J = 1,5 Hz, J = 8,1 Hz, 1H); 5,58 (s ancho, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,32 (s, 3H).

Etapa B: 2-metoxi-4-[(E)-[(5-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]fenol



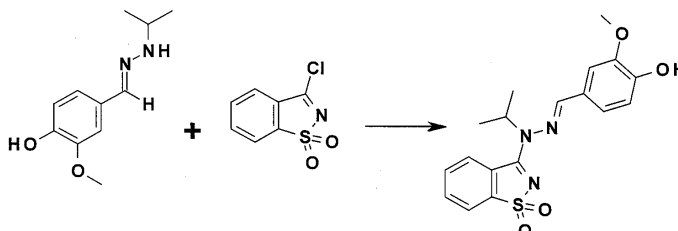
Se suspendieron 1-(5-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-1-metil-hidrazina (80,0 mg; 0,33 mmol; 1 eq) y 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (55,5 mg; 0,36 mmol; 1,1 eq) en 1,4-dioxano (1,20 ml) y se calentó bajo reflujo durante 7 h. El dioxano se eliminó al vacío. El sólido residual se filtró y se lavó con EtOH para obtener 2-metoxi-4-[(E)-[(5-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]fenol (92,2 mg; 73 %) como un polvo amarillo pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,77 (s, 1H); 8,45 (d, J = 2 Hz, 1H); 8,36 (s, 1H); 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,43 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 7,40 (dd, J = 2 Hz, J = 8,4 Hz, 1H); 7,30 (dd, J = 2 Hz, J = 8 Hz, 1H); 6,92 (d, J = 8 Hz, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,76 (s, 3H). P.f.: 299-300 °C.

Ejemplo 36: 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-isopropil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol

Etapa A: 4-[(E)-(isopropilhidrazono)metil]-2-metoxifenol

El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa B, partiendo de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (100,0 mg; 0,66 mmol; 1 eq) y clorhidrato de isopropilhidrazina (80,0 mg; 0,72 mmol; 1,1 eq) proporcionando 4-[(E)-(isopropilhidrazono)metil]-2-metoxifenol (125,1 mg, 91 %) como un sólido naranja, utilizado sin purificación adicional en la siguiente etapa. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 11,49 (br s, 1H); 10,06 (s ancho, 1H); 8,61 (s, 1H); 7,34 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 7,25 (dd, J = 1,9 Hz, J = 8,2 Hz, 1H); 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,60 (quint, J = 6,0 Hz, 1H); 1,31 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

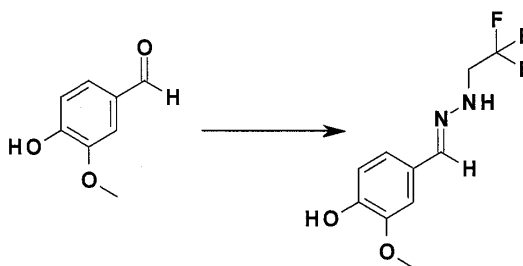
Etapa B: 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-isopropil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 4-[(E)-(isopropilhidrazono)metil]-2-metoxifenol (120,0 mg; 0,58 mmol; 1,1 eq) y 1,1-dióxido de 3-cloro-1,2-benzotiazol (ejemplo 1, etapa A, 105,6 mg; 0,52 mmol; 1 eq) proporcionando 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-isopropil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol (31,3 mg, 16 %) como un polvo amarillo pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,62 (s, 1H); 8,30 (m, 1H); 8,03 (m, 1H); 7,80 (m, 2H); 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,38 (dd, J = 1,9 Hz, J = 8,3 Hz, 1H); 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 5,11 (quint, J = 6,8 Hz, 1H); 3,87 (s, 3H); 1,50 (d, J = 6,8 Hz, 6H). P.f.: 80-84 °C.

Ejemplo 37: 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-2,2,2-trifluoroetil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol

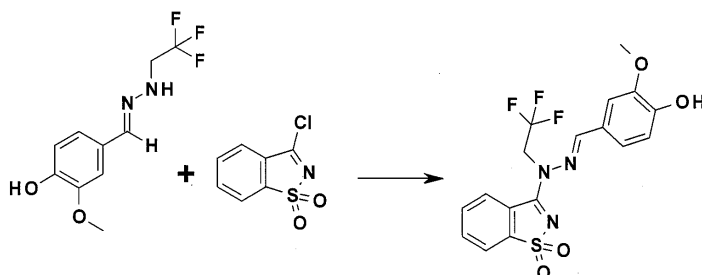
Etapa A: 2-metoxi-4-[(E)-(2,2,2-trifluoroetilhidrazono)metil]fenol



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa B, partiendo de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (200,0 mg; 1,31 mmol; 1 eq) y 2,2,2-trifluoroetilhidrazina (182 µl; 1,45 mmol; 1,1 eq)

proporcionando 2-metoxi-4-[(E)-(2,2,2-trifluoroetilhidrazono)metil]fenol (302,1 mg, 93 %) como un sólido gris, utilizado sin purificación adicional en la siguiente etapa. RMN ¹H (CLOROFORM-d, 300 MHz): δ 7,63 (s, 1H); 7,24 (s, 1H); 6,89 (m, 2H); 5,45 (t, J = 5,9 Hz, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,84 (dq, J = 6,1 Hz, J = 9,0 Hz, 2H).

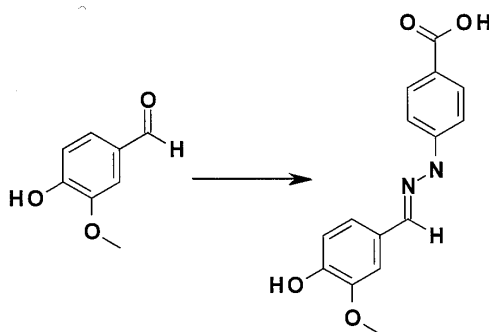
5 Etapa B: 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2,2,2-trifluoroetil)hidrazono]metil]-2-metoxifenol



10 El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 2-metoxi-4-[(E)-(2,2,2-trifluoroetilhidrazono)metil]fenol (302,0 mg; 1,22 mmol; 1,1 eq) y 1,1-dióxido de 3-cloro-1,2-benzotiazol (ejemplo 1, etapa A, 223,0 mg; 1,11 mmol; 1 eq) proporcionando 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2,2,2-trifluoroetil)hidrazono]metil]-2-metoxifenol (195,7 mg, 43 %) como un polvo naranja. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,86 (s, 1H); 8,86 (m, 1H); 8,58 (s, 1H); 8,15 (m, 1H); 7,94 (m, 2H); 7,41 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 7,31 (dd, J = 2,0 Hz, J = 8,1 Hz, 1H); 6,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 5,40 (q, J = 8,9 Hz, 2H); 3,89 (s, 3H). P.f.: 244-253 °C.

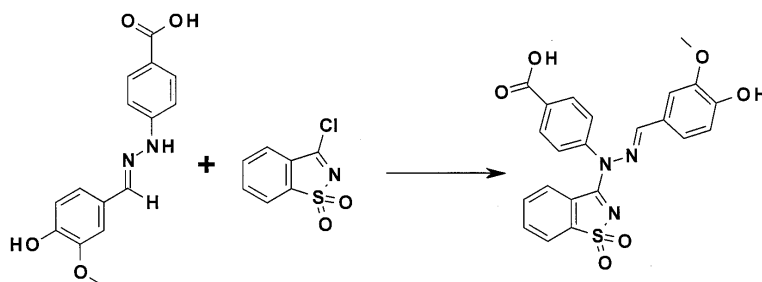
15 **Ejemplo 38:** ácido 4-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-[(E)-(4-hidroxi-3-metoxifenil)metilnamino]amino]benzoico

20 Etapa A: ácido 4-[(2E)-2-[(4-hidroxi-3-metoxifenil)metil]hidrazino]benzoico



25 El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa B, partiendo de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (150,0 mg; 0,99 mmol; 1 eq) y ácido 4-hidrazinobenzoico (165,0 mg; 1,08 mmol; 1,1 eq) proporcionando ácido 4-[(2E)-2-[(4-hidroxi-3-metoxifenil)metil]hidrazino]benzoico (365,7 mg, cuant.) como un sólido marrón, utilizado sin purificación adicional en la siguiente etapa. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 10,43 (s, 1H); 7,78 (m, 3H); 7,26 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 7,01 (m, 3H); 6,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 3,83 (s, 3H).

30 Etapa B: ácido 4-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-[(E)-(4-hidroxi-3-metoxifenil)metilnamino]amino]benzoico

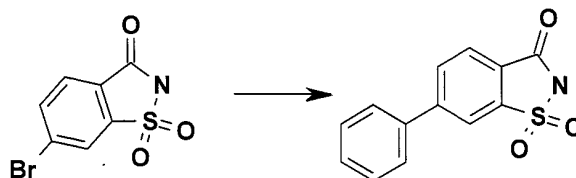


35 El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 2-metoxi-4-[(E)-(2,2,2-trifluoroetilhidrazono)metil]fenol (283,0 mg; 0,99 mmol; 1,1 eq) y 1,1-dióxido de 3-cloro-1,2-benzotiazol (ejemplo 1, etapa A, 181,2 mg; 0,90 mmol; 1 eq) proporcionando 4-[(1,1-dioxo-1,2- ácido benzotiazol-3-

il)-[(E)-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)metilenamino]amino]benzoico (33,1 mg, 8 %) como un polvo beige. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,92 (s, 1H); 8,23 (m, 1H); 8,16 (m, 1H); 8,00 (m, 3H); 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,39 (dd, J = 1,8 Hz, J = 8,4 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 3,89 (s, 3H). P.f.: 225-234 °C.

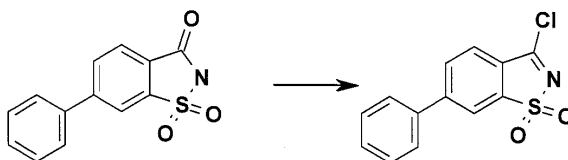
Ejemplo 39: 4-[(E)-[(1,1-dioxo-6-fenil-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]-metil]-2-metoxifenol

Etapas A: 1,1-dioxo-6-fenil-1,2-benzotiazol-3-ona



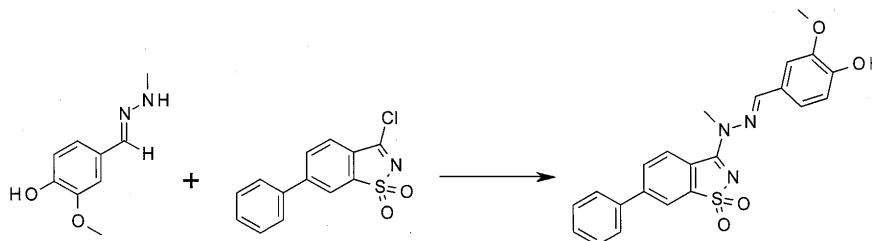
Se añadieron PdCl_2 (dppf) (77,90 mg; 0,10 mmol; 0,05 eq) y ácido fenilbórico (279,14 mg; 2,29 mmol; 1,20 eq) a una solución de 6-bromo-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-ona (500,00 mg; 1,91 mmol; 1,00 eq) en éter dimetílico de etilenglicol (5,00 ml). Se añadió una solución de K_2CO_3 (395,50 mg; 2,86 mmol; 1,50 eq) en agua (1,67 ml) y la reacción se agitó durante 10 minutos a 120 °C bajo irradiación de microondas. Después, la mezcla se filtró sobre Whatmann y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la fase acuosa resultante se lavó dos veces con EtOAc. Luego, la fase acuosa se acidificó con HCl 1N y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 1,1-dioxo-6-fenil-1,2-benzotiazol-3-ona (409,0 mg; 83 %) como un polvo naranja. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,25 (m, 2H); 8,19 (m, 1H); 7,83 (m, 2H); 7,52 (m, 3H).

Etapas B: 1,1-dióxido de 3-cloro-6-fenil-1,2-benzotiazol



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa A, partiendo de 1,1-dioxo-6-fenil-1,2-benzotiazol-3-ona (409,0 mg; 1,58 mmol; 1,00 eq) para obtener 1,1-dióxido de 3-cloro-6-fenil-1,2-benzotiazol (437,0 mg; cuantitativo) como un sólido marrón, utilizado sin purificación adicional en la siguiente etapa. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,21 (m, 1H); 7,88 (m, 2H); 7,51 (m, 3H); 7,21 (m, 2H).

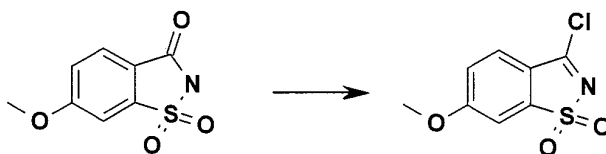
Etapas C: 4-[(E)-[(1,1-dioxo-6-fenil-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 1,1-dióxido de 3-cloro-6-fenil-1,2-benzotiazol (192,7 mg; 0,69 mmol; 1,00 eq) y 2-metoxi-4-[(E)-(metilhidrazono)metil]fenol (ejemplo 1, etapa B, 250,0 mg; 1,39 mmol; 2 eq) proporcionando 4-[(E)-[(1,1-dioxo-6-fenil-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol (11,0 mg; 4 %) como un polvo amarillo. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,74 (s ancho, 1H); 9,13 (d, J = 1,5 Hz, 1H); 8,40 (s, 1H); 8,15 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 8,08 (dd, J = 1,5 Hz, J = 6,0 Hz, 1H); 7,71 (m, 2H); 7,53 (m, 3H); 7,33 (dd, J = 1,9 Hz, J = 8,3 Hz, 1H); 7,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 3,81 (s, 3H), 3,46 (s, 3H).

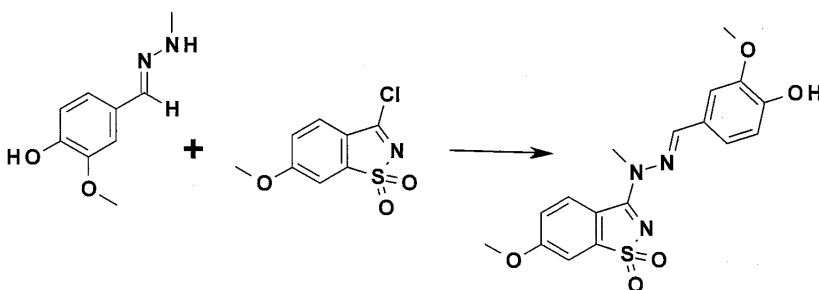
Ejemplo 40: 2-metoxi-4-[(E)-[(6-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metilhidrazono]metil]fenol

Etapa A: 1,1-dióxido de 3-cloro-6-metoxi-1,2-benzotiazol



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa A, partiendo de 6-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-ona (1,00 g; 4,69 mmol; 1,00 eq) para obtener 1,1-dióxido de 3-cloro-6-metoxi-1,2-benzotiazol (1,23 g; cuantitativo) como un sólido naranja, utilizado sin purificación adicional en la siguiente etapa. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,77 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 7,42 (dd, J = 2,3 Hz, J = 8,6 Hz, 1H); 3,95 (s, 3H).

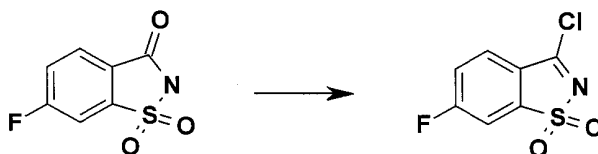
Etapa B: 2-metoxi-4-[(E)-[(6-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metilhidrazono]metil]fenol



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 1,1-dióxido de 3-cloro-6-metoxi-1,2-benzotiazol (200,0 mg; 0,86 mmol; 1,00 eq) y 2-metoxi-4-[(E)-[(6-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metilhidrazono]metil]fenol (ejemplo 1, etapa B, 171,1 mg; 0,95 mmol; 1,10 eq) proporcionando 2-metoxi-4-[(E)-[(6-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metilhidrazono]metil]fenol (37,6 mg; 11 %) como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,74 (s, 1H); 8,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 7,64 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,43 (dd, J = 2,5 Hz, J = 8,9 Hz, 1H); 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,32 (dd, J = 2,0 Hz, J = 8,1 Hz, 1H); 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 3,74 (s, 3H).

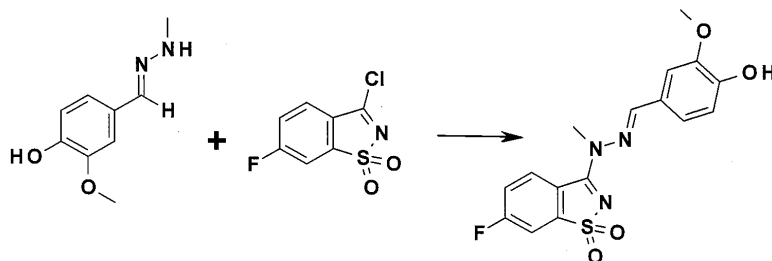
Ejemplo 41: 4-[(E)-[(6-fluoro-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metilhidrazono]metil]-2-metoxifenol

Etapa A: 1,1-dióxido de 3-cloro-6-fluoro-1,2-benzotiazol



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa A, partiendo de 6-fluoro-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-ona (500,0 mg; 2,37 mmol; 1,00 eq) para obtener 1,1-dióxido de 3-cloro-6-fluoro-1,2-benzotiazol (212,00 mg; 41 %) como un sólido de color marrón pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,25 (dd, J = 2,2 Hz, J = 7,3 Hz, 1H); 8,06 (dd, J = 4,4 Hz, J = 8,7 Hz, 1H); 7,78 (m, 1H).

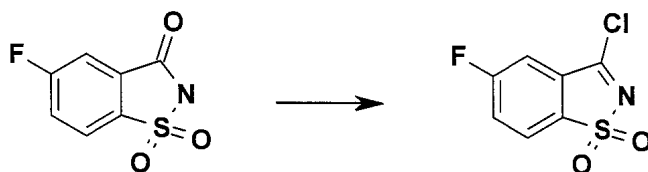
Etapa B: 4-[(E)-[(6-fluoro-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 1,1-dióxido de 3-cloro-6-fluoro-1,2-benzotiazol (50,0 mg; 0,23 mmol; 1,00 eq) y 2-metoxi-4-[(E)-(metilhidrazono)metil]fenol (ejemplo 1, etapa B, 45,0 mg; 0,25 mmol; 1,10 eq) proporcionando 4-[(E)-[(6-fluoro-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol (41,0 mg; 50 %) como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,81 (br s, 1H); 8,92 (m, 1H); 8,37 (s, 1H); 8,14 (dd, J = 6,8 Hz, J = 2,3 Hz, 1H); 7,80 (m, 1H); 7,39 (d, J = 1,5 Hz, 1H); 7,32 (dd, J = 1,5 Hz, J = 8,3 Hz, 1H); 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 3,88 (s, 3H); 3,77 (s, 3H). P.f.: 260-266 °C.

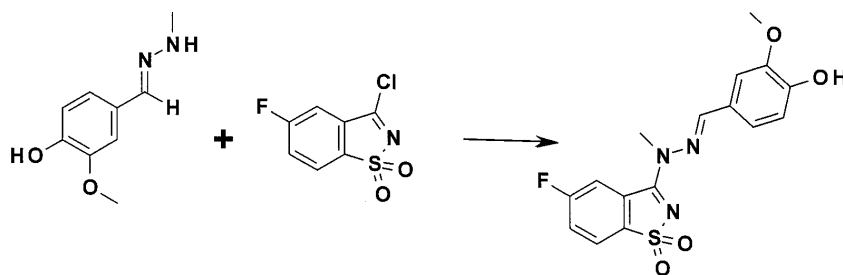
Ejemplo 42: 4-[(E)-[(5-fluoro-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol

Etapa A: 1,1-dióxido de 3-cloro-5-fluoro-1,2-benzotiazol



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa A, partiendo de 5-fluoro-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-ona (500,0 mg; 2,37 mmol; 1,00 eq) para obtener 1,1-dióxido de 3-cloro-5-fluoro-1,2-benzotiazol (276,00 mg; 53 %) como un sólido marrón. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,27 (m, 1H); 7,84 (m, 2H).

Etapa B: 4-[(E)-[(5-fluoro-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol



El compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento detallado en el ejemplo 1, etapa C, partiendo de 1,1-dióxido de 3-cloro-5-fluoro-1,2-benzotiazol (50,0 mg; 0,23 mmol; 1,00 eq) y 2-metoxi-4-[(E)-(metilhidrazono)metil]fenol (ejemplo 1, etapa B, 45,0 mg; 0,25 mmol; 1,10 eq) proporcionando 4-[(E)-[(5-fluoro-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol (28,0 mg; 34 %) como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,83 (s, 1H); 8,65 (m, 1H); 8,38 (s, 1H); 8,17 (dd, J = 5,3 Hz, J = 8,2 Hz, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,42 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 7,27 (dd, J = 1,8 Hz, J = 8,2 Hz, 1H); 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 3,89 (s, 3H); 3,77 (s, 3H). P.f.: 239-241 °C.

Ensayos

Ensayo YAP-TEAD AlphaLISA para la determinación del valor de CI₅₀.

Este ensayo demuestra la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la interacción YAP-TEAD. La unión e inhibición de YAP-TEAD se evaluó controlando la participación del péptido YAP2 (YAP2-His6 (50-114) humano producido en *E. coli*) con TEAD (TEAD1-GST humano (GST-TEAD1 (209-426) producido en *E. coli*) utilizando la tecnología AlphaLISA (Perkin-Elmer). En concreto, en una placa de 384 pocillos (Axygen) se dispensaron 5 µl de compuestos en DMSO al 100 % después de una dilución en serie semilogarítmica, con una concentración

máxima de 10⁻⁶M (10 concentraciones). Se preparó una “solución de 3 componentes” mezclando 15 µg/ml de perlas donantes de glutatión AlphaScreen (PerkinElmer), 15 µg/ml de perlas aceptoras Anti-6xHis AlphaLisA (PerkinElmer) y 9 nM de YAP2 humano en tampón NaCl 100 mM, 25 mM Hepes, 0,1 % BSA, 0,5 % NoNidet®P40. En la placa de ensayo 384 (Proxiplate, Perkin-Elmer)) se mezclaron 2 µl de compuesto en cada concentración, 6 µl de tampón, 6 µl de hTEAD1-GST 9 nM y 6 µl de la “solución de 3 componentes”. Después de 2 h de equilibrado a temperatura ambiente en la oscuridad, las placas se leyeron en un instrumento Envision (excitación a 680 nm/emisión a 570 nm, Perkin Elmer).

Los resultados se expresaron como % de inhibición = 100 x ((Control alto-Cpd)/(Control alto-Control bajo)), donde el control alto es la respuesta máxima obtenida con todos los componentes y el control bajo es la respuesta basal obtenida con todos los componentes sin GST-Tead1. Cpd es la respuesta obtenida para los compuestos de prueba.

La CI₅₀ (concentración inhibitoria máxima media) se determinó ajustando las curvas de respuesta a la concentración utilizando una ecuación de ajuste de curva de 3 parámetros y determinando la concentración correspondiente al 50 % de inhibición.

Se probó la capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la interacción YAP-TEAD tal como se describe en el presente documento. Los ejemplos se probaron en el ensayo anterior y se constató que presentaban una CI₅₀ de aproximadamente 0,083 µM a aproximadamente 11,623 µM.

Los resultados del ensayo YAP/TEAD AlphaLisA se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Determinación del valor de CI₅₀ en el ensayo YAP-TEAD AlphaLISA

Ej.	IC ₅₀ (µM)	Act. Máx. (%)	Ej.	IC ₅₀ (µM)	Act. Máx. (%)
1	0,886	92	22	0,083	97
2	0,949	93	23	0,305	99
3	5,003	88	24	0,902	92
4	0,615	97	25	0,568	90
5	5,498	88	26	0,399	95
6	7,036	95	27	0,891	91
7	4,582	94	28	2,647	94
8	1,100	94	29	0,130	91
9	11,623	96	30	0,878	90
10	4,996	92	31	0,131	92
11	0,475	94	32	0,139	95
12	0,583	95	33	0,766	90
13	2,122	95	34	4,569	97
14	1,626	90	35	0,354	77
15	2,890	89	36	77,960	77
16	0,095	86	37	70,750	74
17	0,150	90	38	105,020	99
18	0,084	97	39	62,21 o	61
19	0,626	92	40	16,250	91
20	3,411	95	41	5,740	85
21	0,123	89	42	2,470	84

Efecto de los compuestos en el ensayo de transactivación TEAD-GAL4 basado en células

Para identificar inhibidores de la interacción YAP-TEAD, se llevó a cabo un ensayo de transactivación transitoria en la línea celular HEK293 (HEK293 GripTite® 293 MSR (Invitrogen R795-07)) utilizando plásmidos que contenían las secuencias TEAD1 de longitud completa, el mutante YAP de longitud completa (S127A, S397A) y un gen reportero de luciferasa. Todas las construcciones de expresión se realizaron en el plásmido de la cadena principal pSG5 en el

que el promotor de SV40 fue sustituido por el promotor CMV. La construcción TEAD1 se preparó clonando el ADNc de TEAD1 humano de longitud completa en fusión con el dominio de unión al ADN Gal4 (AA 1-148) en pSG5_CMV para preparar TEAD1 (FL)_hum_pSG5Gal4_CMV. El mutante YAP de longitud completa (S127A, S397A) también se clonó en pSG5_CMV para preparar YAP (FL)_hum_pSG5_mutS127A_S397A_CMV. El plásmido informador GAL4 (5xRE)_TK(-105/+ 56)_pGL3-Basic contiene 5 copias del elemento de respuesta GAL4 (5'-TCGGAGGACAGTACTCC-3') aguas arriba del promotor de timidina quinasa (TK) (-105/+56) insertado en un vector pGL3-Basic. Para evaluar la selectividad de los compuestos de la presente invención en el bloqueo de la interacción YAP-TEAD, también se estableció un ensayo de transactivación de interacción proteína-proteína de cribado inverso. Brevemente, se produjeron otros dos plásmidos de expresión, pBD-P53 que expresa P53 (AA 72-390) en fusión con Gal4 y l pAD-SV40T que expresa el antígeno T grande de SV40 (AA 84-708, AgT). Se sembraron células HEK293 a 5×10^4 células/pocillo en placas de 96 pocillos (placas de ensayo) en medio DMEM que contenía 4,5 g/l de D-glucosa, 10 % de suero fetal bovino altamente inactivado (HI), 1 % de Glutamax, 1 % de aminoácidos no esenciales y 1 % de piruvato sódico y 0,5 % de penicilina/estreptomicina a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO₂ al 8 %. Después de 24 h, las transfecciones se realizaron utilizando Jet-PEI como transfectante (101B-010 Polyplus Transfection), de acuerdo con las instrucciones del fabricante (N/P = 10) y una relación YAP/TEAD = 10 (por pocillo: 50 ng de YAP (FL), 5 ng de TEAD (FL) y 50 ng de plásmido reportero). Seis horas después de la transfección celular, las placas (placas de ensayo) se lavaron con 100 µl de PBS por pocillo y las células se trataron con compuestos en una dilución semilogarítmica de 0,1 µM a 30 µM o DMSO al 0,5 % como control en DMEM con 4,5 g/l de D-Glucosa sin rojo de fenol, 0,3 % de BSA, 1 % de Glutamax, 1 % de NEAA, 1 % de piruvato sódico. Veinticuatro horas después, se determinó la actividad de luciferasa tras la adición de 100 µl de sistema de ensayo de luciferasa Steady Glo® (Promega E2550) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La actividad de la luciferasa en los extractos de células se midió leyendo la luminiscencia utilizando el dispositivo Envision.

La respuesta celular se determinó ajustando las curvas de respuesta a la concentración utilizando una ecuación de ajuste de curva de 3 parámetros y determinando la concentración que inhibía la actividad de la luciferasa en un 50 %.

Los compuestos probados (ejemplos 1, 2, 7 - Figura 1) inhiben la actividad de la luciferasa entre un 50 % y un 75 % a 30 µM, en condiciones en las que no se observó ningún efecto inhibitor en el ensayo de cribado inverso (P53+AgT).

Inhibición del crecimiento de células tumorales de mesotelioma maligno

Se evaluó la actividad inhibidora del crecimiento de células tumorales de los inhibidores de la interacción YAP-TEAD en la línea celular de mesotelioma NCI-H2052 que alberga una mutación NF2. Esta línea celular se seleccionó en función de su estado mutacional y la capacidad de un ARNip dirigido contra YAP, TAZ o TEAD1-4 para inhibir la proliferación celular. También se tuvo en cuenta la localización nuclear de YAP en la confluencia. Sobre la base de estas observaciones, se pudieron clasificar varias "células dependientes de YAP" en las que YAP es claramente nuclear y en las que se observa una inhibición del crecimiento celular mediante el uso de ARNip (NCI-H2052, SKOV-3, ACHN, A549) y las "células independientes de YAP" en las que YAP se localiza preferentemente en el citoplasma y en las que no se observa ninguna inhibición del crecimiento celular mediante el uso de un ARNip (SW620, Met-5a). Se sembraron 10000 células/pocillo en una placa negra de 96 pocillos con una placa de imágenes tratada con TC con un fondo plano transparente (Falcon # 353219) en un medio convencional con suero (según lo recomendado por la ATCC para cada línea celular), que se sustituyó al día siguiente por un medio de inanición que contenía un 1 % de suero. Tras un día de crecimiento en el medio de inanición, las células se incubaron con compuestos. La concentración inicial fue 30 µM y se realizaron diluciones en serie en DMSO y medio hasta 0,1 µM para lograr una concentración final de DMSO del 0,5 %. A continuación, se dejó que las células crecieran durante 3 días y luego se añadió EdU (Invitrogen, Molecular Probe) en cada pocillo a una concentración final de 10 µM y las células se devolvieron a la incubadora durante 24 h más. Se retiró el medio de inanición y se añadieron 100 µl de PFA al 4 % que contenía colorante Hoechst en cada pocillo para fijar las células. A continuación, las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 15 minutos, se lavaron dos veces con PBS y las células se permeabilizaron añadiendo 100 µl por pocillo de Triton-100 que contenía BSA al 0,3 %. Después de 20 minutos, las células se lavaron con PBS y se realizó la detección de EdU de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se utilizó ImageXpress Micro para la adquisición de imágenes y el software MetaXpress (Molecular Device) se utilizó para el análisis. Los resultados se expresaron como un porcentaje de inhibición (%) de los valores de proliferación celular obtenidos con el tratamiento con DMSO al 0,5 % solo. La respuesta celular se determinó ajustando las curvas de respuesta a la concentración utilizando una ecuación de ajuste de curva de 3 parámetros y determinando la concentración que inhibía el crecimiento celular entre el 50 % y el 100 %. Los compuestos (ejemplos 1, 2, 7) inhibieron la proliferación de células de mesotelioma NCI-H2052 (línea celular mutada NF2; Figura 2) sin mostrar ningún efecto en la línea celular SW620, una "línea celular independiente de YAP", Figura 2. Además, los compuestos de la presente invención inhibieron el crecimiento celular de SKOV-3, A549 y ACHN sin afectar a la proliferación de la línea celular "independiente de YAP", Met-5a (datos no mostrados).

Ejemplo comparativo

Se llevaron a cabo los mismos experimentos con N-[(E)-(3,4-dimetoxifenil)metilnamino]-N-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-amina (compuesto 40 de WO 2004/087153). Este compuesto es el mismo que el del ejemplo 1 de la presente invención, excepto que el resto metoxifenil se sustituye por un resto dimetoxifenilo.

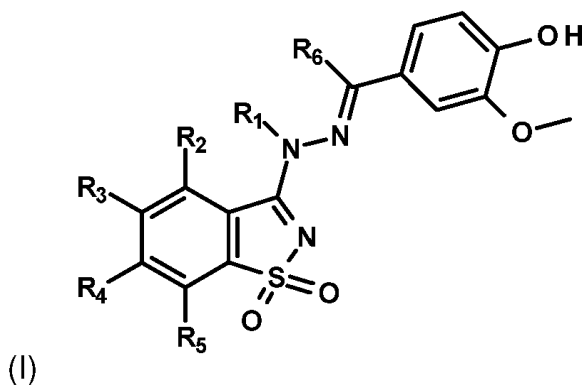
El compuesto de dimetoxifenilo del estado de la técnica mostró una inhibición del 30 % a una concentración de 1 mM. En comparación con el 92 % de inhibición a 0,886 μ M para el compuesto del ejemplo 1, esto muestra que los compuestos del estado de la técnica no son inhibidores de la interacción YAP/TAZ-TEAD.

Referencias

- Avruch y col., *Cell Cycle* 2012, 1090-1096
- Badouel y col., *Curr Opin Cell Biol* 2009, 21, 837-43
- Bianchi y col., *Nat Genet* 1994, 6, 185-192
- Bianchi y col., *Natl Acad. Sci. USA*, 1995, 92, 10854-10858
- Blanchet y col., *Journal of Organic Chemistry*, 72(9), 3199-3206; 2007
- Bott y col., *Nat Genet* 2011, 43, 668-672
- Carbone y col., *Clin Cancer Res* 2012, 18, 598-604
- Chad y col., *Cancer Res* 2010, 70, 8517-25
- Challenger y col. Solicitud de patente internacional del PCT n.º 9920323; 29 de abril de 1999
- Courtin y col., *Helvetica Chimica Acta*, 66(1), 68-75; 1983
- De Christofaro T., *Eur J Cancer* 2011, 926-933
- Deguen y col., *Int J Cancer* 1998, 77, 554-560
- Differding y col., *Helvetica Chimica Acta*, 72(6), 1248-52; 1989
- Dong y col., *Cell*, 2007, 130: 1120-1133
- Forbe y col., *Nucleic Acids Res* 2011, 39, D945-950
- Gray y col., *Tetrahedron Letters*, 41(32), 6237-6240; 2000
- Haffner y col., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20(23), 6989-6992; 2010
- Haffner y col., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20(23), 6983-6988; 2010
- Harvey y col., *Nat Rev Cancer*, 2013, 13, 246-257
- Hong W y col., *Cell Dev Biol* 2012, 23, 785-793
- Huang y col., *Cell* 2005, 122, 421-34
- Kurian y col., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24(17), 4176-4180; 2014
- Lei y col., *Mol Cell Biol* 2008, 28, 2426-36)
- Loghmani-Khouzani y col., *Journal of Chemical Research, Synopses*, (2), 80-81; 2001
- Murakami y col., *Cancer Res* 2011, 71, 873-883
- Park y col., *Environ Health Perspect* 2011, 119, 514-518
- Perez-Serrano y col., *Organic Letters*, 1(8), 1183-1186; 1999
- Ranjit y col., *Journal of Organic Chemistry*, 59(23), 7161-7163; 1994
- Raw y col., *Tetrahedron Letters*, 52(50), 6775-6778; 2011
- Rutledge y col., *Nat Genet* 1994, 6, 180-184
- Schneider y col., *Organic Letters*, 13(14), 3588-3591; 2011
- Sekido y col., *Cancer Res* 1995, 55, 1227
- Sekido y col., *Pathol Int* 2011, 61, 331-344
- Steinhardt y col., *Hum. Pathol* 2008, 39, 1582-9
- Thea y col., *Journal of Organic Chemistry*, 50(12), 2158-2165; 1985
- Tumaneng K y col., *Curr Biol*, 2013, 22, R368-379
- Wang L y col., *Tumour Biol* 2014, 14, 463-468
- Wang y col., *Cancer Sci* 2010, 101, 1279-85
- Yokoyama y col., *Carcinogenesis* 2008, 29, 2139-2146
- Yu Fx y col., *Genes Dev* 2013, 27, 355-371
- Zeng y col., *Cancer Cell* 2008, 13, 188-192
- Zhao y col., *Cancer Res* 2009, 69, 1089-98
- Zhao y col., *Gens Dev* 2008, 22, 1962-71
- Zhao y col., *Genes Dev* 2007, 21: 2747-2761
- Zhou y col., *Oncogene* 2011, 30, 2181-86

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



5

en donde:

- R₁ es alquilo o alquil-R₇ o -aril-R₇;
 R₂, R₃, R₄, R₅ son independientemente H, halo, -B(O-R₁₁)₂, alquilo, alcoxilo, hidroxicarbonilo, -COOR₁₁,
 -CO-NR₈R₉ o arilo;
 R₆ es H o alquilo; o
 R₁ y R₆ se unen para formar un heterociclo de 5 o 6 miembros;
 R₇ es hidroxilo, alquilhidroxilo, -NR₈R₉, -CO-X-R₁₀, -CN, -CF₃, arilo;
 R₈ y R₉ son independientemente H, alquilo o forman junto con el átomo de nitrógeno un grupo cíclico de 3 a 6
 miembros;
 X es -O- o -NR₁₁-;
 R₁₀ es H, alquilo o hidroxialquilo;
 R₁₁ es H o alquilo;
 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en donde R₃ es halo, alquilo, alcoxilo o hidroxicarbonilo.
 3. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 o 2, en donde R₅ es halo, alquilo, alcoxilo o hidroxicarbonilo.
 4. Compuesto según la reivindicación 1, en donde R₄ es halo, alquilo, alcoxilo o hidroxicarbonilo.
 5. Compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona entre:

- 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-hidroxietyl)hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-etil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-morfolinoetil)hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(3-hidroxipropil)hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 clorhidrato de 4-[(E)-[3-(dimetilamino)propil-(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-metoxietyl)hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 ácido 3-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-[(E)-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)metilenamino]amino]propanoico
 2-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-[(E)-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)metilenamino]amino]-N-(2-hidroxietyl)acetamida
 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(3-metoxipropil)hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-isopropil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 4-[(E)-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2,2,2-trifluoroetil)hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 ácido 4-[(1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-[(E)-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)metilenamino]amino]benzoico

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, que se selecciona entre:

- 4-[(E)-[2-hidroxietyl-(5-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 2-metoxi-4-[(E)-[(5-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-morfolinoetil)hidrazono]metil]fenol
 clorhidrato de 2-metoxi-4-[(E)-[(5-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(3-morfolinopropil)hidrazono]metil]fenol
 4-[(E)-[3-hidroxipropil-(5-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]-2-metoxifenol

2-metoxi-4-[(E)-[(5-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-metoxietil)hidrazono]metil]fenol
 2-metoxi-4-[(E)-[metil-(5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]fenol
 clorhidrato de 2-metoxi-4-[(E)-[(5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-morfolinoetil)hidrazono]metil]fenol
 4-[(E)-[2-hidroxietil-(5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 2-metoxi-4-[(E)-[2-metoxietil-(5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]fenol
 2-metoxi-4-[(E)-[(5-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]fenol
 4-[(E)-[(5-fluoro-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, que se selecciona entre:

4-[(E)-[(5,7-dimetoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 4-[(E)-[(5,7-dimetoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-hidroxietil)hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 clorhidrato de 4-[(E)-[(5,7-dimetoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-morfolinoetil)hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 4-[(E)-[(5,7-dimetoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-metoxietil)hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 4-[(E)-[(5-fluoro-7-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 2-metoxi-4-[(E)-[(7-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]fenol
 4-[(E)-[2-hidroxietil-(7-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 clorhidrato de 2-metoxi-4-[(E)-[(7-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-morfolinoetil)hidrazono]metil]fenol
 2-metoxi-4-[(E)-[(7-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-metoxietil)hidrazono]metil]fenol
 4-[(E)-[2-hidroxietil-(7-metoxi-5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]-2-metoxifenol
 2-metoxi-4-[(E)-[2-metoxietil-(7-metoxi-5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]fenol
 2-metoxi-4-[(E)-[(7-metoxi-5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]fenol
 clorhidrato de 2-metoxi-4-[(E)-[(7-metoxi-5-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-(2-morfolinoetil)hidrazono]metil]fenol

y farmacéuticamente sales aceptables de los mismos.

8. Compuesto según la reivindicación 1 o 4, que se selecciona entre:

2-metoxi-4-[(E)-[metil-(6-metil-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)hidrazono]metil]fenol
 ácido 3-[[[(E)-(4-hidroxí-3-metoxi-fenil)metilnamino]-metil-amino]-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-6-carboxílico
 2-metoxi-4-[(E)-[(6-metoxi-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metilhidrazono]metil]fenol
 4-[(E)-[(6-fluoro-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-il)-metil-hidrazono]metil]-2-metoxifenol

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

9. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en terapia.

11. Inhibidor de la interacción YAP/TAZ-TEAD para su uso en el tratamiento del mesotelioma maligno, en donde dicho inhibidor es un compuesto de una de las reivindicaciones 1 a 8 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. Inhibidor de la interacción YAP/TAZ-TEAD para su uso en el tratamiento de cualquier indicación de cáncer en donde YAP se localiza en el núcleo de las células tumorales, tales como cáncer de pulmón, tiroides, ovario, colorrectal, próstata, páncreas, esófago, hígado, mama y piel, en donde dicho inhibidor es un compuesto de una de las reivindicaciones 1 a 8 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

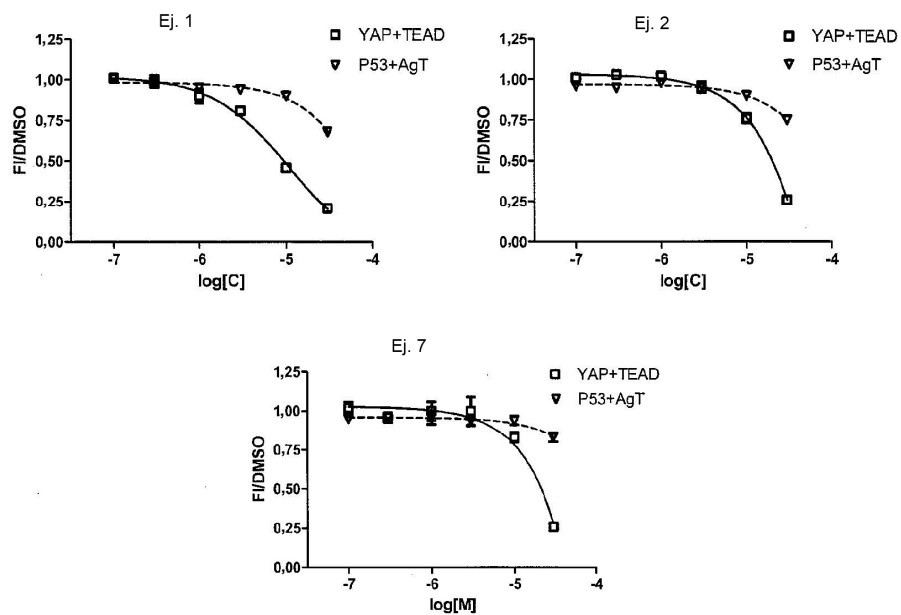


FIG. 1

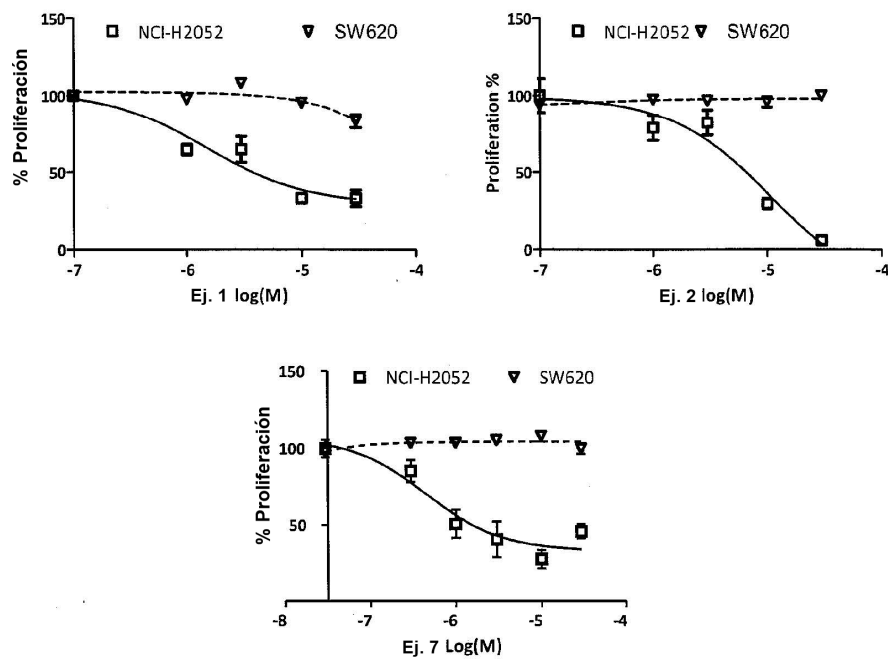


FIG. 2