

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:

C07D 277/62 (2015.01) **A61K 31/428** (2015.01)
A61P 3/04 (2015.01) **A61P 3/06** (2015.01)
A61P 3/10 (2015.01) **A61P 7/02** (2015.01)
A61P 9/00 (2015.01) **A61P 9/10** (2015.01)
A61P 9/12 (2015.01) **A61P 13/04** (2015.01)
A61P 13/12 (2015.01) **A61P 19/06** (2015.01)
C07D 417/02 (2015.01) **A61K 31/427** (2015.01)
C07D 417/10 (2015.01)

(22) Data de pedido: **2010.09.29**

(30) Prioridade(s): **2009.09.30 JP 2009227402**

(43) Data de publicação do pedido: **2012.08.08**

(45) Data e BPI da concessão: **2015.07.29**
213/2015

(73) Titular(es):

FUJI YAKUHIN CO., LTD.
4-383 SAKURAGI-CHO OMIYA-KU SAITAMA-
SHI, SAITAMA 330-0854 **JP**

(72) Inventor(es):

SEIICHI KOBASHI **JP**
JUNICHIRO UDA **JP**
SACHIHO MIYATA **JP**
TSUTOMU INOUE **JP**
NAOKI ASHIZAWA **JP**

(74) Mandatário:

ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO
RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE FENOL**

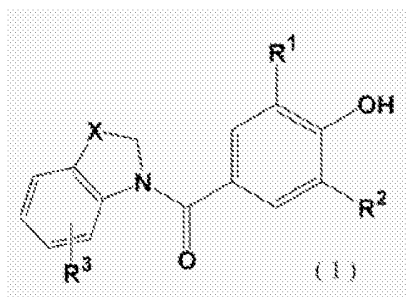
(57) Resumo:

SÃO DIVULGADOS UM NOVO COMPOSTO E UM PRODUTO FARMACÊUTICO, CADA UM TENDO UM NOTÁVEL EFEITO URICOSÚRICO. SÃO ESPECIFICAMENTE DIVULGADOS: UM NOVO DERIVADO DE FENOL REPRESENTADO PELA FÓRMULA GERAL (1) QUE É MOSTRADA NA FIG. 1; UM SEU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL; UM HIDRATO DO DERIVADO OU DO SAL; E UM SOLVATO DO DERIVADO OU DO SAL. (NA FÓRMULA, R1 E R2 PODEM SER IGUAIS OU DIFERENTES E CADA REPRESENTA UM GRUPO ALQUILO INFERIOR, UM GRUPO ALCENILO INFERIOR, UM GRUPO ALCINILO INFERIOR, UM GRUPO ALCOXILO INFERIOR, UM GRUPO HALOGENOALQUILO, UM GRUPO HALOGENOALCOXILO, UM GRUPO ALQUILSULFANILO, UM GRUPO ALQUILSULFINILO, UM GRUPO ALQUILSULFONILO, UM GRUPO CARBAMOÍLO SUBSTITUÍDO COM UM GRUPO ALQUILO INFERIOR, UM GRUPO N-CARBONILO HETEROCÍCLICO SATURADO CONTENDO AZOTO, UM ÁTOMO DE HALOGÉNEO, UM GRUPO CIANO OU UM ÁTOMO DE HIDROGÉNIO; R3 REPRESENTA UM GRUPO ALQUILO INFERIOR, UM GRUPO HALOGENOALQUILO, UM ÁTOMO DE HALOGÉNEO, UM GRUPO HIDROXILO OU UM ÁTOMO DE HIDROGÉNIO; E X REPRESENTA UM ÁTOMO DE ENXOFRE, UM GRUPO -S(=O)- OU UM GRUPO -S(=O)2-).

RESUMO

"DERIVADOS DE FENOL"

São divulgados um novo composto e um produto farmacêutico, cada um tendo um notável efeito uricosúrico. São especificamente divulgados: um novo derivado de fenol representado pela fórmula geral (1) que é mostrada na Fig. 1; um seu sal farmacêuticamente aceitável; um hidrato do derivado ou do sal; e um solvato do derivado ou do sal. (Na fórmula, R^1 e R^2 podem ser iguais ou diferentes e cada representa um grupo alquilo inferior, um grupo alcenilo inferior, um grupo alcinilo inferior, um grupo alcoxilo inferior, um grupo halogenoalquilo, um grupo halogenoalcoxilo, um grupo alquilsulfanilo, um grupo alquilsulfinilo, um grupo alquilsulfonilo, um grupo carbamoílo substituído com um grupo alquilo inferior, um grupo N-carbonylo heterocíclico saturado contendo azoto, um átomo de halogéneo, um grupo ciano ou um átomo de hidrogénio; R^3 representa um grupo alquilo inferior, um grupo halogenoalquilo, um átomo de halogéneo, um grupo hidroxilo ou um átomo de hidrogénio; e X representa um átomo de enxofre, um grupo $-S(=O)-$ ou um grupo $-S(=O)_2-$).



DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE FENOL"

Campo Técnico

A presente invenção refere-se a um novo derivado de fenol que exhibe uma elevada concentração de um composto inalterado na urina e também tem uma notável ação uricosúrica, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou um seu hidrato ou um seu solvato, e um agente farmacêutico contendo o mesmo como um ingrediente ativo.

Técnica Anterior

O ácido úrico é gerado por catabolismo da purina, a qual é formada por decomposição de ácido nucleico e trifosfato de adenosina (ATP), a qual é uma fonte de energia do corpo vivo, e, de seguida, por oxidação a purina metabolizada, xantina, por oxidase da xantina ou desidrogenase da xantina. No caso dos humanos, o ácido úrico (constante de dissociação $pK_a = 5,75$) é um metabolito final da purina e está presente no organismo como um ácido úrico livre ou sal.

O ácido úrico é normalmente excretado na urina e é provocada hiperuricemia quando a produção de ácido úrico excede a sua excreção e o ácido úrico no sangue está aumentado. Quando um excesso do nível de ácido úrico no sangue, acima do limite de solubilidade superior (cerca de 7 mg/dL), permanece por um longo

período, é precipitado um cristal de um urato (geralmente o sal de sódio).

O cristal de urato é depositado nos tecidos cartilaginosos ou articulações para formar um precipitado e levando, assim, ao nó gotoso. Deste modo, é causada artrite gotosa aguda e evoluiu para artrite gotosa crónica.

Quando o cristal do urato é precipitado na urina, são criados danos renais (rim gotoso), tais como nefrite intersticial, cálculos reais e semelhantes. Depois de se acalmar o acesso de artrite gotosa aguda, é realizada farmacoterapia em conjunto com o suporte de melhoria do estilo de vida, de modo a corrigir a hiperuricemia.

É importante corrigir a hiperuricemia e gerir adequadamente um valor de ácido úrico, de modo a evitar artritismo gotoso agudo, rim gotoso, cálculos renais e semelhantes.

Considera-se que a hiperuricemia é agravada por doenças relacionadas com o estilo de vida, tais como obesidade, hiperlipidemia, tolerância anormal à glicose e hipertensão a um grau elevado (ver Literatura Não de Patente 1 (pp7-9)). Um aumento na concentração sérica de urato apresenta uma relação positiva com uma taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares. Uma vez que uma alta concentração sérica de urato aumenta a morte devido a doenças cardiovasculares, é sugerido que um aumento no nível sérico de ácido úrico é isoladamente e significativamente envolvido num risco de morte devido a doenças cardiovasculares, (ver Literatura Não de Patente 2).

É também sugerido que a concentração sérica de urato é um forte fator de risco de enfarte do miocárdio e hemorragia cerebral (ver Literatura Não de Patente 3). Tem sido relatado, até agora, que a hiperuricemia está associada com a obesidade, hiperlipidemia, dislipidemia, tolerância anormal à glicose, diabetes, síndrome metabólica, doença renal (por exemplo, insuficiência renal, proteína na urina, doença renal em fase final (ESRD), etc.), doenças cardiovasculares (por exemplo, hipertensão, doença da artéria coronária, doença da artéria carótida, disfunção endotelial, arteriosclerose, hipertrofia cardíaca, doença vascular cerebral, etc.) ou um fator de risco destas doenças (ver Literatura Não de Patente 2 a 11). Também tem sido relatado que a concentração de ácido úrico no cefalorraquidiano aumenta na demência vascular (ver Literatura Não de Patente 12).

Nestas circunstâncias, é sugerido que a diminuição no nível de urato no sangue pode atrasar o processo de doença renal e pode também reduzir o risco de doença cardiovascular (ver Literatura Não de Patente 5, 8, 13 e 14), e é relatado que o tratamento também deve ser aplicado a hiperuricemia assintomática (ver Literatura Não de Patente 14).

Deste modo, é considerado que uma diminuição no nível de urato no sangue, nas doenças acima mencionadas, é eficaz para o tratamento ou prevenção destas doenças e é também importante do ponto de vista da prevenção da recorrência de acidente cardiovascular e manutenção da função renal.

O principal fator de aumento do nível de urato no sangue inclui sobreprodução e subexcreção de ácido úrico. É considerado que um método para a supressão da produção de ácido úrico ou

aceleração da excreção de ácido úrico é eficaz como um método para diminuir um nível de urato no sangue. É conhecido que um fármaco (inibidor da produção de ácido úrico) tendo um mecanismo de ação do primeiro inclui alopurinol, enquanto um fármaco (fármaco uricosúrico) tendo um mecanismo de ação do último inclui benzobromarona, probenecida, documento JP-A-2006-176505 (Literatura de Patente 1), ou semelhantes.

As diretrizes Japonesas para a gestão da hiperuricemia e gota descrevem que, no caso de um tratamento de hiperuricemia, um fármaco uricosúrico é aplicado para doentes com subexcreção de ácido úrico e um inibidor da produção de ácido úrico é aplicado em doentes com sobreprodução de ácido úrico, respetivamente, como uma regra geral (ver Literatura Não de Patente 1 (pp.31-32)).

É referido, no Japão, que os doentes com subexcreção de ácido úrico constituem cerca de 60% dos doentes com hiperuricemia e doentes do tipo misto, com subexcreção e sobreprodução de ácido úrico, constituem cerca de 25% dos doentes com hiperuricemia (Literatura Não de Patente 15). Também está relatado que a subexcreção de ácido úrico é observada em cerca de 85% de doentes com gota e, mesmo em doentes com sobreprodução de ácido úrico, uma média na eliminação de ácido úrico é significativamente mais baixa do que a de uma pessoa saudável e é sugerida a subexcreção de ácido úrico como um fenómeno comum em todos os doentes com gota (Literatura Não de Patente 16).

Assim, o tratamento de doentes com subexcreção de ácido úrico é considerado ser importante na hiperuricemia

(particularmente gota) e a importância da existência de um fármaco uricosúrico é marcadamente grande.

Entre os principais fármacos uricosúricos, a probenecida é pouco utilizada, uma vez que tem uma fraca ação, e são reconhecidos distúrbios gastrointestinais e uma interação com outros fármacos, enquanto é relatado sérios danos hepáticos na benzobromarona que tem uma forte ação uricosúrica e é popularmente utilizado como um fármaco uricosúrico no Japão (ver Literatura Não de Patente 17).

A benzobromarona ou um seu análogo exibem toxicidade mitocondrial, por exemplo, inibição da complexa atividade enzimática de uma cadeia respiratória mitocondrial, ação de desacoplamento, inibição da respiração, inibição da β oxidação de ácidos gordos, redução do potencial da membrana mitocondrial, apoptose, produção de espécies reativas de oxigénio e semelhantes, e é sugerido que a toxicidade mitocondrial está envolvida no início de lesões hepáticas (ver Literatura Não de Patente 18 e 19). Um metabolito ativo da benzobromarona, 6-hidroxibenzobromarona exhibe, também, toxicidade contra a mitocôndria.

Além disso, a benzobromarona tem uma ação de inibição do citocromo P450 (CYP), o qual é um enzima de metabolização de fármacos e revela uma inibição particularmente forte contra CYP2C9, e é sugerido provocar uma interação medicamentosa farmacocinética (ver Literatura Não de Patente 20 e 21).

O documento JP-A-2006-176505 (Literatura de Patente 1) descreve um composto de anel fundido contendo azoto, o qual tem uma ação inibidora sobre URAT1 como um tipo de transportadores

de urato e também tem uma estrutura análoga à dos compostos da presente invenção. No entanto, o composto não tem um efeito suficiente e ainda não foi desenvolvido um novo fármaco uricosúrico viável.

Tem sido recentemente obtida a conclusão de que uma ação uricosúrica depende da concentração de um fármaco tendo a mesma ação na urina, isto é, um fármaco uricosúrico exibe eficácia como fármaco ao ser excretado na urina (ver Literatura de Patente 2, Literatura Não de Patente 22 e 23).

Deste modo, é esperado um fármaco uricosúrico mais eficaz, o qual é excretado na urina em maiores quantidades. No entanto, os fármacos uricosúricos acima existentes mostram uma drástica baixa concentração na urina e não pode ser dito que seja obtida uma atividade satisfatória.

Em relação à excreção do fármaco na urina, pode ser estimado o caso em que o fármaco administrado é excretado inalterado como um composto tal como está, e o caso em que o fármaco é convertido num metabolito ativo e, em seguida, excretado. Neste último caso, existe o risco de uma diferença individual na produção do metabolito ativo poder aumentar. De modo a obter uma eficácia e segurança estável do fármaco, é mais desejável um fármaco a ser excretado na forma de composto inalterado.

Assim, é desejado desenvolver um fármaco que apresenta uma elevada concentração de um composto inalterado na urina e que também tem uma ação uricosúrica notável e alta segurança por comparação com um fármaco uricosúrico existente.

Lista de Citações

Literatura de Patente

Literatura de Patente 1: documento JP-A-2006-176505

Literatura de Patente 2: documento WO 2005/121112

Literatura Não de Patente

Literatura Não de Patente 1: Diretrizes para a Gestão da hiperuricemia e gota (Primeira Edição) pp. 7-9 e pp.31-32, Metabolismo do Ácido Nucleico e da Gota, Vol. 26, suplemento 1, 2002, Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism.

Literatura Não de Patente 2: JAMA 283:2404-2410 (2000)

Literatura Não de Patente 3: Stoke 37:1503-1507 (2006)

Literatura Não de Patente 4: Nephrology 9:394-399 (2004)

Literatura Não de Patente 5: Semin. Nephrol. 25:43-49 (2005)

Literatura Não de Patente 6: J. Clin. Hypertens. 8:510-518 (2006)

Literatura Não de Patente 7: J. Hypertens. 17:869-872 (1999)

Literatura Não de Patente 8: Curr. Med. Res. Opin.
20:369-379 (2004)

Literatura Não de Patente 9: Curr. Pharm. Des. 11:4139-4143
(2005)

Literatura Não de Patente 10: Hypertension 45:991-996
(2005)

Literatura Não de Patente 11: Arch. Intern. Med.
169:342-350 (2009)

Literatura Não de Patente 12: J. Neural. Transm. Park Dis.
Dement. Sect. 6:119-126 (1993)

Literatura Não de Patente 13: Am. J. Kidney Dis. 47:51-59
(2006)

Literatura Não de Patente 14: Hyperuricaemia and Gout
9:61-65 (2001)

Literatura Não de Patente 15: Nippon Rinsho 54:3230-3236
(1996)

Literatura Não de Patente 16: Nippon Rinsho 54:3248-3255
(1996)

Literatura Não de Patente 17: J. Hepatol. 20:376-379 (1994)

Literatura Não de Patente 18: J. Hepatol. 35:628-636 (2001)

Literatura Não de Patente 19: Hepatology 41:925-935 (2005)

Literatura Não de Patente 20: Journal of Saitama Medical University (J. Saitama. Med. School) 30:187-194 (2004)

Literatura Não de Patente 21: Drug Metab. Dispos. 31:967-971 (2003)

Literatura Não de Patente 22: Proceedings of the 42nd Annual Meeting of the Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism, p.59 (2009)

Literatura Não de Patente 23: ACR 2008 Annual Scientific Meeting, N°. 28

Sumário da Invenção

Problema técnico

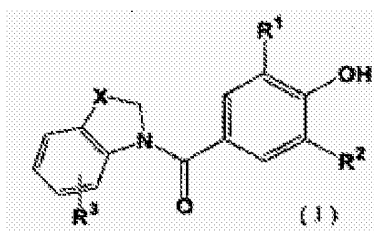
Um objetivo da presente invenção é proporcionar novos compostos e medicamentos, tendo cada uma ação uricosúrica notável.

Solução para o problema

A presente requerente estudou intensamente de modo a atingir o objetivo acima e encontrou um novo derivado de fenol tendo uma elevada segurança e uma notável ação uricosúrica e, assim, a presente invenção foi realizada.

Isto é, de acordo com a presente invenção, é proporcionado um novo derivado de fenol representado pela seguinte fórmula geral (1):

[Fórmula Química 1]



em que R¹ representa um grupo alquilo selecionado de um grupo etilo, um grupo isopropilo, um grupo n-butilo, um grupo t-butilo, um grupo ciclopropilo ou um grupo ciclobutilo; um grupo trifluorometilo; um grupo alquilsulfanilo selecionado de um grupo metilsulfanilo, um grupo etilsulfanilo ou um grupo isopropilsulfanilo; e um átomo de halogéneo selecionado de cloro ou flúor; R² representa um grupo ciano ou um átomo de halogéneo selecionado de entre cloro ou flúor; R³ representa um grupo hidroxilo, um grupo trifluorometilo ou um átomo de hidrogénio; e X representa -S(=O)₂-; um seu sal farmacêuticamente aceitável, e um seu hidrato e um seu solvato, e uma composição farmacêutica que os contém.

O grupo alquilo representado por R¹ é um grupo etilo, um grupo isopropilo, um grupo n-butilo, um grupo t-butilo, um grupo ciclopropilo ou um grupo ciclobutilo. O grupo halogenoalquilo é um grupo trifluorometilo. O grupo alquilsulfanilo é um grupo metilsulfanilo, um grupo etilsulfanilo ou um grupo isopropilsulfanilo. O átomo de halogéneo é um átomo de flúor ou um átomo de cloro. R² é um átomo de flúor, um átomo de cloro ou

um grupo ciano. X é $-S(=O)_2-$. R^3 é um grupo hidroxilo, um grupo trifluorometilo ou um átomo de hidrogénio.

De um modo mais preferido, podem ser exemplificados compostos nos quais o símbolo X é $-S(=O)_2-$, R^1 é um grupo etilo ou um grupo ciclobutilo, um grupo etinilo, um grupo trifluorometilo, um grupo alquilsulfanilo selecionado de um grupo metilsulfanilo ou um grupo etilsulfanilo, ou cloro, R^2 é um grupo ciano ou cloro e R^3 é um átomo de hidrogénio.

Especificamente, os compostos são, de um modo preferido 3-(3,5-dicloro-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole, 3-(3-cloro-5-ciano-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole, 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole, 3-(3-ciano-5-etil-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole, 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-metilsulfanilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole, 3-(3-ciano-5-etilsulfanil-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole, 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilsulfanilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole, 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole, 3-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole, 3-(3-ciano-5-ciclopropil-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, ou um seu hidrato ou um seu solvato.

Em relação aos compostos da presente invenção, podem existir isómeros geométricos, isómeros óticos ou diastereoisómeros.

Os compostos da presente invenção podem formar um sal de adição de base ou um sal de adição de ácido dependendo de um

tipo de substituinte. Não existe qualquer limitação particular sobre o tipo de um sal e os seus exemplos incluem, mas não estão limitados a sais de metais, tais como sais de sódio, sais de potássio e sais de cálcio; sais de adição de base, tais como sais de amónio e sais de aminas orgânicas; sais de ácidos minerais, tais como cloridratos, sulfatos e nitratos; sais de ácidos orgânicos, tais como p-toluenossulfonatos, metanossulfonatos e tartaratos.

Os compostos da presente invenção e os seus sais, podem existir como um hidrato ou um solvato e estas substâncias também estão abrangidas no âmbito da presente invenção. Exemplos do hidrato incluem 1/2 hidratos, mono-hidratos, di-hidratos e semelhantes.

Não existe qualquer limitação particular sobre o método para a síntese dos compostos da presente invenção e, por exemplo, estes podem ser sintetizados de acordo com os seguintes passos. Nesse caso, estes podem ser produzidos, por vezes, eficazmente do ponto de vista de uma técnica de síntese, pela introdução de um grupo de proteção apropriado para um grupo funcional num material de partida ou num intermediário, dependendo do tipo do grupo funcional. Exemplos de um tal grupo funcional incluem um grupo amino, um grupo hidroxilo, um grupo carboxilo e semelhantes. Quando a síntese é realizada pela introdução de um grupo de proteção para o grupo funcional, um composto desejado pode ser obtido por remoção apropriada do grupo de proteção nas respetivas etapas de síntese. Exemplos do tipo de um tal grupo de proteção e métodos para proteção e desproteção dos mesmos incluem os descritos em, por exemplo, Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis (Quarta Edição)", e semelhantes.

Efeitos Vantajosos da Invenção

Um novo derivado de fenol da presente invenção, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou um seu hidrato ou um seu solvato, exibe uma elevada concentração de um composto inalterado na urina, e também tem uma excelente ação uricosúrica e é excelente em segurança, e é, portanto, útil como um medicamento para a aceleração da excreção de ácido úrico; um medicamento para a redução da quantidade de ácido úrico e/ou a concentração de ácido úrico no sangue e/ou em tecido; um medicamento para utilização na prevenção e/ou tratamento de uma doença associada com ácido úrico no sangue e/ou em tecido; um medicamento para utilização na prevenção e/ou tratamento da hiperuricemia; e um medicamento para utilização na prevenção e/ou tratamento de uma doença associada com a hiperuricemia e/ou uma doença acompanhada por hiperuricemia.

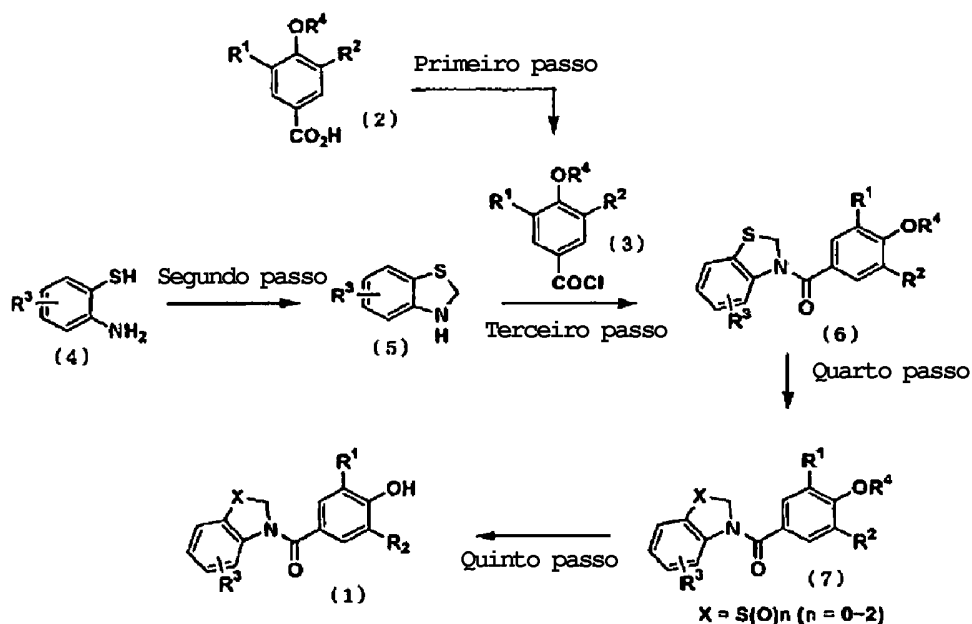
Breve Descrição dos Desenhos

A Fig. 1 é uma fórmula geral que mostra um novo derivado de fenol da presente invenção.

Descrição das Formas de Realização

Um método típico para a síntese de novos derivados de fenol representados pela seguinte fórmula geral (1) da presente invenção será descrito abaixo.

<Método de produção>



Primeiro passo: O cloreto de ácido (3) pode ser sintetizado a partir de um intermediário de ácido carboxílico (2), como um material de partida, num solvente orgânico, utilizando cloreto de tionilo, pentacloreto de fósforo, tricloreto de fósforo, oxicloreto de fósforo, cloreto de oxalilo e semelhantes.

Segundo passo: 2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole substituído (5) com R^3 pode ser obtido fazendo reagir um 2-aminobenzenotiol substituído (4) com R^3 com uma solução de formalina aquosa, ou um equivalente de formaldeído, tal como paraformaldeído.

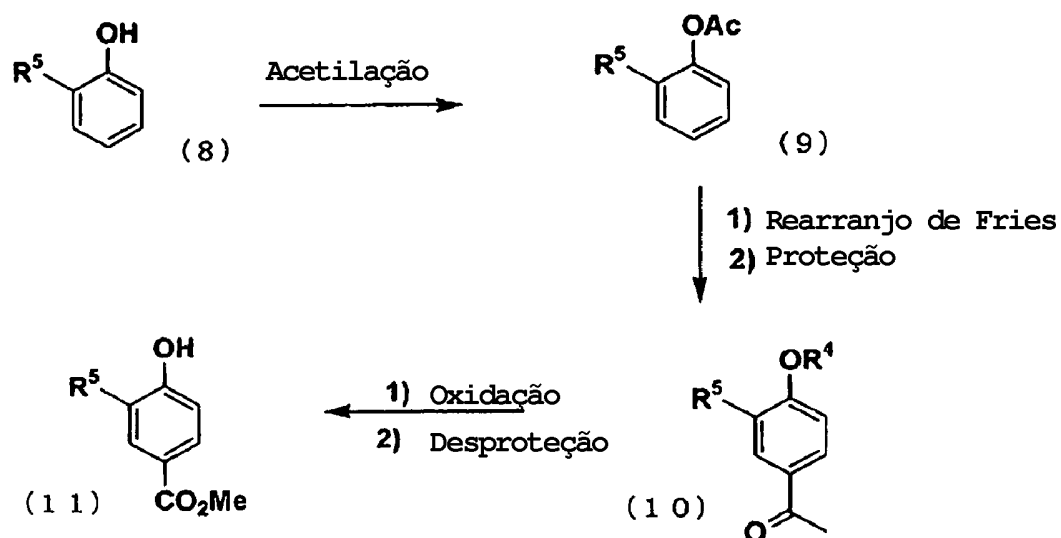
Terceiro passo: Um composto de amida (6) pode ser sintetizado condensando cloreto de ácido cujo fenol é protegido, sintetizado no primeiro passo, e 2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

substituído com R^3 sintetizado no segundo passo na presença de uma base convencional.

Quarto passo: Quando R^1 , R^2 e R^3 do composto de amida (6) são grupos funcionais que não são influenciados por oxidação, sulfóxido ou sulfona podem ser obtidos por oxidação convencional, utilizando um peróxido de ácido orgânico, tais como ácido perclorobenzóico ou ácido peracético, peróxido de hidrogénio e um catalisador. Quando R^1 é um grupo funcional que é influenciado por oxidação, por exemplo, um grupo alquilsulfanilo ou semelhantes, um derivado de sulfona pode ser sintetizado por realização simultânea da oxidação. No caso da síntese de um derivado no qual R^1 é um grupo alquilsulfanilo, o derivado pode ser obtido a partir de um composto em que R^1 é um grupo halogéneo, tal como iodo, utilizando uma reação de acoplamento ou semelhante.

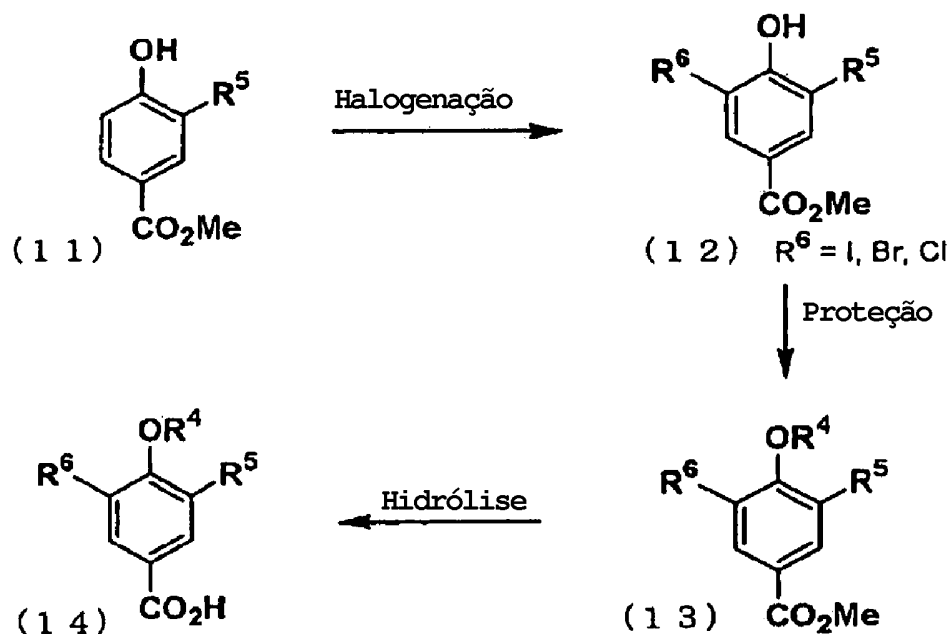
Quinto passo: Em relação à desproteção de um grupo fenol-hidroxilo protegido, por exemplo, o produto objeto (1) pode ser sintetizado sob as condições de desproteção descritas em "Protective Groups in Organic Synthesis (Quarta Edição)" (escrito por Greene e Wuts). Por exemplo, quando um grupo protetor é um grupo metilo, o produto objeto (1) pode ser obtido aquecendo, pelo menos, um equivalente de quantidade de cloreto de lítio em N,N-dimetilformamida. No caso de um grupo benzilo, o produto objetivo (1) pode ser obtido realizando hidrogenação catalítica na presença de um catalisador, tal como paládio.

O intermediário de ácido carboxílico (2) para ser utilizado no primeiro passo pode ser sintetizado, a partir dos respectivos materiais de partida, por realização seguinte operação convencional de reação, como mostrado no esquema seguinte.



Método de síntese i) Método para a síntese do éster do ácido 4-hidroxibenzóico substituído na posição 3: Por exemplo, em relação a um composto no qual R^5 é um grupo trifluorometoxilo, é possível sintetizar um composto (11) no qual R^5 é um grupo trifluorometoxilo, o qual é um material de partida do método de síntese II), por acetilação de 2-trifluorometoxifenol (8) com anidrido acético ou semelhante, realizando o rearranjo de Fries utilizando ácido trifluorometanossulfônico ou semelhante, e, em seguida, realizar a proteção do grupo hidroxilo e esterificação através de uma reação de halofórmio.

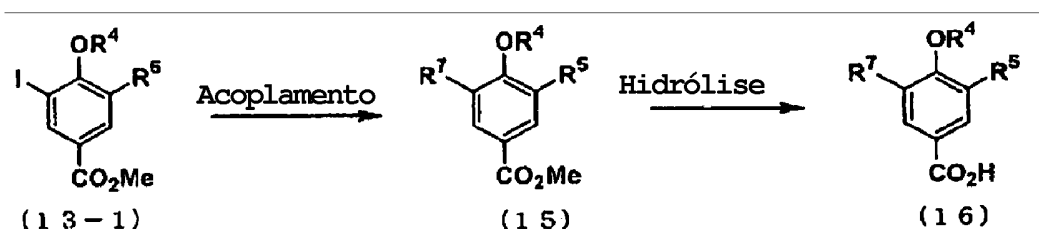
Método de síntese II) É possível sintetizar um composto no qual R^6 é um átomo de halogéneo e R^5 é um grupo ciano, um grupo trifluorometilo ou um grupo trifluorometoxilo a partir do éster do ácido 4-hidroxibenzóico (11) substituído na posição 3 pelo procedimento seguinte.



Por exemplo, é possível sintetizar um éster intermediário (13) em que R⁶ é um átomo de halogéneo e R⁵ é um grupo ciano por halogenação do éster do ácido 3-ciano-4-hidroxibenzóico (11) com um agente de halogenação convencional, tais como N-clorossuccinimida (NCS), N-bromossuccinimida (NBS) ou N-iodossuccinimida (NIS) e, em seguida, fazendo reagir um grupo fenol-hidroxilo com ácido dimetilsulfúrico, brometo de benzilo ou semelhantes, na presença de uma base convencional, protegendo, deste modo, com R⁴ (grupo metilo, grupo benzilo, etc.). O intermediário éster (13), assim obtido, é submetido a uma reação de hidrólise convencional para se obter um ácido carboxílico intermediário (14). Sob as seguintes condições de hidrólise, por exemplo, o ácido carboxílico intermediário pode ser sintetizado fazendo reagir, à temperatura ambiente ou sob refluxo térmico, num solvente orgânico, água ou uma mistura de solventes com um solvente orgânico, na presença da quantidade reacional correspondente de um ácido ou uma base. Exemplos do ácido incluem ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido

bromídrico, ácido trifluoroacético e semelhantes, e exemplos de bases incluem hidróxido de sódio, hidróxido de lítio e semelhantes.

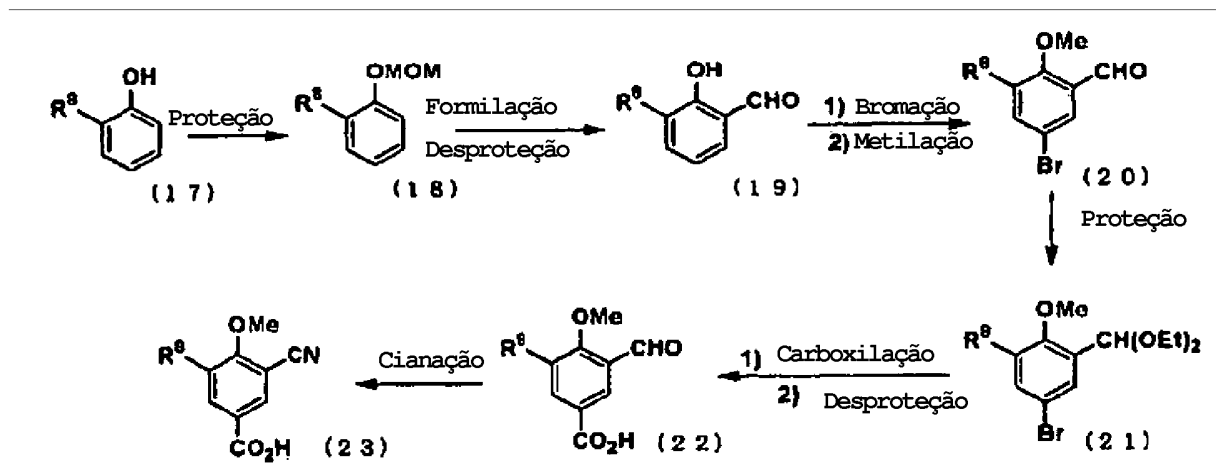
Em relação a um éster intermediário (13-1), no qual R^6 é um átomo de iodo, o átomo de iodo pode ser convertido num grupo funcional que pode ser introduzido por uma reação de acoplamento comum.



Por exemplo, é possível sintetizar um intermediário éster (15-1), no qual R^7 é um grupo alquilo, um grupo alcinilo ou um grupo alquilsulfanilo, a partir de um intermediário éster (13-1-1), no qual R^5 é um grupo ciano e R^6 é um átomo de iodo na presença de um catalisador, tais como paládio ou níquel, utilizando um composto organoboro, alcino, dissulfureto de dialquilo e semelhantes. Também é possível converter um derivado de alcino, aqui obtido, num derivado de alceno, um derivado de alquilo e semelhantes, efetuando uma redução catalítica convencional utilizando um catalisador de paládio, hidrogénio gasoso, e semelhantes. Também é possível sintetizar um intermediário éster (15-2), no qual R^5 é um grupo ciano e R^7 é um grupo trifluorometilo, fazendo reagir o intermediário éster (13-1-1) com difluoroacetato de metilfluorossulfonilo, sob aquecimento, na presença de iodeto de cobre. É também possível realizar estas reações de acoplamento, de um estado (12-1), onde está ausente um grupo de proteção de R^4 . Um intermediário

éster (15), cujo grupo fenol-hidroxilo está protegido, é submetido a uma reação de hidrólise convencional, para se obter um intermediário de ácido carboxílico (16).

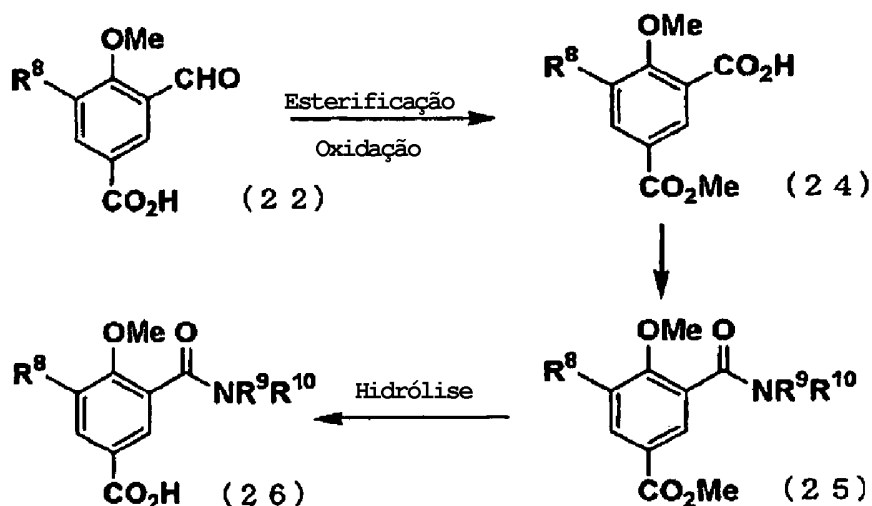
Método de síntese III) Quando R^8 é um grupo funcional que não exerce uma influência na reação subsequente, por exemplo, um grupo alquilo, um grupo trifluorometilo, um grupo alcoxilo ou semelhantes, um intermediário ácido carboxílico (23) pode ser sintetizado utilizando, como material de partida, um fenol (17) substituído com R^8 na posição 2.



Um grupo hidroxilo, do fenol substituído com R^8 na posição 2, é protegido com um grupo metoximetilo ou semelhantes, litiado com um reagente organolítico (n-butil-lítio, s-butil-lítio, metil-lítio, etc.) e formilado com N,N-dimetilformamida (DMF), e, em seguida, o grupo protetor do grupo hidroxilo é desprotegido, para se obter um salicilaldeído (19) substituído na posição 3. É possível obter (21) efetuando a bromação de um grupo hidroxilo na posição para, proteção de um grupo hidroxilo e proteção de um grupo formilo. É possível sintetizar o ácido 3-formil-4-alcóxibenzóico (22), substituído

com R^8 na posição 5, por adição de um magnésio e um agente de activação, para preparar um reagente de Grignard, fazendo reagir com dióxido de carbono e, então, desprotegendo sob condições acídicas. É possível sintetizar um intermediário de ácido carboxílico (23) substituído com um grupo ciano na posição 3, fazendo reagir o ácido 3-formil-4-alcoxibenzóico (22) com hidroxilamina para se obter oxima e, em seguida, submetendo a oxima a uma reação de desidratação, convertendo, deste modo, um grupo formilo num grupo ciano.

Também é possível sintetizar um intermediário de ácido carboxílico (26), substituído com um grupo carbamoílo na posição 3, por esterificação do ácido carboxílico (22) e oxidação de um grupo formilho, para se obter o ácido carboxílico (24), fazendo reagir o ácido carboxílico com amina, na presença de um agente de condensação e, em seguida, realizando uma hidrólise do éster.



Os compostos da fórmula geral (1), sintetizados como descrito acima, podem ser isolados e purificados numa forma

livre ou sob a forma de um sal, por operações químicas convencionais, tais como extração, concentração, destilação, cristalização, filtração, recristalização, várias cromatografias e semelhantes. Além disso, os isômeros óticos e estereoisômeros dos compostos podem ser, respetivamente, isolados por um método de recristalização fracionada, um método de coluna quirál ou um método de diastereómero.

Uma composição farmacêutica compreendendo, como ingrediente ou ingredientes ativos, substâncias selecionados do grupo consistindo de um composto representado pela fórmula geral (1) e um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um seu hidrato e um seu solvato, pode ser utilizada como tal, ou pode ser utilizado como uma formulação compreendendo um ou dois ou mais tipos de aditivo farmacêuticos. A composição farmacêutica pode ser utilizada em qualquer forma de dosagem e pode ser utilizada como comprimidos, pílulas, cápsulas, pós, grânulos subtilizados, grânulos, soluções, suspensões, xaropes, injeções, preparações externas, supositórios e semelhantes.

Não existe limitação particular quanto aos tipos de aditivos farmacêuticos, quando uma composição farmacêutica compreendendo, como ingredientes ativos, substâncias selecionadas do grupo consistindo de um composto representado pela fórmula geral (1) e um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um hidrato do mesmo e um seu solvato, é utilizada como a formulação farmacêutica acima, e é possível utilizar bases, excipientes, lubrificantes, agentes de revestimento, agentes de revestimento de açúcar, agentes molhantes, ligantes, agentes desintegrantes, solventes, solubilizantes, agentes de dissolução, auxiliares de dissolução, agentes de suspensão, agentes de dispersão, emulsionantes, tensioativos, agentes isotónicos, agentes de tamponamento,

modificadores do pH, agentes calmantes, antissépticos, conservantes, estabilizantes, antioxidantes, corantes, adoçantes, e semelhantes, sozinhos ou em combinação apropriada.

Exemplos das bases incluem caulino, manteiga de cacau, amido de milho, gel de hidróxido de alumínio seco, celulose cristalina, metilcelulose, hidroxipropilcelulose, macrogol e semelhantes. Exemplos de excipientes incluem lactose, sacarose, amido, D-manitol, amido de milho, celulose cristalina, derivados de celulose (hidroxipropilcelulose, carmelose de cálcio, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, etc.), ácido silícico anidro leve, hidrogenofosfato de cálcio e semelhante. Exemplos de lubrificantes incluem estearato de magnésio, estearato de cálcio, talco, óxido de titânio e semelhantes. Exemplos de agentes de revestimento incluem carmelose de cálcio, óxido de titânio, estearato de alumínio, talco e semelhantes. Exemplos dos agentes de revestimento de açúcar incluem sacarose, lactose, gelatina, parafina, celulose cristalina e semelhantes. Exemplos dos agentes molhantes incluem glicerol, urina, macrogol e semelhantes. Exemplos dos ligantes incluem celulose cristalina, sacarose, goma-arábica em pó, arginato de sódio, carboximetiletilcelulose, amido, sacarose, gelatina purificada, dextrina, metilcelulose, carboximetilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, carboximetiletilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, pululano, álcool polivinílico, polivinilpirrolidona e semelhantes. Exemplos do agente desintegrante incluem sacarose, lactose, amido, pó de ágar, crospovidona, carboximetilcelulose, carboximetilamido de sódio, carmelose, hidroxipropilmetilcelulose, anidrido cítrico, laurilsulfato de sódio, di-hidrogenofosfato de cálcio e semelhantes. Exemplos dos solventes incluem água purificada,

água para injeção, etanol, glicerol, propilenoglicol, macrogol, óleo de sésamo, óleo de milho, ácido clorídrico, ácido acético e semelhantes. Exemplos de solubilizantes incluem glicerol, estearato de polioxilo, polissorbato, macrogol e semelhantes. Exemplos dos agentes de dissolução incluir, para além daqueles utilizados como os solventes acima mencionados, hidróxido de sódio, carbonato de sódio, meglumina e semelhantes. Exemplos dos auxiliares de dissolução incluem ácido clorídrico, ácido acético, ácido cítrico, citrato de sódio, ácido aspártico, hidróxido de sódio, etanol, propilenoglicol, D-manitol, benzoato de sódio, benzoato de benzilo, urina, trietanolamina, polissorbato, polivinilpirrolidona, macrogol e semelhantes. Exemplos dos agentes de suspensão incluem goma-arábica, cloreto de benzalcónio, caulino, carmelose, laurilsulfato de sódio, ácido laurilaminopropiónico, monoestearato de glicerilo, álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose e semelhantes. Exemplos dos agentes de dispersão incluem citrato de sódio, óxido de alumínio leve, óxido de titânio, estearato de zinco, polissorbato, macrogol, dextrina, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, hidroxipropilcelulose e semelhantes. Exemplos de emulsionantes incluem cloreto de benzalcónio, glicerol, propilenoglicol, cetanol, lecitina, lanolina, laurilsulfato de sódio e semelhantes. Exemplos do agente tensioativo incluem esqualano, cetanol, éter cetílico de polioxietileno, lauromacrogol e semelhantes. Exemplos de agentes isotónicos incluem glicose, D-sorbitol, cloreto de sódio, glicerol, D-manitol e semelhantes. Exemplos de agentes de tamponamento incluem soluções tampão, tais como fosfato, acetato, carbonato, citrato e semelhantes. Exemplos de modificadores de pH incluem ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico e ácido fosfórico e os seus sais, ácidos

orgânicos, tais como ácido acético, ácido cítrico, e ácido láctico, e os seus sais e semelhantes. Exemplos de agentes calmantes incluem creatinina, álcool benzílico e semelhantes. Exemplos dos antissépticos incluem ésteres do ácido p-oxibenzóico, clorobutanol, álcool benzílico, álcool fenetílico, ácido desidroacético, ácido sórbico e semelhantes. Exemplos de conservantes incluem ácido benzóico, ésteres do ácido p-oxibenzóico, ácido sórbico, e semelhantes. Exemplos de estabilizadores incluem taurina, aminoácido, ésteres de ácido p-oxibenzóico, álcool benzílico, celulose cristalina, macrogol e semelhantes. Exemplos de antioxidantes incluem sulfito, ácido ascórbico e semelhantes. Exemplos de corantes incluem corantes alimentares, β -caroteno, riboflavina e semelhantes. Exemplos de adoçantes incluem aspartame, sacarose, D-sorbitol, maltose e semelhantes. Exemplos de compostos aromáticos incluem essência amarga, base amarga e semelhantes.

Um novo derivado de fenol da presente invenção exhibe uma elevada concentração de um composto inalterado na urina e tem uma ação uricosúrica notável, e, por conseguinte, o novo derivado de fenol ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, ou um seu hidrato ou um seu solvato é útil como medicamento para o controle da reabsorção de ácido úrico e a aceleração da excreção de ácido úrico; um medicamento para a redução da quantidade de ácido úrico e/ou a concentração de ácido úrico no sangue e/ou em tecido; um medicamento para utilização na prevenção e/ou tratamento de uma doença associada com ácido úrico no sangue e/ou no tecido; um medicamento para utilização na prevenção e/ou tratamento da hiperuricemia; e um fármaco para utilização na prevenção e/ou tratamento de uma doença associada com a hiperuricemia e/ou uma doença acompanhada por hiperuricemia.

Não há nenhuma limitação em particular sobre a "doença associada com ácido úrico no sangue e/ou no tecido" ou a "doença associada com hiperuricemia e/ou uma doença acompanhada por hiperuricemia", desde que a doença seja uma doença associada com ácido úrico, independentemente de associação direta ou indireta ou uma doença que se suspeita estar associada com ácido úrico e/ou uma doença complicada por estas doenças. Exemplos das mesmas incluem gota, cálculos urinários, obesidade, hiperlipidemia, tolerância anormal à glicose, diabetes, síndrome metabólica, doença renal, hemorragia cerebral e/ou doença cardiovascular e também podem ser incluídas complicações destas doenças.

Não há nenhuma limitação particular sobre o assunto gota desde que tenha um estado de doença que cumpra ou esteja em conformidade com os critérios de diagnóstico. Por exemplo, estão incluídos aqueles que têm pelo menos um estado de doença de nó gotoso, artrite gotosa e rim gotoso. Exemplos da doença renal incluem, mas não estão particularmente limitados a insuficiência renal, albuminúria, nefrite, uremia, ESRD e semelhantes. Exemplos da doença vascular cerebral incluem, mas não estão particularmente limitados a acidente vascular cerebral, demência e semelhantes. Exemplos de doença cardiovascular incluem, mas não estão particularmente limitados a estes, hipertensão, doença arterial coronária, doença da artéria carótida, arteriosclerose, hipertrofia cardíaca, trombose, disfunção endotelial e/ou doenças cardiovasculares (estenocardia, enfarte do miocárdio, etc.).

Além disso, um novo derivado de fenol da presente invenção pode ser utilizado em combinação com outros remédios e/ou preventivos das doenças acima mencionadas e é útil para lidar

eficazmente com as doenças. O novo derivado de fenol da presente invenção é útil porque pode suprimir um aumento no nível de urato no sangue, utilizando em combinação com um fármaco que provoca um aumento no nível de urato no sangue (por exemplo, diuréticos anti-hipertensivo, fármaco anti-tuberculose, fármaco hipolipemiante, analgésico anti-inflamatório, remédio para a asma, fármaco imunossupressor, antimetabolito, fármaco anti-cancerígeno, etc.). É sugerido que a substância capaz de diminuir o nível de urato no sangue (alopurinol) é eficaz para as doenças neurodegenerativas (doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica, etc.), pancreatite e síndrome de apneia do sono. Portanto, também é possível aplicar um novo derivado de fenol da presente invenção ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou um seu hidrato ou um seu solvato, para a prevenção e/ou tratamento de doenças neurodegenerativas, doenças do sistema digestivo, tal como a pancreatite e doenças do trato respiratório, tal como a síndrome de apneia do sono.

A dose e o número de dose dos compostos da presente invenção ou uma composição farmacêutica contendo os compostos podem ser adequadamente selecionados dependendo dos sintomas do doente, a idade e sexo, forma de dosagem e o tipo de um fármaco utilizado em combinação e semelhantes. Por exemplo, uma dose diária para adultos pode ser habitualmente selecionada da gama de 0,1 a 1000 mg, de um modo preferido, 1 a 500 mg, e a dose acima referida pode ser administrada uma vez por dia ou várias vezes como porções divididas. A composição farmacêutica da presente invenção pode ser administrada isolada, ou pode ser administrada em combinação com outros produtos farmacêuticos tendo a mesma e/ou diferente eficácia.

Exemplos

A presente invenção será especificamente descrita abaixo por meio dos seguintes Exemplos 1, 3, 4, 6, 7, 9-15, 18-21, 34, 35 e 38-40. Os seguintes Exemplos 2, 5, 8, 16, 17, 22-33, 36 e 37 não estão no âmbito da presente invenção e só estão aqui incluídos como exemplos de referência.

Os significados das abreviaturas utilizadas nos Exemplos são as seguintes:

RMN de ^1H : Espetro de ressonância magnética nuclear de próton, CDCl_3 : clorofórmio deuterado, DMSO-d_6 : dimetilsulfóxido deuterado, CD_3OD : metanol deuterado, Hz: hertz, J: constante de acoplamento, m: multipletto, sept: septeto, quint: quinteto, q: quarteto, dt: duplo triplete, dd: duplo duplete, ddd: duplo duplo duplete, t: triplete, d: duplete, s: singuleto, sl: singuleto largo, M: concentração molar e N: Normal. RMN significa espectro de ressonância magnética nuclear a 270 MHz e foi utilizado tetrametilsilano (TMS) como uma substância de padrão interno. MS significa espectrometria de massa e foi utilizado um instrumento utilizando um método de ionização por electrosspray (ESI) como um método de ionização.

Exemplo 1: 3-(3,5-dicloro-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

(a) Síntese de 2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

Formalina a 37% (5,2 mL) foi diluída com água (80 mL), foram adicionados éter diisopropílico (80 mL) e

2-aminobenzenotiol (7,84 g) e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com éter diisopropílico. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com solução salina saturada e depois sacas sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi utilizado para a síntese de (c).

(b) Síntese de cloreto de 3,5-dicloro-4-metoxibenzoílo

Tolueno (170 mL), N,N-dimetilformamida (5 gotas) e cloreto de tionilo (6,0 mL) foram adicionados a ácido 3,5-dicloro-4-metoxibenzóico (8,81 g) e, em seguida, a mistura foi agitada, a 60 °C, durante 16 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, o resíduo obtido foi submetido a azeotropia com tolueno e, em seguida, utilizado para a síntese de (c).

(c) Síntese de 3-(3,5-dicloro-4-metoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole foi dissolvido em clorofórmio (50 mL), foram adicionados à solução trietilamina (17,4 mL) e cloreto de 3,5-dicloro-4-metoxibenzoílo e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada água e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N, hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por

destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi utilizado para a síntese de (d).

(d) Síntese de 3-(3,5-dicloro-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3,5-dicloro-4-metoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole foi dissolvido em clorofórmio (230 mL), foi adicionado à solução ácido meta-cloroperbenzóico a 70% de (43,25 g) a 0 °C, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 20 horas e extinta com tiossulfato de sódio a 10%. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado hidróxido de sódio a 1 N e, depois, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (13,25 g) como um cristal incolor.

(e) Síntese de 3-(3,5-dicloro-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3,5-dicloro-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (1,00 g) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (5 mL), foi adicionado cloreto de lítio (570 mg) e, depois, a mistura foi agitada, a 130 °C, durante 2 horas. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à solução reacional e, em seguida, a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o

resíduo obtido foi cristalizado de etanol, para se obter o composto em epígrafe (749 mg) como um cristal incolor.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 5,35 (2H, s), 7,44 (1H, dd, $J = 7,6$, 7,6 Hz), 7,74 (2H, s), 7,76 (1H, dd, $J = 8,4$, 7,6 Hz), 7,90 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,04 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 11,04 (1H, sl). MS (m/z): 356 (M-H) $^-$, 358 (M+2-H) $^-$.

Exemplo 2: 3-(3,5-dicloro-4-hidroxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3,5-dicloro-4-metoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (300 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (6 mL), foi adicionado à solução cloreto de lítio (374 mg) e, em seguida, a mistura foi agitada, a 120 °C, durante 16 horas. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à solução reacional e, em seguida, a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi cristalizado de n-hexano-acetato de etilo, para se obter o composto do título (214 mg) como um cristal castanho.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 5,36 (2H, s), 7,03-7,13 (2H, m), 7,31-7,37 (1H, m), 7,50 (1H, sl), 7,65 (2H, s), 10,89 (1H, sl). MS (m/z): 324 (M-H) $^-$, 326 (M+2-H) $^-$.

Exemplo 3: 3-(3,5-dicloro-4-hidroxibenzoil)-1-oxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

(a) Síntese de 3-(3,5-dicloro-4-metoxibenzoil)-1-oxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3,5-dicloro-4-metoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (500 mg) foi dissolvido em clorofórmio (10 mL), foi adicionado ácido meta-cloroperbenzóico a 70% (320 mg) à solução e a mistura foi agitada a 0 °C durante 10 minutos. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada água e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 1:1), para se obter o composto do título (336 mg) como um cristal incolor.

(b) Síntese de 3-(3,5-dicloro-4-hidroxibenzoil)-1-oxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3,5-dicloro-4-metoxibenzoil)-1-oxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (336 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (6 mL), foi adicionado cloreto de lítio (400 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 120 °C, durante 16 horas. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à solução reacional e, em seguida, a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão

reduzida e o resíduo obtido foi cristalizado de acetato de etilo-metanol, para se obter o composto do título (220 mg) como um cristal castanho.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 5,07 (2H, s), 7,38 (1H, dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz), 7,70 (1H, ddd, $J = 8,3, 7,6, 0,8$ Hz), 7,73 (2H, s), 8,00 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,07 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 11,06 (1H, sl). MS (m/z): 340 (M-H) $^-$, 342 (M+2-H) $^-$.

Exemplo 4: 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-trifluorometil-benzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

(a) Síntese de 1-metoximetoxi-2-trifluorometilbenzeno

2-trifluorometilfenol (50,00 g) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (100 mL), foram adicionados carbonato de potássio (85,14 g) e éter clorometilmetílico (34,7 mL) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, sob arrefecimento por água, durante 1 hora. Foi adicionado água à solução reacional e, em seguida, a mistura foi extraída com n-hexano. A camada orgânica foi lavada com água e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (64,13 g) como uma substância oleosa incolor.

(b) Síntese de 2-hidroxi-3-trifluorometilbenzaldeído

1-metoximetoxi-2-trifluorometilbenzeno (64,13 g) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (500 mL), foi adicionada uma solução de n-butil-lítio a 2,77 M em n-hexano (123 mL) à

solução, durante 45 minutos, sob um fluxo de gás árgon a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ e, em seguida, a mistura foi agitada durante 1 hora. Foi adicionado N,N-dimetilformamida (28,5 mL), seguido por agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. Foi adicionado ácido clorídrico a 4 N (310 mL), seguido por agitação, a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante 19 horas. O solvente orgânico foi removido por destilação sob pressão reduzida e a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (59,16 g) como um cristal amarelo.

(c) Síntese de 5-bromo-2-hidroxi-3-trifluorometilbenzaldeído

2-hidroxi-3-trifluorometilbenzaldeído (59,16 g) foi dissolvido em acetonitrilo (500 mL), foi adicionado N-bromossuccinimida (57,56 g) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante 1 hora. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada água e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o cristal obtido foi lavado com n-hexano (50 mL), para se obter o composto do título (63,98 g) como um cristal amarelo pálido.

(d) Síntese de 5-bromo-2-metoxi-3-trifluorometilbenzaldeído

5-bromo-2-hidroxi-3-trifluorometilbenzaldeído (63,98 g) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (130 mL), foram adicionados carbonato de potássio (65,79 g) e ácido dimetilsulfúrico (31,6 mL) à solução, sob arrefecimento com água e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 3 horas. Foi adicionada água à solução reacional e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (66,19 g) como um cristal castanho.

(e) Síntese de 5-bromo-1-dietoximetil-2-metoxi-3-trifluorometilbenzeno

5-bromo-2-metoxi-3-trifluorometilbenzaldeído (66,19 g) foi dissolvido em n-hexano (130 mL), foram adicionados ortoformato de trietilo (51 mL) e Amberlyst-15 (6,62 g) à solução e a mistura foi, em seguida, submetida a refluxo durante 3 horas. A solução reacional foi filtrada e, em seguida, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (82,81 g) como uma substância oleosa castanha.

(f) Síntese de ácido 3-formil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzóico

Tetra-hidrofurano (230 mL) e 5-bromo-1-dietoximetil-2-metoxi-3-trifluorometilbenzeno (31,55 g) foram adicionados a magnésio (5,97 g) e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 90 minutos. A solução reacional foi arrefecida a 0 °C, agitada durante 1 hora sob uma atmosfera de dióxido de carbono, em seguida, foi adicionado ácido clorídrico 2 N (240 mL) e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 16 horas. O solvente orgânico foi removido por destilação sob pressão reduzida e, em seguida, a mistura foi extraída com éter diisopropílico. A camada orgânica foi extraída com hidróxido de sódio a 1 N (100 mL) a ela adicionado e, depois, a camada aquosa foi lavada duas vezes com éter diisopropílico. A mistura reacional foi acidificada com ácido clorídrico a 4 N adicionado a esta e, em seguida, extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (50,05 g) como um sólido castanho.

(g) Síntese de ácido 3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometilbenzóico

Ácido 3-formil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzóico (58,04 g) foi dissolvido em ácido fórmico (290 mL), foi adicionado cloridrato de hidroxilamina (17,07 g) à solução e a mistura foi submetida a refluxo durante 19 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada água e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada

orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (15,62 g) como um sólido castanho.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 4,23 (3H, s), 8,33 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,55 (1H, d, $J = 2,1$ Hz). MS (m/z): 244 (M-H) $^-$.

(h) Síntese de cloreto de 3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoílo

Para o ácido 3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometilbenzóico (8,10 g), foram adicionados, tolueno (160 mL) N,N-dimetilformamida (5 gotas) e cloreto de tionilo (4,80 mL) e a mistura foi agitada, a 60 °C, durante 16 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, o resíduo obtido foi sujeito a azeotropia com tolueno e, em seguida, utilizada para a síntese de (i).

(i) Síntese de 3-(3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole-2, sintetizado a partir de aminobenzenotiol (5,00 g) e formalina a 37% (3,0 mL) da mesma forma como na síntese no Exemplo 1, foi dissolvido em clorofórmio (50 mL), foram adicionados trietilamina (11,1 mL) e cloreto de 3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoílo à solução, e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada água e, em seguida, a mistura

foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N, hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi utilizado para a síntese de (j).

(j) Síntese de 3-(3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole foi dissolvido em clorofórmio (200 mL), foi adicionado ácido meta-cloroperbenzóico a 70% (21,40 g) à solução, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 20 horas e foi extinta com tiosulfato de sódio a 10%. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado hidróxido de sódio a 1 N e, depois, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (4,08 g) como um sólido amarelo pálido.

(k) Síntese de 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole.

(3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (4,08 g) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (40 mL), foi adicionado cloreto de lítio (1,74 g) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 70 °C, durante 2 horas. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à

solução reacional e, em seguida, a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi cristalizado a partir de n-hexano-acetato de etilo, para se obter o composto do título (2,22 g) como um cristal incolor.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 5,37 (2H, s), 7,44 (1H, dd, $J = 7,8$, 7,8 Hz), 7,77 (1H, ddd, $J = 7,9$, 7,8, 1,3 Hz), 7,91 (1H, dd, $J = 7,8$, 1,3 Hz), 8,09 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,10 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,27 (1H, d, $J = 2,1$ Hz). MS (m/z): 381 (M-H) $^-$.

Exemplo 5: 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-trifluorometil-benzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (232 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (3 mL), foi adicionado cloreto de lítio (108 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 70 ° C, durante 1 hora. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à solução reacional e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N e solução salina saturada, e depois seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi cristalizado a partir de n-hexano-acetato de etilo, para se obter o composto do título (131 mg) como um cristal castanho.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 5,38 (2H, s), 7,04-7,14 (2H, m), 7,32-7,38 (1H, m), 7,55 (1H, l), 8,05 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,22 (1H, d, $J = 2,1$ Hz). MS (m/z): 349 (M-H) $^-$.

Exemplo 6: 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-trifluorometilbenzoíl)-1-oxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

(a) Síntese de 3-(3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-1-oxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (594 mg) foi dissolvido em clorofórmio (10 mL), foi adicionado ácido meta-cloroperbenzóico a 70% (433 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 0 °C durante 5 minutos. O solvente orgânico foi removido por destilação sob pressão reduzida, em seguida, foi adicionado hidróxido de sódio a 1 N e o cristal precipitado foi lavado com hidróxido de sódio a 1 N e água, para se obter o composto do título (619 mg) como um cristal incolor.

(b) Síntese de 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-trifluorometilbenzoil)-1-oxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-1-oxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (619 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (5 mL), foi adicionado cloreto de lítio (276 mg) à solução e a mistura foi agitada, a 70 °C, durante 3 horas. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à solução reacional e, em seguida, a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido

clorídrico a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (494 mg) como um cristal incolor.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 5,09 (1H, d, $J = 13,0$ Hz), 5,15 (1H, d, $J = 13,0$ Hz), 7,40 (1H, dd, $J = 7,5, 7,5$ Hz), 7,72 (1H, ddd, $J = 7,5, 7,5, 1,0$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 8,09 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,30 (1H, d, $J = 1,8$ Hz). MS (m/z): 365 (M-H) $^-$.

Exemplo 7: 3-(3-cloro-5-ciano-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

(a) Síntese de 3-cloro-5-ciano-4-hidroxibenzoato de metilo

3-ciano-4-hidroxibenzoato de metilo (2,00 g) foi dissolvido em clorofórmio (15 mL) e metanol (5 mL), foram adicionados N-clorossuccinimida (3,62 g) e acetato de etilo-ácido clorídrico 4 N (6,8 mL) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada uma mistura de metanol e água numa proporção de mistura de 9:1 e, em seguida, o cristal precipitado foi lavado com água e álcool isopropílico, para se obter o composto em epígrafe (1,27 g) como um líquido incolor cristal.

(b) Síntese de 3-cloro-5-ciano-4-metoxibenzoato de metilo

3-cloro-5-ciano-4-hidroxibenzoato de metilo (1,27 g) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (20 mL), foram adicionados carbonato de potássio (5,00 g) e ácido dimetilsulfúrico (1,70 mL) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 18 horas. A solução reacional foi filtrada, foi adicionada água e, em seguida, a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (1,03 g) como um cristal incolor.

(c) Síntese de ácido 3-cloro-5-ciano-4-metoxibenzóico

3-cloro-5-ciano-4-metoxibenzoato de metilo (1,02 g) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (15 mL) e água (6 mL), foi adicionado hidróxido de lítio mono-hidratado (759 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 90 minutos. O solvente orgânico foi removido por destilação e a camada aquosa foi lavada com n-hexano. A camada aquosa foi acidificada com ácido clorídrico a 1 N e, depois, extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto em epígrafe (946 mg) como um cristal incolor.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 4,43 (3H, s), 8,55 (2H, s), 14,00 (1H, sl). MS (m/z): 210 (M-H) $^-$, 212 (M+2-H) $^-$.

(d) Síntese de cloreto de 3-cloro-5-ciano-4-metoxibenzoílo

A ácido 3-cloro-5-ciano-4-metoxibenzóico, (932 mg), foram adicionados tolueno (9,3 mL) N,N-dimetilformamida (0,03 mL) e cloreto de tionilo (0,38 mL) e a mistura foi agitada, a 60 °C, durante 16 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e, em seguida, submetido a destilação azeotrópica com tolueno, para se obter o composto em epígrafe (993 mg) como um sólido castanho.

(e) Síntese de 3-(3-cloro-5-ciano-4-metoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole, sintetizado a partir 2-aminobenzenotiol (810 mg) e de formalina 37% (0,53 mL) do mesmo modo como no Exemplo de síntese 1, foi dissolvido em diclorometano (15 mL), foram adicionados trietilamina (1,90 mL) e cloreto de 3-cloro-5-ciano-4-metoxibenzoílo (993 mg) à solução, e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1,5 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado água e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N, hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 6:1), para se obter o composto do título (580 mg) como uma substância oleosa amarela.

(f) Síntese de 3-(3-cloro-5-ciano-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-cloro-5-ciano-4-metoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (187 mg) foi dissolvido em diclorometano (2 mL) e foi adicionado ácido meta-cloroperbenzóico a 70% (607 mg) à solução. Depois de se agitar a mistura, à temperatura ambiente, durante 5 horas, foi adicionado hidróxido de sódio a 1 N e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (183 mg) como um sólido amarelo pálido.

(g) Síntese de 3-(3-cloro-5-ciano-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-cloro-5-ciano-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (180 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (2 mL), foi adicionado cloreto de lítio (87 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 100 °C, durante 1 hora. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à solução reacional e, em seguida, a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi cristalizado a partir de n-hexano-clorofórmio, para se obter o composto do título (146 mg) como um cristal amarelo pálido.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 5,32 (2H, s), 7,44 (1H, ddd, $J = 8,4$, 7,3, 0,8 Hz), 7,75 (1H, ddd, $J = 8,6$, 7,3, 1,4 Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 8,4$, 1,4 Hz), 7,99 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,00 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 8,6$ Hz). MS (m/z): 347 (M-H) $^-$.

Exemplo 8: 3-(3-cloro-5-ciano-4-hidroxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-cloro-5-ciano-4-metoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (213 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (2 mL), foi adicionado cloreto de lítio (111 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada a 100 °C durante 2 horas. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à solução reacional e, em seguida, a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (acetato de etilo: metanol = 10:1) e, em seguida, cristalizado a partir de n-hexano-clorofórmio, para se obter o composto do título (68 mg) como um cristal amarelo pálido.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 5,37 (2H, s), 7,01-7,16 (2H, m), 7,33 (1H, dd, $J = 6,5$, 2,2 Hz), 7,45 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,79 (1H, s), 7,81 (1H, s). MS (m/z): 315 (M-H) $^-$.

Exemplo 9: 3-(3-t-butil-5-ciano-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

(a) Síntese de 3-t-butil-4-hidroxibenzoato de metilo

4-hidroxibenzoato de metilo (3,00 g) foi dissolvido em ácido metanossulfônico (15 mL), foi adicionado 2-bromo-2-metilpropano (11,1 mL) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 70 °C durante 16 horas. Foi adicionado metanol (20 mL) à solução reacional e, em seguida, a mistura reacional foi agitada, a 50 °C, durante 3 horas. Foi adicionado hidróxido de potássio a 1 N e, depois, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com uma solução de carbonato de potássio aquoso a 10% e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 3:1), para se obter o composto do título (1,83 g) como um cristal amarelo pálido.

(b) Síntese de 3-t-butil-4-hidroxi-5-iodobenzoato de metilo

3-t-butil-4-hidroxibenzoato de metilo (1,83 g) foi dissolvido em diclorometano (24 mL) e metanol (3 mL), foram adicionados N-iodossuccinimida (2,08 g) e ácido trifluorometanossulfônico (3 mL) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 15 minutos. Foi adicionado água à solução reacional e, em seguida, a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada com tiosulfato de sódio a 10% e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por

destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (2,77 g) como um cristal castanho.

(c) Síntese de 3-t-butil-5-iodo-4-metoxibenzoato de metilo

3-t-butil-5-iodo-4-metoxibenzoato de metilo (2,77 g) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (50 mL), foram adicionados carbonato de potássio (12,0 g) e ácido dimetilsulfúrico (4,1 mL) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 16 horas. Foi adicionado água à solução reacional e, em seguida, a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (2,77 g) como um cristal castanho.

(d) Síntese de 3-t-butil-5-ciano-4-metoxibenzoato de metilo

3-t-butil-5-iodo-4-metoxibenzoato de metilo (2,77 g) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (30 mL), foi adicionado cianeto de cobre (965 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 150 °C, durante 2,5 horas. À solução reacional, foi adicionado carbonato de potássio a 10% e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de

etilo = 3: 1), para se obter o composto do título (1,48 g) como uma substância oleosa amarela.

(e) Síntese do ácido 3-t-butil-5-ciano-4-metoxibenzóico

3-t-butil-5-ciano-4-metoxibenzoato de metilo (1,48 g) foi dissolvido em metanol (20 mL), tetra-hidrofurano (5 mL) e água (5 mL), foi adicionado hidróxido de lítio mono-hidratado (753 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2 horas. Foi adicionado ácido clorídrico a 10% à solução reacional e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (1,18 g) como um cristal amarelo pálido.

RMN de ^1H δ (CDCl_3): 1,41 (9H, s), 4,26 (3H, s), 8,23 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,25 (1H, d, $J = 2,2$ Hz).

(f) Síntese de cloreto de 3-t-butil-5-ciano-4-metoxibenzoílo

A 3-t-butil-5-ciano-4-metoxibenzóico (586 mg), foi adicionado tolueno (10 mL), N,N-dimetilformamida (2 gotas) e cloreto de tionilo (0,27 mL) e a mistura foi agitada, a 60 °C, durante 16 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e, em seguida, submetida a destilação azeotrópica com tolueno, para se obter o composto do título (630 mg) como uma substância oleosa castanha.

(g) Síntese de 3-(3-t-butil-5-ciano-4-metoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole, sintetizado a partir 2-aminobenzenotiol (943 mg) e 37% de formalina (0,57 mL) da mesma forma que no Exemplo 1, foi dissolvido em clorofórmio (15 mL) e trietilamina (1.04mL), foi adicionado cloreto de 3-t-butil-5-ciano-4-metoxibenzoílo (630 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado água e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N, hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 6:1), para se obter o composto em epígrafe (904 mg) como uma substância oleosa amarela.

(h) Síntese de 3-(3-t-butil-5-ciano-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-t-butil-5-ciano-4-metoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (452 mg) foi dissolvido em clorofórmio (9 mL), foi adicionado ácido meta-cloroperbenzóico a 70% (1,02 g) à solução, em seguida a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 16 horas e extinta com tiosulfato de sódio a 10%. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado hidróxido de sódio a 1 N e, depois, a mistura foi

extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto em epígrafe (439 mg) como uma substância oleosa amarelo pálido.

RMN de ^1H δ (CDCl_3): 1,36 (9H, s), 4,27 (3H, s), 4,93 (2H, s), 7,37 (1H, ddd, $J = 7,8, 7,1, 1,3$ Hz), 7,58 (1H, ddd, $J = 8,2, 7,1, 1,3$ Hz), 7,65 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,70 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,76-7,80 (1H, m).

(i) Síntese de 3-(3-*t*-butil-5-ciano-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-*t*-butil-5-ciano-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (364 mg) foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (4 mL), foi adicionado cloreto de lítio (401 mg) à solução, e, em seguida, a mistura foi agitada, a 120 °C, durante 16 horas. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à solução reacional e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi cristalizado a partir de *n*-hexano-acetato de etilo, para se obter o composto do título (299 mg) como um cristal incolor.

RMN de ^1H δ ($\text{DMSO}-d_6$): 1,37 (9H, s), 5,35 (2H, s), 7,43 (1H, dd, $J = 7,4, 7,4$ Hz), 7,73 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,75 (1H, ddd, $J = 7,4, 7,4, 1,2$ Hz), 7,88-7,93 (2H, m), 8,01 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 11,23 (1H, sl). MS (m/z): 369 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

Exemplo 10: 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-isopropilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

(a) Síntese de 5-bromo-2-hidroxi-3-isopropilbenzaldeído

2-hidroxi-3-isopropilbenzaldeído (20,19 g) foi dissolvido em acetonitrilo (160 mL), foi adicionado N-bromossuccinimida (17,80 g) à solução, a 0 °C e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 4 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada água e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (25,88 g) como uma substância oleosa amarela.

(b) Síntese de 5-bromo-3-isopropil-2-metoxibenzaldeído

5-bromo-2-hidroxi-3-isopropilbenzaldeído (25,88 g) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (100 mL), foram adicionados carbonato de potássio (27,64 g) e ácido dimetilsulfúrico (9,5 mL) à solução, sob arrefecimento com água e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2 horas. Foi adicionado água à solução reacional e, em seguida, a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (26,76 g) como uma substância oleosa castanha.

(c) Síntese de 5-bromo-1-dietoximetil-3-isopropil-2-metoxibenzeno

5-bromo-3-isopropil-2-metoxibenzaldeído (26,76 g) foi dissolvido em n-hexano (50 mL) e ortoformato de trietilo (22 mL), foi adicionado Amberlyst-15 (2,68 g) à solução e a mistura foi, em seguida, submetida a refluxo durante 4 horas. A solução reacional foi filtrada e, em seguida o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (31,55 g) como uma substância oleosa castanha.

(d) Síntese de ácido 3-formil-5-isopropil-4-metoxibenzóico

Tetra-hidrofurano (100 mL), 5-bromo-1-dietoximetil-3-isopropil-2-metoxibenzeno (31,55 g) e uma solução de brometo de metilmagnésio a 0,97 M-tetra-hidrofurano (15 mL) foram adicionados a magnésio (2,43 g) e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2 horas. A solução reacional foi arrefecida a 0 °C, agitada sob uma atmosfera de dióxido de carbono durante 30 minutos, em seguida, foi adicionado ácido clorídrico 2 N (100 mL) e a mistura reacional foi agitada, à temperatura ambiente, durante 16 horas. O solvente orgânico foi removido por destilação sob pressão reduzida e, em seguida, a mistura foi extraída com éter diisopropílico. A camada orgânica foi extraída com hidróxido de sódio a 1 N (100 mL) adicionado a esta e, depois, a camada aquosa foi lavada duas vezes com éter diisopropílico. A camada aquosa foi acidificada com ácido clorídrico 4 N adicionada a esta e, em seguida, extraída com acetato de etilo. A camada

orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (15,85 g) como um sólido castanho.

(e) Síntese de ácido 3-ciano-5-isopropil-4-metoxibenzóico

Ácido (15,85 g) 3-formil-5-isopropil-4-metoxibenzóico foi dissolvido em ácido fórmico (80 mL), foi adicionado cloridrato de hidroxilamina (5,45 g) à solução e a mistura foi submetida a refluxo durante 19 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada água e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (15,62 g) como um sólido castanho.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 1,21 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 3,29 (1H, sept, $J = 6,9$ Hz), 4,04 (3H, s), 8,10 (1H, s). MS (m/z): 218 (M-H) $^-$.

(f) Síntese de cloreto de 3-ciano-5-isopropil-4-metoxibenzoílo

Tolueno (7 mL), N,N-dimetilformamida (2 gotas) e cloreto de tionilo (0,33 mL), foram adicionados a ácido 3-ciano-5-isopropil-4-metoxibenzóico (658 mg) e a mistura foi agitada, a 60 °C, durante 16 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e, em seguida, submetida a destilação

azeotrópica com tolueno, para se obter o composto do título (710 mg) como uma substância oleosa castanha.

(g) Síntese de 3-(3-ciano-5-isopropil-4-metoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole, sintetizado a partir de 2-aminobenzenotiol (1,25 g) e formalina a 37% (0,83 mL) do mesmo modo como no Exemplo 1, foi dissolvido em clorofórmio (7 mL), foram adicionados trietilamina (1,25 mL) e cloreto de 3-ciano-5-isopropil-4-metoxibenzoílo (710 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada água e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N, hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 6:1), para se obter o composto do título (1,02 g) como uma substância oleosa amarela.

(h) Síntese de 3-(3-ciano-5-isopropil-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-ciano-5-isopropil-4-metoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (501 mg) foi dissolvido em clorofórmio (5 mL), foi adicionado ácido meta-cloroperbenzóico a 70% (996 mg) à solução, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 18 horas e extinta com tiosulfato de sódio a 10%. O

solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado hidróxido de sódio a 1 N e, depois, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 3:1) para se obter o composto em título (439 mg) na forma de um produto amorfo castanho.

(i) Síntese de 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-isopropilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-ciano-5-isopropil-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (434 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (5 mL), foi adicionado cloreto de lítio (496 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 100 °C, durante 20 horas. Ácido clorídrico a 1 N foi adicionado à solução reacional e, em seguida, a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi cristalizado, a partir de n-hexano-clorofórmio, para se obter o composto do título (351 mg) como um cristal incolor.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 1,18 (6H, d, $J = 6,8$ Hz), 3,35 (1H, sept, $J = 6,8$ Hz), 5,34 (2H, s), 7,43 (1H, ddd, $J = 7,8, 7,8, 0,8$ Hz), 7,75 (1H, ddd, $J = 8,4, 7,8, 1,3$ Hz), 7,76 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,87 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,90 (1H, dd, $J = 7,8, 0,8$ Hz), 8,00 (1H, d, $J = 8,4$ Hz). MS (m/z): 355 (M-H) $^-$.

Exemplo 11: 3-(3-ciano-5-ciclobutil-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

Síntese de 1-ciclobutil-2-metoximetoxibenzeno

2-ciclobutilfenol (871 mg) foi dissolvido em N,N dimetilformamida (5 mL) e foi adicionado hidreto de sódio a 60% (1,30 g) à solução, a 0 °C. Depois de se agitar a mistura durante 30 minutos, o éter clorometilmetílico (2,1 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 14 horas. Foi adicionado água à solução reacional e, em seguida, a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 10:1), para se obter o composto do título (1,13 g) como uma substância oleosa incolor.

(b) Síntese de 3-ciclobutil-2-hidroxibenzaldeído

1-ciclobutil-2-metoximetoxibenzeno (1,18 g) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (11 mL), foi adicionada uma solução de s-butil-lítio a 1,01 M em ciclo-hexano (8,7 mL) à solução, a -60 °C ao longo de 15 minutos, sob um fluxo de gás árgon e, em seguida, a mistura foi agitada durante 2 horas, foi adicionado N,N-dimetilformamida (0,90 mL) e a mistura foi agitada, à mesma temperatura, durante 2 horas. Foi adicionado ácido clorídrico 4 N (15 mL) à temperatura ambiente e, em seguida, a mistura foi agitada, a 60 °C, durante 20 horas. O solvente foi removido por

destilação sob pressão reduzida, foi adicionada água e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 20:1), para se obter o composto do título (0,95 g) como uma substância oleosa incolor.

(c) Síntese de 5-bromo-3-ciclobutil-2-hidroxibenzaldeído

3-ciclobutil-2-hidroxibenzaldeído (2,29 g) foi dissolvido em acetonitrilo (30 mL), foi adicionado N-bromossuccinimida (5,10 g) à solução, a 0 °C e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 4 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada água e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi utilizado para a síntese de (d).

(d) Síntese de 5-bromo-3-ciclobutil-2-metoxibenzaldeído

5-bromo-3-ciclobutil-2-hidroxibenzaldeído foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (30 mL), foram adicionados carbonato de potássio (10,79 g) e ácido dimetilsulfúrico (3,7 mL) à solução, sob arrefecimento com água e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 14 horas. A solução reacional foi filtrada, foi adicionada água e, em seguida, a mistura

reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 20:1), para se obter o composto do título (1,27 g) como uma substância oleosa amarela.

(e) Síntese de 5-bromo-3-ciclobutil-1-dietoximetil-2-metoxibenzeno

5-bromo-3-ciclobutil-2-metoxibenzaldeído (1,15 g) foi dissolvido em n-hexano (5 mL) e ortoformato de trietilo (0,93 mL), foi adicionado Amberlyst-15 (115 mg) à solução e a mistura foi, em seguida, submetida a refluxo durante 3 horas. A solução reacional foi filtrada e, em seguida, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (1,33 g) como uma substância oleosa amarela.

(f) Síntese de ácido 3-ciclobutil-5-formil-4-metoxibenzóico

Tetra-hidrofurano (3,5 mL), 5-bromo-3-ciclobutil-1-dietoximetil-2-metoxibenzeno (1,33 g) e uma solução de brometo de metilmagnésio a 0,97 M-tetra-hidrofurano (1,32 mL) foram adicionados a magnésio (106 mg) e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1,5 horas. A solução reacional foi arrefecida a 0 °C, agitada, sob uma atmosfera de dióxido de carbono, durante 15 horas, em seguida, foi adicionado ácido clorídrico 2 N (10 mL) e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. O solvente orgânico foi

removido por destilação sob pressão reduzida e, de seguida, extraída com éter diisopropílico. A camada orgânica foi extraída com hidróxido de sódio a 1 N adicionado a esta e, depois, a camada aquosa foi lavada duas vezes com éter diisopropílico. A camada aquosa foi acidificada com ácido clorídrico 4 N adicionado a esta e, em seguida, extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto em epígrafe (458 mg) como um sólido castanho.

(g) Síntese de ácido 3-ciano-5-ciclobutil-4-metoxibenzóico

Ácido 3-ciclobutil-5-formil-4-metoxibenzóico (458 mg) foi dissolvido em ácido fórmico (2,5 mL), foi adicionado cloridrato de hidroxilamina (163 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi submetida a refluxo durante 19 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada água e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (404 mg) como um sólido castanho.

RMN de ^1H δ (CDCl_3): 1,82-2,48 (6H, m), 3,76 (1H, quint, $J = 8,7$ Hz), 4,15 (3H, s), 8,18 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 2,2$ Hz). MS (m/z): 230 (M-H) $^-$.

(h) Síntese de cloreto de 3-ciano-5-ciclobutil-4-metoxibenzoílo

Tolueno (2,0 mL), N,N-dimetilformamida (1 gota) e cloreto de tionilo (0,07 mL) foram adicionados a ácido 3-ciano-5-ciclobutil-4-metoxibenzóico (190 mg) e a mistura foi agitada, a 60 °C, durante 3 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e, em seguida, submetida a destilação azeotrópica com tolueno, para se obter o composto do título (204 mg) como uma substância oleosa castanha.

(i) Síntese de 3-(3-ciano-5-ciclobutil-4-metoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole, sintetizado a partir de 2-aminobenzenotiol (153 mg) e formalina a 37% (0,10 mL) do mesmo modo como no Exemplo 1, foi dissolvido em diclorometano (3 mL), foram adicionados trietilamina (0,34 mL) e cloreto de 3-ciano-5-ciclobutil-4-metoxibenzoílo (204 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada água e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N, hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi utilizado para a síntese de (j).

(j) Síntese de 3-(3-ciano-5-ciclobutil-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-ciano-5-ciclobutil-4-metoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole foi dissolvido em diclorometano (4 mL) e foi adicionado ácido meta-cloroperbenzóico a 70% (1,62 g) à solução. Depois de se agitar a mistura, à temperatura ambiente, durante 28 horas, foi adicionado hidróxido de sódio a 1 N e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (156 mg) como um sólido amarelo.

(k) Síntese de 3-(3-ciano-5-ciclobutil-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(5-ciano-3-ciclobutil-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (150 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (1,5 mL), foi adicionado cloreto de lítio (248 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 120 °C, durante 2,5 horas. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à solução reacional e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi cristalizado, a partir de n-hexano-clorofórmio, para se obter o composto do título (95 mg) como um cristal castanho.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 1,72-2,18 (4H, m), 2,25-2,39 (2H, m), 3,77 (1H, quint, $J = 8,7$ Hz), 5,35 (2H, s), 7,44 (1H, dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz), 7,77 (1H, dd, $J = 8,4, 7,6$ Hz), 7,79 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,87 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,91 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,04 (1H, d, $J = 8,4$ Hz). MS (m/z): 367 (M-H) $^-$.

Exemplo 12: 3-(3-ciano-5-etil-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

(a) Síntese de 3-ciano-4-metoxi-5-trimetilsilaniletinilbenzoato de metilo

3-Ciano-5-iodo-4-metoxibenzoato de metilo (2,13 g) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (30 mL), foram adicionados trietilamina (10 mL), iodeto de cobre (256 mg), tetraquis-trifenilfosfina paládio (777 mg) e trimetilsililacetileno (858 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 4:1), para se obter o composto do título (2,03 g) como uma substância oleosa castanha.

(b) Síntese de 3-ciano-5-etinil-4-metoxibenzoato de metilo

3-ciano-4-metoxi-5-trimetilsilaniletinilbenzoato de metilo (2,03 g) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (20 mL), foi adicionado uma solução de hidróxido de sódio aquoso 1 N (8 mL) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 10 minutos. O solvente foi removido por

destilação sob pressão reduzida, foi adicionado ácido clorídrico a 1 N e a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (1,37 g) como um cristal incolor.

(c) Síntese de 3-ciano-5-etil-4-metoxibenzoato de metilo

3-ciano-5-etinil-4-metoxibenzoato de metilo (475 mg) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (10 mL), foi adicionado paládio a 5%-carbono (150 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, sob uma atmosfera de hidrogénio à temperatura ambiente, durante 30 minutos. A solução reacional foi filtrada, em seguida, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado, por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 5:1), para se obter o composto do título (480 mg) como um líquido incolor cristal.

(d) Síntese de ácido 3-ciano-5-etil-4-metoxibenzóico

3-ciano-5-etil-4-metoxibenzoato de metilo (480 mg) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (6 mL) e água (2 mL), foi adicionado hidróxido de lítio mono-hidratado (370 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 5 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado ácido clorídrico a 1 N e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca

sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (403 mg) como um cristal incolor.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 1,50 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,01 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 4,36 (3H, s), 8,40 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,1$ Hz). MS (m/z): 204 (M-H) $^-$.

(e) Síntese de cloreto de 3-ciano-5-etil-4-metoxibenzoílo

Tolueno (3,5 mL), N,N-dimetilformamida (0,01 mL) e cloreto de tionilo (0,15 mL) foram adicionados a 3-ciano-5-etil-4-metoxibenzóico (347 mg) e, em seguida, a mistura foi agitada, a 60 °C, durante 14 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e, em seguida, submetida a destilação azeotrópica com tolueno, para se obter o composto do título (387 mg) como uma substância oleosa castanha.

(f) Síntese de 3-(3-ciano-5-etil-4-metoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole, sintetizado a partir 2-aminobenzenotiol (318 mg) e formalina a 37% (0,21 mL) do mesmo modo como no Exemplo 1, foi dissolvido em diclorometano (6 mL), foram adicionados trietilamina (0,71 mL) e cloreto de 3-ciano-5-etil-4-metoxibenzoílo (387 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1,5 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado água e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido

clorídrico a 1 N, hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado, por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 6:1), para se obter o composto em epígrafe (498 mg) como uma substância oleosa amarela.

(g) Síntese de 3-(3-ciano-5-etil-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-ciano-5-etil-4-metoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (366 mg) foi dissolvido em diclorometano (7 mL) e foi adicionado ácido meta-cloroperbenzóico a 70% (1,20 g) à solução. Depois de se agitar a mistura, à temperatura ambiente, durante 14 horas, foi adicionado hidróxido de sódio a 1 N e a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (309 mg) como um sólido incolor.

(h) Síntese de 3-(3-ciano-5-etil-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-ciano-5-etil-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (309 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (3 mL), foi adicionado cloreto de lítio (443 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 120 °C, durante 2,5 horas. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à solução reacional e, em

seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi cristalizado a partir de n-hexano-clorofórmio, para se obter o composto do título (257 mg) como um cristal castanho.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 1,15 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,68 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 5,34 (2H, s), 7,43 (1H, dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz), 7,74 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,75 (1H, dd, $J = 8,4, 7,6$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,00 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 11,01 (1H, sl). MS (m/z): 341 (M-H) $^-$.

Exemplo 13: 3-(3-ciano-5-ciclopropil-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

(a) Síntese de 3-ciano-5-ciclopropil-4-metoxibenzoato de metilo

3-ciano-4-hidroxi-5-iodobenzoato de metilo (1,00 g) foi dissolvido em 1,4-dioxano (15 mL), foram adicionados carbonato de potássio (1,31 g), ácido ciclopropilborónico (325 mg) e dicloreto de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno] (3-cloropiridil)paládio (108 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, sob um fluxo de gás árgon, a 95 °C, durante 22 horas. A solução reacional foi filtrada e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e, em seguida, o resíduo obtido foi purificado, por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 4:1), para se obter o composto do título (348 mg) como um cristal amarelo pálido.

(b) Síntese de ácido 3-ciano-5-ciclopropil-4-metoxibenzóico

3-ciano-5-ciclopropil-4-metoxibenzoato de metilo (491 mg) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (7,5 mL) e água (2,5 mL), foi adicionado hidróxido de lítio mono-hidratado (359 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 20 horas. O solvente orgânico foi removido por destilação sob pressão reduzida e a camada aquosa foi lavada com n-hexano. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à fase aquosa e a mistura foi extraída com acetato de etilo, sob condições ácidas. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (394 mg) como um cristal castanho claro.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 0,74-0,79 (2H, m), 1,03-1,10 (2H, m), 2,13-2,23 (1H, m), 4,06 (3H, s), 7,65 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,04 (1H, d, $J = 2,0$ Hz). MS (m/z): 216 (M-H) $^-$.

(c) Síntese de cloreto de 3-ciano-5-ciclopropil-4-metoxibenzoílo

Tolueno (2 mL), N,N-dimetilformamida (1 gota) e cloreto de tionilo (0,10 mL) foram adicionados a ácido 3-ciano-5-ciclopropil-4-metoxibenzóico (200 mg) e a mistura foi agitada, a 60 °C, durante 16 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi submetido a destilação azeotrópica com tolueno e utilizado para a síntese de (d).

(d) Síntese de 3-(3-ciano-5-ciclopropil-4-metoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole, sintetizado a partir 2-aminobenzenotiol (346 mg) e formalina a 37% (0,23 mL) do mesmo modo como no Exemplo 1, foi dissolvido em clorofórmio (3 mL), foram adicionados trietilamina (0,38 mL) e cloreto de 3-ciano-5-ciclopropil-4-metoxibenzoílo à solução e, em seguida, agitada, à temperatura ambiente, durante 2 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada água e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N, hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi utilizado para a síntese de (e).

(e) Síntese de 3-(3-ciano-5-ciclopropil-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-ciano-5-ciclopropil-4-metoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole foi dissolvido em clorofórmio (5 mL), foi adicionado ácido meta-cloroperbenzóico a 70% (422 mg) à solução, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 16 horas e extinta com tiosulfato de sódio a 10%. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado hidróxido de sódio a 1 N e, depois, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi

cristalizado a partir de n-hexano-acetato de etilo-metanol, para se obter o composto do título (147 mg) como um cristal incolor.

(f) Síntese de 3-(3-ciano-5-ciclopropil-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-ciano-5-ciclopropil-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (142 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (2 mL), foi adicionado cloreto de lítio (163 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada a 100 °C durante 23 horas. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à solução reacional e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi cristalizado, a partir de n-hexano-acetato de etilo, para se obter o composto do título (115 mg) como um cristal incolor.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 0,69-0,75 (2H, m), 0,94-1,01 (2H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 5,30 (2H, s), 7,41 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,43 (1H, dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz), 7,75 (1H, ddd, $J = 8,4, 7,8, 1,2$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,02 (1H, d, $J = 8,4$ Hz). MS (m/z): 353 (M-H) $^-$.

Exemplo 14: 3-(3-ciano-5-etinil-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

(a) Síntese de ácido 3-ciano-5-etinil-4-metoxibenzóico

3-ciano-5-etinil-4-metoxibenzoato de metilo (640 mg) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (6 mL) e água (3 mL), foi adicionado hidróxido de lítio mono-hidratado (495 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 3 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado ácido clorídrico a 1 N e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (610 mg) como um cristal castanho.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 4,20 (3H, s), 4,72 (1H, s), 8,17 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,24 (1H, d, $J = 2,1$ Hz). MS (m/z): 200 (M-H) $^-$.

(b) Síntese de cloreto de 3-ciano-5-etinil-4-metoxibenzoílo

Para o ácido 3-ciano-5-etinil-4-metoxibenzóico (610 mg), tolueno (6 mL), N,N-dimetilformamida (1 gota) e cloreto de oxalilo (0,32 mL) foram adicionados à solução, sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1,5 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi submetido a destilação azeotrópica com tolueno e utilizado para a síntese de (c).

(c) Síntese de 3-(3-ciano-5-etinil-4-metoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole, sintetizado a partir 2-aminobenzenotiol (570 mg) e formalina a 37% (0,38 mL) do mesmo modo como no Exemplo 1, foi dissolvido em diclorometano (10 mL), foram adicionados trietilamina (1,2 mL) e cloreto de 3-ciano-5-etinil-4-metoxibenzoílo à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2,5 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada água, e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N, hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado, por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 5:1), para se obter o composto do título (283 mg) como uma substância oleosa amarela.

(d) Síntese de 3-(3-ciano-5-etinil-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-ciano-5-etinil-4-metoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (344 mg) foi dissolvido em diclorometano (5 mL) e foi adicionado ácido meta-cloroperbenzóico a 70% (1,94 g) à solução. Depois de se agitar a mistura, à temperatura ambiente, durante 16 horas, foi adicionado hidróxido de sódio a 1 N e, depois, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para

se obter o composto do título (199 mg) como uma substância oleosa amarela.

(e) Síntese de 3-(3-ciano-5-etinil-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-ciano-5-etinil-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (197 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (2 mL), foi adicionado cloreto de lítio (239 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 100 °C, durante 1 hora. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à solução reacional e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 1:1) e, em seguida, cristalizado a partir de n-hexano-acetona, para se obter o composto do título (102 mg) como um cristal amarelo pálido.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 4,58 (1H, s), 5,35 (2H, s), 7,44 (1H, dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz), 7,76 (1H, dd, $J = 8,4, 7,6$ Hz), 7,91 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,93 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,04 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,05 (1H, d, $J = 7,6$ Hz). MS (m/z): 337 (M-H) $^-$.

Exemplo 15: 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-metilsulfanilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

(a) Síntese de 3-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo

4-hidroxibenzoato de metilo (25,00 g) foi dissolvido em clorofórmio (225 mL) e metanol (25 mL), uma solução de bromo (8,5 mL) em clorofórmio (30 mL) foi adicionado, gota a gota, à solução e, em seguida, a mistura foi agitada durante 2 horas. A solução reacional foi diluída com clorofórmio, lavada com água, uma solução aquosa de tiosulfato de sódio a 10% e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (37,81 g) como um cristal incolor.

(b) Síntese de 3-ciano-4-hidroxibenzoato de metilo

3-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (37,81 g) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (250 mL) e foi adicionado cianeto de cobre (22.03g) à solução. Depois de se agitar a mistura, a 150 °C, durante 16 horas, foram adicionados carbonato de potássio (68,00 g) e éter clorometilmetílico (14,8 mL) à solução, sob arrefecimento com gelo e, em seguida, a mistura foi agitada durante 2 horas. A solução reacional foi filtrada, foi adicionado água e, em seguida, a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. Após a operação de adição de água à fase orgânica, agitação da mistura, filtração da mistura e separação da camada orgânica foram repetidas três vezes, a camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi dissolvido em

clorofórmio (30 mL). Foi adicionado ácido trifluoroacético (30 mL) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi lavado com uma mistura de n-hexano e acetato de etilo, numa proporção de mistura de 2:1, para se obter o composto do título (6,53 g) como um cristal amarelo pálido.

(c) Síntese de 3-ciano-4-hidroxibenzoato de metilo

3-ciano-4-hidroxibenzoato de metilo (6,47 g) foi dissolvido em clorofórmio (80 mL) e metanol (10 mL), foram adicionados N-iodossuccinimida (8,63 g) e ácido trifluorometanossulfônico (2,5 mL) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi lavado com água, para se obter o composto do título (11,29 g) como um cristal amarelo pálido.

(d) Síntese de 3-ciano-5-iodo-4-metoxibenzoato de metilo

3-ciano-4-hidroxibenzoato de metilo (11,29 g) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (230 mL), foram adicionados carbonato de potássio (49,20 g) e ácido dimetilsulfúrico (17,0 mL) à solução e, em seguida a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 18 horas. Após a solução reacional ser filtrada, foi adicionada água e o cristal precipitado foi recolhido por filtração, para se obter o composto do título (8,99 g) na forma de um cristal amarelo pálido.

(e) Síntese de ácido 3-ciano-5-iodo-4-metoxibenzóico

3-ciano-5-iodo-4-metoxibenzoato de metilo (8,00 g) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (100 mL) e água (50 mL), foi adicionado hidróxido de lítio mono-hidratado (4,23 g) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 4 horas. O solvente orgânico foi removido por destilação sob pressão reduzida e a camada aquosa foi lavada com n-hexano. A camada aquosa foi acidificada com ácido clorídrico 2 N e, depois, extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (7,26 g) como um cristal incolor.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 4,38 (3H, s), 8,58 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,86 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 13,89 (1H, sl). MS (m/z): 302 ($M-1$) $^-$.

(f) Síntese de cloreto de 3-ciano-5-iodo-4-metoxibenzoílo

Tolueno (5 mL), N,N-dimetilformamida (1 gota) e cloreto de tionilo (0,15 mL) foram adicionados a ácido 3-ciano-5-iodo-4-metoxibenzóico (512 mg) e a mistura foi agitada, a 60 °C, durante 15 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e, em seguida, submetida a destilação azeotrópica com tolueno, para se obter o composto em epígrafe (527 mg) como um sólido amarelo pálido.

(g) Síntese de 3-(3-ciano-5-iodo-4-metoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole, sintetizado a partir 2-aminobenzenotiol (317 mg) e formalina a 37% (0,21 mL) do mesmo modo como no Exemplo 1, foi dissolvido em diclorometano (6 mL), foram adicionados trietilamina (0,70 mL) e cloreto de 3-ciano-5-iodo-4-metoxibenzoílo (527 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 14 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado água e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N, hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado, por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 5:1), para se obter o composto do título (435 mg) como uma substância oleosa amarela.

(h) Síntese de 3-(3-ciano-5-iodo-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-ciano-5-iodo-4-metoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (196 mg) foi dissolvido em diclorometano (4 mL) e foi adicionado ácido meta-cloroperbenzóico a 70% (495 mg) à solução. Depois de se agitar a mistura, à temperatura ambiente, durante 2 horas, foi adicionado hidróxido de sódio a 1 N e, depois, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e, em

seguida, o resíduo obtido foi purificado, por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 2:1), para se obter o composto do título (106 mg) como uma substância oleosa amarelo pálido.

(i) Síntese de 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-iodobenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-ciano-5-iodo-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (106 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (1 mL), foi adicionado cloreto de lítio (40 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 100 °C, durante 2 horas. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à solução reacional e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (100 mg) como uma substância oleosa amarela.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 5,35 (2H, s), 7,43 (1H, dd, $J = 7,8$, 7,3 Hz), 7,76 (1H, dd, $J = 8,4$, 7,3 Hz), 7,90 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,02 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,04 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,27 (1H, d, $J = 2,2$ Hz).

(j) Síntese de 3-(3-ciano-4-metoxi-5-metilsulfanilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-ciano-4-hidroxi-5-iodobenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (334 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida

(3,5 mL), foram adicionados 2,2'-bipiridina (11 mg), pó de zinco (95 mg), brometo de níquel (16 mg) e dissulfureto de dimetilo (0,04 mL) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 80 °C, durante 1 hora. Após a solução reacional ter sido filtrada, foi adicionado ácido clorídrico a 1 N e a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (3 mL). Foram adicionados carbonato de potássio (298 mg) e ácido dimetilsulfúrico (0,13 mL) à solução, e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Foi adicionada água à solução reacional e, em seguida, a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado, por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 2:1), para se obter o composto do título (142 mg) como uma substância oleosa amarelo pálido.

(k) Síntese de 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-metilsulfanilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-ciano-4-metoxi-5-metilsulfanilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (142 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (1 mL), foi adicionado cloreto de lítio (64 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 100 °C, durante 1,5 horas. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à solução reacional e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido

clorídrico a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi cristalizado, a partir de n-hexano-clorofórmio, para se obter o composto do título (95 mg) como um cristal amarelo.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 2,46 (3H, s), 5,34 (2H, s), 7,45 (1H, dd, $J = 7,6, 7,3$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,77 (1H, dd, $J = 8,4, 7,6$ Hz), 7,82 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,91 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,08 (1H, d, $J = 8,4$ Hz). MS (m/z): 359 (M-H) $^-$.

Exemplo 16: 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-metilsulfonilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

(a) Síntese de 3-(3-ciano-4-metoxi-5-metilsulfonilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-ciano-4-metoxi-5-metilsulfonilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (163 mg) foi dissolvido em diclorometano (4 mL) e foi adicionado ácido metacloroperbenzóico a 70% (480 mg) à solução. Depois de se agitar a mistura, à temperatura ambiente, durante 18 horas, foi adicionado hidróxido de sódio a 1 N à solução e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (142 mg) como um sólido amarelo pálido.

(b) Síntese de 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-metilsulfonilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-ciano-4-metoxi-5-metilsulfonilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (138 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (1 mL), foi adicionado de cloreto de lítio (58 mg) à solução, e, em seguida, a mistura foi agitada, a 70 °C, durante 3 horas. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à solução reacional e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi cristalizado, a partir de n-hexano-clorofórmio, para se obter o composto do título (69 mg) como um cristal castanho.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 3,26 (3H, s), 5,36 (2H, s), 7,40 (1H, dd, $J = 7,6$ Hz, 7,6 Hz), 7,73 (1H, dd, $J = 8,1$, 7,6 Hz), 7,88 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,92 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,11 (2H, s). MS (m/z): 391 (M-H) $^-$.

Exemplo 17: 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-metilsulfinilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-ciano-4-hidroxi-5-metilsulfanilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (7 mg) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (0,5 mL) e água (0,5 mL), foi adicionado oxona (6 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à solução reacional e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada

com água e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi cristalizado, a partir de n-hexano-clorofórmio, para se obter o composto em epígrafe (6 mg) como um cristal amarelo pálido.

RMN de ^1H δ (CDCl_3): 2,88 (3H, s), 4,96 (2H, s), 7,33 (1H, dd, $J = 7,6, 7,4$ Hz), 7,57 (1H, dd, $J = 8,0, 7,4$ Hz), 7,67 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,89 (1H, s), 7,94 (1H, s). MS (m/z): 375 (M-H) $^-$.

Exemplo 18: 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

(a) Síntese de 3-cloro-4-hidroxi-5-trifluorometilbenzoato de metilo

4-hidroxi-3-trifluorometilbenzoato de metilo (1,40 g) foi dissolvido em clorofórmio (14 mL) e metanol (3 mL), foram adicionados N-clorossuccinimida (1,70 g) e ácido trifluorometanossulfônico (40 μL) à solução, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 16 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado tiosulfato de sódio a 10% e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (1,26 g) como um sólido castanho.

(b) Síntese de 3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoato de metilo

3-cloro-4-hidroxi-5-trifluorometil-benzoato de metilo (1,26 g) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (6 mL), foram adicionados carbonato de potássio (3,42 g) e ácido dimetilsulfúrico (1,40 mL) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2 horas. Foi adicionado água à solução reacional e, em seguida, a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 6:1), para se obter o composto em epígrafe (639 mg), como uma substância oleosa incolor.

(c) Síntese de ácido 3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometilbenzóico

3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoato de metilo (634 mg) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (4 mL) e água (4 mL), foi adicionado hidróxido de lítio mono-hidratado (396 mg) à solução, e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2 horas. O solvente orgânico foi removido por destilação sob pressão reduzida e, em seguida, a camada aquosa foi lavada com n-hexano. A camada aquosa foi acidificada com ácido clorídrico a 1 N e, depois, extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para

se obter o composto em epígrafe (579 mg), como um cristal incolor.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 3,97 (3H, s), 8,08 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,26 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 13,69 (1H, l). MS (m/z): 253 (M-H) $^-$, 255 (M+2-H) $^-$

(d) Síntese de cloreto de 3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoílo

Tolueno (3 mL), N,N-dimetilformamida (1 gota) e cloreto de tionilo (0,13 mL) foram adicionados a ácido 3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometilbenzóico (300 mg) e a mistura foi agitada, a 60 °C, durante 16 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi submetido a destilação azeotrópica com tolueno e utilizado para a síntese de (e).

(e) Síntese de 3-(3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole, sintetizado a partir 2-aminobenzenotiol (442 mg) e formalina a 37% (0,29 mL) do mesmo modo como no Exemplo 1, foi dissolvido em clorofórmio (8 mL), foram adicionados trietilamina (0,49 mL) e cloreto de 3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoílo à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada água e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido

clorídrico a 1 N, hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi utilizado para a síntese de (f).

(f) Síntese de 3-(3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole foi dissolvido em clorofórmio (5 mL), foi adicionado ácido metacloroperbenzóico a 70% (726 mg) à solução, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 18 horas e extinta com tiosulfato de sódio a 10%. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado hidróxido de sódio a 1 N e, depois, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 3:1), para se obter o composto do título (74 mg) como um cristal incolor.

(g) Síntese de 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (74 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (2 mL), foi adicionado cloreto de lítio (77 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 70 °C

durante 22 horas. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à solução reacional e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi cristalizado, a partir de éter dietílico, para se obter o composto do título (65 mg) como um cristal incolor.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 5,36 (2H, s), 7,44 (1H, ddd, $J = 7,8, 7,8, 0,8$ Hz), 7,77 (1H, ddd, $J = 8,2, 7,8, 1,3$ Hz), 7,86 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,91 (1H, dd, $J = 7,8, 0,8$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,07 (1H, d, $J = 8,2$ Hz). MS (m/z): 390 (M-H) $^-$.

Exemplo 19: 3-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

(a) Síntese de cloreto de 3-cloro-5-fluoro-4-metoxibenzoílo

Tolueno (3 mL), N,N-dimetilformamida (1 gota) e cloreto de tionilo (0,15 mL) foram adicionados a ácido 3-cloro-5-fluoro-4-metoxibenzóico (295 mg) e, em seguida, a mistura foi agitada, a 60 °C, durante 16 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi submetido a destilação azeotrópica com tolueno e utilizado para a síntese de (b).

(b) Síntese de 3-(3-cloro-5-fluoro-4-metoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole, sintetizado a partir 2-aminobenzenotiol (346 mg) e formalina a 37% (0,23 mL) do mesmo modo como no Exemplo 1, foi dissolvido em clorofórmio (3 mL), foram adicionados trietilamina (0,38 mL) e cloreto de 3-cloro-5-fluoro-4-metoxibenzoílo à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 90 minutos. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada água e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N, hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 8:1), para se obter o composto do título (356 mg) como uma substância oleosa amarelo pálido.

(c) Síntese de 3-(3-cloro-5-fluoro-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-cloro-5-fluoro-4-metoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (348 mg) foi dissolvido em clorofórmio (7 mL), foi adicionado ácido metacloroperbenzóico a 70% (739 mg) à solução, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 16 horas e extinta com tiossulfato de sódio a 10%. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado hidróxido de sódio a 1 N e, depois, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois,

seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (313 mg) como um cristal incolor.

(d) Síntese de 3-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-cloro-5-fluoro-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (307 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (6 mL), foi adicionado cloreto de lítio (163 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 100 °C, durante 16 horas. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à solução reacional e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 1:1), para se obter o composto do título (296 mg) na forma de um produto amorfo amarelo pálido.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 5,35 (2H, s), 7,43 (1H, dd, $J = 7,4, 7,4$ Hz), 7,59 (1H, dd, $J = 11,1, 1,8$ Hz), 7,61 (1H, s), 7,76 (1H, ddd, $J = 8,4, 7,4, 1,2$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 8,02 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 11,35 (1H, sl). MS (m/z): 340 (M-H) $^-$, 342 (M+2-H) $^-$.

Exemplo 20: 3-(3,5-difluoro-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

(a) Síntese de cloreto de 3,5-difluoro-4-metoxibenzoílo

Ao ácido 3,5-difluoro-4-metoxibenzóico (310 mg), foram adicionados tolueno (3 mL), N,N-dimetilformamida (1 gota) e cloreto de tionilo (0,14 mL) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 60 °C, durante 16 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e, em seguida, submetida a destilação azeotrópica com tolueno, para se obter o composto do título (347 mg) como uma substância oleosa castanha.

(b) Síntese de 3- (4-metoxibenzoil-3,5-difluoro) -2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole, sintetizado a partir 2-aminobenzenotiol (316 mg) e formalina a 37% (0,21 mL) do mesmo modo como no Exemplo 1, foi dissolvido em diclorometano (3 mL), e foram adicionados diisopropiletilamina (0,56 mL) e cloreto de 3,5-difluoro-4-metoxibenzoílo (347 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada água e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N, hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi utilizado para a síntese de (c).

Síntese de 3-(3,5-difluoro-4-metoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,1-dioxo-1,3-benzotiazole

3-(3,5-difluoro-4-metoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole foi dissolvido em diclorometano (8 mL) e foi adicionado ácido metacloroperbenzóico a 70% (2,01 g) à solução. Depois de se agitar a mistura à temperatura ambiente durante 5 horas, foi adicionado hidróxido de sódio a 1 N e a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto em epígrafe (453 mg) como um sólido incolor.

(d) Síntese de 3-(3,5-difluoro-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3,5-difluoro-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (453 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (4 mL), foi adicionado cloreto de lítio (559 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada a 100 °C durante 16 horas. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à solução reacional e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 1:1) e, em seguida, cristalizado a partir de éter dietílico, para se obter o composto do título (270 mg) como um cristal incolor.

RMN de ^1H δ (CD_3OD): 5,14 (2H, s), 7,32 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,40 (1H, dd, $J = 7,8, 7,3$ Hz), 7,66 (1H, dd, $J = 8,4, 7,3$ Hz), 7,77 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,83 (1H, d, $J = 8,4$ Hz). MS (m/z): 324 (M-H) $^-$.

Exemplo 21: 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilsulfanilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

(a) Síntese de 3-cloro-4-hidroxi-5-iodobenzoato de metilo

3-cloro-4-hidroxibenzoato de metilo (12,31 g) foi dissolvido em diclorometano (100 mL) e metanol (12 mL), N-iodossuccinimida (15,59 g) e ácido trifluorometanossulfônico (2 mL) foram adicionados à solução e a mistura foi, em seguida, agitada, à temperatura ambiente, durante 2 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi lavado com água (100 mL) para se obter o composto do título (20,52g) como um cristal incolor.

(b) Síntese de 3-cloro-5-iodo-4-metoxibenzoato de metilo

3-cloro-4-hidroxi-5-iodobenzoato de metilo (3,00 g) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (20 mL), foram adicionados carbonato de potássio (3,98 g) e ácido dimetilsulfúrico (1.82mL) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 5 horas. A solução reacional foi filtrada e foi adicionada água e, em seguida, a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão

reduzida, para se obter o composto do título (2,96 g) como um cristal amarelo pálido.

(c) Síntese de ácido 3-cloro-5-iodo-4-metoxibenzóico

3-cloro-5-iodo-4-metoxibenzoato de metilo (2,96 g) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (23 mL) e água (7 mL) e hidróxido de lítio mono-hidratado (1,52 g) foi adicionado à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a temperatura ambiente, durante 19 horas. Após o solvente orgânico ser removido por destilação, a mistura foi acidificada com ácido clorídrico a 1 N e extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (2,74 g) como um cristal incolor.

RMN de ^1H δ (CDCl_3): 3,95 (3H, s), 8,11 (1H, dd, $J = 2,2$ Hz, 0,5 Hz), 8,42 (1H, dd, $J = 2,2$ Hz, 0,5 Hz). MS (m/z): 311 (M-H) $^-$.

(d) Síntese de cloreto de 3-cloro-5-iodo-4-metoxibenzoil

Ao ácido 3-cloro-5-iodo-4-metoxibenzóico (2,74 g), foram adicionados tolueno (27 mL), N,N-dimetilformamida (1 gota) e cloreto de tionilo (0,76 mL) à solução e a mistura foi, em seguida, agitada a 60 °C durante 15 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e, em seguida, submetida a destilação azeotrópica com tolueno, para se obter o composto do título (3,05 g) como um sólido amarelo.

(e) Síntese de 3-(3-cloro-5-iodo-4-metoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole, sintetizado a partir de 2-aminobenzenotiol (1,65 g) e 37% de formalina (1,09 mL) da mesma maneira como no Exemplo 1, foi dissolvido em diclorometano (15 mL), foram adicionados diisopropiletilamina (3,0 mL) e cloreto de 3-cloro-5-iodo-4-metoxibenzoílo (3,05 g) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada água e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N, hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi cristalizado a partir de uma mistura de n-hexano e acetato de etilo numa proporção de mistura de 1:1 para se obter o composto do título (2,44 g) como um sólido amarelo pálido.

(f) Síntese de 3-(3-cloro-5-iodo-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-cloro-5-iodo-4-metoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (200 mg) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (5 mL), e foi adicionado ácido metacloroperbenzóico a 70% (462mg) à solução. Depois de se agitar a mistura, à temperatura ambiente, durante 1,5 horas, hidróxido de sódio a 1 N foi adicionado e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N

e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (96 mg) como uma substância oleosa incolor.

(g) Síntese de 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-iodobenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-cloro-5-iodo-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (922 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (6 mL), foi adicionado cloreto de lítio (421 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada a 120 °C durante 2,5 horas. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à solução reacional e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (1,19 g) como uma substância oleosa castanha.

RMN de ^1H δ (CDCl_3): 4,98 (2H, s), 7,30-7,92 (6H, m).

(h) Síntese de 3-(3-cloro-4-metoxi-5-metilsulfanilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-cloro-4-hidroxi-5-iodobenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (1,19 g) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (9 mL), foram adicionados 2,2'-bipiridina (32 mg), um pó de zinco (262 mg), brometo de níquel (45 mg) e dissulfureto de dimetilo (0,09 mL) à solução e, em seguida, a mistura foi

agitada, a 80 °C, durante 1,5 horas. Após a solução reacional ser filtrada, foi adicionado ácido clorídrico a 1 N e a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (6 mL). Foram adicionados carbonato de potássio (828 mg) e ácido dimetilsulfúrico (0,38 mL) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 14 horas. Foi adicionada água à solução reacional e, em seguida, a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 3:1) para se obter o composto do título (203 mg) como um cristal amarelo.

(i) Síntese de 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilsulfanilbenzoil) - 1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-cloro-4-metoxi-5-metilsulfanilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (203 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (2 mL), foi adicionado cloreto de lítio (258 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 120 °C, durante 20 horas. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à solução reacional e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi cristalizado a

partir de n-hexano-éter dietílico para se obter o composto do título (169 mg) como um cristal castanho.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 2,44 (3H, s), 5,34 (2H, s), 7,38 (1H, s), 7,43 (1H, dd, $J = 7,8, 7,6$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,76 (1H, dd, $J = 8,6, 7,8$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,02 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 10,54 (1H, s). MS (m/z): 368 (M-H) $^-$.

Exemplo 22: 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilsulfonilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

(a) Síntese de 3-(3-cloro-4-metoxi-5-metilsulfonilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-cloro-4-metoxi-5-metilsulfonilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (828 mg) foi dissolvido em diclorometano (10 mL), foi adicionado ácido metacloroperbenzóico a 70% (2,13 g) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 16 horas. Hidróxido de sódio a 1 N foi adicionada e o cristal precipitado foi lavado com hidróxido de sódio a 1 N, água e metanol para se obter o composto do título (589 mg) como um sólido incolor.

(b) Síntese de 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilsulfonilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-cloro-4-metoxi-5-metilsulfonilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (586mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (4 mL), foi adicionado cloreto de lítio (241 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a

120 °C, durante 2 horas. Para a solução reacional, foi adicionado ácido clorídrico a 1 N, o cristal precipitado foi lavado com água e, em seguida, cristalizado a partir de n-hexano-clorofórmio para se obter o composto do título (310 mg) como um cristal incolor.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 3,34 (3H, s), 5,35 (2H, s), 7,44 (1H, dd, $J = 7,6, 7,3$ Hz), 7,76 (1H, dd, $J = 8,4, 7,3$ Hz), 7,91 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,99 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,03 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,09 (1H, d, $J = 2,2$ Hz). MS (m/z): 400 (M-H) $^-$.

Exemplo 23: 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilsulfinilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metilsulfanilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (51 mg) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (0,5 mL) e água (0,5 mL), foi adicionada oxona (43 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à solução reacional e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi cristalizado a partir de n-hexano-éter dietílico para se obter o composto do título (45 mg) como um cristal castanho.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 2,82 (3H, s), 5,35 (2H, s), 7,43 (1H, dd, $J = 7,6, 7,3$ Hz), 7,75 (1H, dd, $J = 7,8, 7,6$ Hz), 7,81 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,86-8,02 (2H, m), 7,93 (1H, d, $J = 1,6$ Hz). MS (m/z): 384 (M-H) $^-$.

Exemplo 24: 3-(4-hidroxi-3-metilsulfonil-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

(a) Síntese de 4-hidroxi-3-iodo-5-trifluorometilbenzoato de metilo

4-hidroxi-3-trifluorometilbenzoato de metilo (916 mg) foi dissolvido em diclorometano (15 mL), foram adicionados N-iodossuccinimida (1,06 g) e ácido trifluoroacético (5 mL) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Depois o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado tiosulfato de sódio a 10% e a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (1,44 g) como um sólido castanho.

(b) Síntese de 4-hidroxi-3-metilsulfanil-5-trifluorometilbenzoato de metilo

4-hidroxi-3-iodo-5-trifluorometilbenzoato de metilo (1,26 g) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (12 mL), foram adicionados 2,2'-bipiridina (57 mg), pó de zinco (476 mg), brometo de níquel (80 mg) e dissulfureto de dimetilo (172 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 130 °C, durante 1 hora. Após a solução reacional ser filtrada, foi adicionado ácido clorídrico a 1 N e a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O

solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 4:1), para se obter o composto do título (276 mg) como um cristal incolor.

(c) Síntese de 4-metoxi-3-metilsulfanil-5-trifluorometilbenzoato de metilo

4-hidroxi-3-metilsulfanil-5-trifluorometilbenzoato de metilo (327 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (6 mL), foram adicionados carbonato de potássio (1,70 g) e ácido dimetilsulfúrico (0,35 mL) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Após a solução reacional ser filtrada, foi adicionado ácido clorídrico a 1 N e a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (344 mg) como uma substância oleosa incolor.

(d) Síntese de ácido 4-metoxi-3-metilsulfanil-5-trifluorometilbenzóico

4-metoxi-3-metilsulfanil-5-trifluorometilbenzoato de metilo (303 mg) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (3 mL) e água (1,5 mL), foi adicionado hidróxido de lítio mono-hidratado (215 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Após o solvente orgânico ser removido por destilação, a camada aquosa foi acidificada com ácido clorídrico a 1 N e extraída com acetato de etilo. A camada

orgânica foi lavada com solução salina saturada, seca sobre sulfato de sódio anidro e, depois, concentrada sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (277 mg) como um cristal incolor.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 2,56 (3H, s), 3,89 (3H, s), 7,90 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 8,00 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 13,49 (1H, sl). MS (m/z): 265 (M-H) $^-$.

(e) Síntese de cloreto de 4-metoxi-3-metilsulfanil-5-trifluorometilbenzoílo

Ao ácido 4-metoxi-3-metilsulfanil-5-trifluorometilbenzóico (277 mg), foram adicionados tolueno (7 mL), N,N-dimetilformamida (1 gota) e cloreto de tionilo (0,12 mL) e, em seguida, a mistura foi agitada, a 60 °C, durante 16 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi submetido a destilação azeotrópica com tolueno e utilizado para a síntese de (f).

(f) Síntese de 3-(4-metoxi-3-metilsulfanil-5-trifluorometilbenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole, sintetizado a partir de 2-aminobenzenotiol (346 mg) e formalina a 37% (0,23 mL) do mesmo modo como no Exemplo 1, foi dissolvido em clorofórmio (4 mL), foram adicionados trietilamina (0,43 mL) e cloreto de 4-metoxi-3-metilsulfanil-5-trifluorometilbenzoílo à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Depois, o solvente foi removido por destilação sob

pressão reduzida, foi adicionada água e a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N, hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi utilizado para a síntese de (g).

(g) Síntese de 3-(4-metoxi-3-metilsulfonil-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(4-metoxi-3-metilsulfanil-5-trifluorometilbenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole sintetizado em (f) foi dissolvido em clorofórmio (8 mL), foi adicionado ácido metacloroperbenzóico a 70% (1,34 g) à solução, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 20 horas e extinta com tiosulfato de sódio a 10%. Depois do solvente ser removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado hidróxido de sódio a 1 N e a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 2:1), para se obter o composto do título (310 mg) como um cristal incolor.

(h) Síntese de 3-(4-hidroxi-3-metilsulfonil-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(4-metoxi-3-metilsulfonil-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (305 mg) foi dissolvido em

N,N-dimetilformamida (3 mL), foi adicionado cloreto de lítio (288 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 70 °C, durante 1 hora. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à solução reacional e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água, ácido clorídrico a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (288 mg) como um cristal incolor.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 5,34 (2H, s), 5,71 (3H, sl), 7,43 (1H, dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz), 7,75 (1H, dd, $J = 8,4, 7,6$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,02 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,14 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 8,25 (1H, d, $J = 1,9$ Hz). MS (m/z): 434 (M-H) $^-$.

Exemplo 25: 3-(5-t-butil-4-hidroxi-3-metilsulfonilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

(a) Síntese de 3-t-butil-4-hidroxi-5-metilsulfanilbenzoato de metilo

3-t-butil-4-hidroxi-5-iodobenzoato de metilo (1,00 g) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (10 mL), foram adicionados 2,2'-bipiridina (47 mg), pó de zinco (391 mg), brometo de níquel (66 mg) e dissulfureto de dimetilo (142 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 130 °C, durante 1 hora. Após a solução reacional ser filtrada, foi adicionado ácido clorídrico a 1 N e a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido

foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 12:1), para se obter o composto do título (382 mg) como uma substância oleosa amarelo pálido.

(b) Síntese de 3-t-butil-4-metoxi-5-metilsulfanilbenzoato de metilo

3-t-butil-4-hidroxi-5-metilsulfanilbenzoato de metilo (377 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (7 mL), foram adicionados carbonato de potássio (818 mg) e ácido dimetilsulfúrico (0,32 mL) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 20 horas. Foi adicionada água à solução reacional e, em seguida, a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (344 mg) como uma substância oleosa amarelo pálido.

(c) Síntese de 3-t-butil-4-metoxi-5-metilsulfonilbenzoato de metilo

3-t-butil-4-metoxi-5-metilsulfanilbenzoato de metilo (344 mg) foi dissolvido em clorofórmio (7 mL), foi adicionado ácido metacloroperbenzóico a 70% (884 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 3 horas. Depois do solvente ser removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado hidróxido de sódio a 1 N e a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e,

depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (387 mg) como um cristal incolor.

(d) Síntese de ácido 3-t-butil-4-metoxi-5-metilsulfonilbenzóico

3-t-butil-4-metoxi-5-metilsulfonilbenzoato de metilo (382 mg) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (4 mL) e água (2 mL), foi adicionado hidróxido de lítio mono-hidratado (320 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 5 horas. Após o solvente orgânico ser removido por destilação, a camada aquosa foi acidificada com ácido clorídrico a 1 N e, depois, extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada, seca sobre sulfato de sódio anidro e, depois, concentrada sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (372 mg) como um cristal incolor.

RMN de ^1H δ (CDCl_3): 1,43 (9H, s), 3,32 (3H, s), 3,99 (3H, s), 8,26 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,32 (1H, d, $J = 2,2$ Hz). MS (m/z): 285 (M-H) $^-$.

(e) Síntese de cloreto de 3-t-butil-4-metoxi-5-metilsulfonilbenzoílo

Ao ácido 3-t-butil-4-metoxi-5-metilsulfonilbenzóico (200 mg), foram adicionados tolueno (4 mL), N,N-dimetilformamida (1 gota) e cloreto de tionilo (80 μL) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 60 $^\circ\text{C}$, durante 16 horas. O solvente foi

removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi submetido a destilação azeotrópica com tolueno e utilizado para a síntese de (f).

(f) Síntese de 3-(3-t-butil-4-metoxi-5-metilsulfonilbenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole, sintetizado a partir de 2-aminobenzenotiol (182 mg) e formalina a 37% (87 µL) da mesma maneira que no Exemplo 1, foi dissolvido em clorofórmio (4 mL), foram adicionados trietilamina (0,29 mL) e cloreto de 3-t-butil-4-metoxi-5-metanossulfonilbenzoílo à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada água e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N, hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 4:1), para se obter o composto do título (246 mg) na forma de um produto amorfo amarelo pálido.

(g) Síntese de 3-(3-t-butil-4-metoxi-5-metilsulfonilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-t-butil-4-metoxi-5-metilsulfonilbenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (241 mg) foi dissolvido em clorofórmio (5 mL), foi adicionado ácido metacloroperbenzóico a 70% (410 mg) à

solução, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 16 horas e extinta com tiosulfato de sódio a 10%. Depois do solvente ser removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado hidróxido de sódio a 1 N e a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (236 mg) na forma de um produto amorfo incolor.

(h) Síntese de 3-(3-t-butil-4-hidroxi-5-metilsulfonilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-t-butil-4-metoxi-5-metilsulfonilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (232 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (5 mL), foi adicionado cloreto de lítio (225 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 130 °C, durante 2 horas. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à solução reacional e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água, ácido clorídrico a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 1:1), para se obter o composto do título (201 mg) na forma de um produto amorfo incolor.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 1,40 (9H, s), 3,42 (3H, s), 5,33 (2H, s), 7,43 (1H, dd, J = 7,6, 7,6 Hz), 7,75 (1H, ddd, J = 8,3, 7,6, 1,3 Hz), 7,80 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,91 (1H, d, J = 7,6 Hz),

7,97 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,99 (1H, d, J = 2,2 Hz), 10,06 (1H, s). MS (m/z): 422 (M-H)⁻.

Exemplo 26: 3-(4-hidroxi-3-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

(a) Síntese de 4-benziloxi-3-metoxi-5-trifluorometilbenzoato de etilo

4-hidroxi-3-metoxi-5-trifluorometilbenzoato de etilo (583 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (5 mL), foi adicionado hidreto de sódio a 60% (132 mg) à solução, a 0 °C. Depois de se agitar a mistura durante 30 minutos, foi adicionado brometo de benzilo (0,31 mL) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada durante 14 horas. Foi adicionada água à solução reacional e, em seguida, a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 7:1), para se obter o composto do título (704 mg) como uma substância oleosa amarela.

(b) Síntese de ácido 4-benziloxi-3-metoxi-5-trifluorometilbenzóico

4-benziloxi-3-metoxi-5-trifluorometilbenzoato de etilo (704 mg) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (6 mL) e água (2 mL), foi adicionado hidróxido de lítio mono-hidratado

(333 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 60 °C, durante 3 horas. Após o solvente orgânico ser removido por destilação, a mistura foi acidificada com ácido clorídrico a 1 N e depois extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida para se obter o composto do título (606 mg) como um cristal incolor.

RMN de ^1H δ (CDCl_3): 4,00 (3H, s), 5,21 (2H, s), 7,33-7,54 (5H, m), 7,85 (1H, s), 8,00 (1H, s). MS (m/z): 325 (M-H) $^-$.

(c) Síntese de cloreto de 4-benziloxi-3-metoxi-5-trifluorometilbenzoílo

A ácido 4-benziloxi-3-metoxi-5-trifluorometilbenzóico (601 mg) foram adicionados tolueno (6 mL), N,N-dimetilformamida (1 gota) e cloreto de tionilo (0,16 mL) e, em seguida, a mistura foi agitada, a 60 °C, durante 16 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e, em seguida, submetido a destilação azeotrópica com tolueno para se obter o composto do título (657 mg) como uma substância oleosa amarela.

(d) Síntese de 3-(4-benziloxi-3-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole, sintetizado a partir de 2-aminobenzenotiol (346 mg) e formalina a 37% (0,23 mL) do mesmo modo como no Exemplo 1, foi dissolvido em diclorometano (3 mL), foram adicionados diisopropiletilamina (0,63 mL) e cloreto de

4-benziloxi-3-metoxi-5-trifluorometilbenzoílo (657 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada água e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N, hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 6:1), para se obter o composto do título (578 mg) como uma substância oleosa amarela.

(e) Síntese de 3-(4-benziloxi-3-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(4-benziloxi-3-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (578 mg) foi dissolvido em diclorometano (10 mL) e foi adicionado ácido metacloroperbenzóico a 70% (1,94 g) à solução. Depois de se agitar a mistura, à temperatura ambiente, durante 4 horas, foi adicionado hidróxido de sódio a 1 N e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (574 mg) como uma substância oleosa incolor.

(f) Síntese de 3-(4-hidroxi-3-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(4-benziloxi-3-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (574 mg) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (6 mL), foi adicionado 5% de paládio-carbono (310 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 22 horas sob uma atmosfera de hidrogénio. A solução reacional foi filtrada e, em seguida, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi cristalizado a partir de n-hexano-clorofórmio, para se obter o composto do título (353 mg) como um cristal incolor.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 3,93 (3H, s), 5,35 (2H, s), 7,43 (1H, dd, $J = 8,1, 7,3$ Hz), 7,47 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,76 (1H, dd, $J = 7,3, 7,3$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,02 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 10,68 (1H, s). MS (m/z): 386 (M-H) $^-$.

Exemplo 27: 3-(3-dimetilcarbamoil-4-hidroxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

(a) Síntese de 3-formil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoato de metilo

Ácido 3-formil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzóico (5,00 g) foi dissolvido em metanol (30 mL), foi adicionado cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (4,25 g) à solução e, em seguida a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 90 minutos. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada água e, em seguida, a mistura

foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 4:1), para se obter o composto do título (2,98 g) como um cristal incolor.

(b) Síntese de éster 1-metílico do ácido 4-metoxi-5-trifluorometilisoftálico

3-formil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoato de metilo (1,50 g) foi dissolvido em acetonitrilo (15 mL) e uma solução de ácido cítrico aquoso a 5%, foram adicionados 2-metil-2-butenol (2,00 g) e clorito de sódio (776 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado ácido clorídrico a 1 N e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com tiosulfato de sódio a 10% e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o cristal obtido foi lavado com n-hexano, para se obter o composto do título (1,15 g) como um cristal incolor.

(c) Síntese de 3-dimetilcarbamoil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoato de metilo

O éster 1-metílico do ácido 4-metoxi-5-trifluorometilisoftálico (500 mg) foi dissolvido em

diclorometano (10 mL), foi adicionado cloridrato de dimetilamina (440 mg), cloridrato de 1-etil-3-(3-dime-tilaminopropil)carbodi-imida (1,56 g) e trietilamina (3,0 mL) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 4 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida foi adicionado ácido clorídrico a 1 N e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (356 mg) como um cristal amarelo pálido.

(d) Síntese de ácido 3-dimetilcarbamoil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzóico

3-dimetilcarbamoil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoato de metilo (348 mg) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (3 mL) e água (1,5 mL), foi adicionado hidróxido de lítio mono-hidratado (191 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a temperatura ambiente, durante 1 hora. O solvente orgânico foi removido por destilação sob pressão reduzida, acidificou-se com ácido clorídrico a 1 N e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (341 mg) como um cristal incolor.

RMN de ^1H δ (CDCl_3): 2,91 (3H, s), 3,18 (3H, s), 3,96 (3H, s), 8,22 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,35 (1H, dd, $J = 2,3, 0,6$ Hz). MS (m/z): 290 (M-H) $^-$.

(e) Síntese de cloreto de 3-dimetilcarbamoil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoílo

Ao ácido 3-dimetilcarbamoil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzóico (333 mg), foram adicionados tolueno (3 mL), N,N-dimetilformamida (1 gota) e cloreto de tionilo (0,13 mL) e depois a mistura foi agitada, a 60 °C, durante 6 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi submetido a destilação azeotrópica com tolueno e utilizado para a síntese de (f).

(f) Síntese de 3-(3-dimetilcarbamoil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole, sintetizado a partir de 2-aminobenzenotiol (214 mg) e formalina a 37% (0,14 mL) do mesmo modo como no Exemplo 1, foi dissolvido em clorofórmio (4 mL), foram adicionados trietilamina (0,47 mL) e cloreto de 3-dimetilcarbamoil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoílo à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada água e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N, hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi utilizado para a síntese de (g).

(g) Síntese de 3-(3-dimetilcarbamoil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-dimetilcarbamoil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole foi dissolvido em clorofórmio (8 mL), foi adicionado ácido metacloroperbenzóico a 70% (718 mg) à solução, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 20 horas e extinta com tiosulfato de sódio a 10%. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado hidróxido de sódio a 1 N e, depois, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 2:1), para se obter o composto do título (298 mg) na forma de um produto amorfo amarelo pálido.

(h) Síntese de 3-(3-dimetilcarbamoil-4-hidroxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-dimetilcarbamoil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (291 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (3 mL), foi adicionado cloreto de lítio (279 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 120 °C, durante 2 horas. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à solução reacional e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação

sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (257 mg) como um cristal incolor.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 2,96 (6H, s), 5,39 (2H, s), 7,43 (1H, dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz), 7,55 (1H, ddd, $J = 8,4, 7,6, 1,3$ Hz), 7,79 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,93 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,02 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 11,27 (1H, s). MS (m/z): 427 (M-H) $^-$.

Exemplo 28: 3-(4-hidroxi-3-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

(a) Síntese do éster 2-trifluorometilfenílico do ácido acético

2-trifluorometilfenol (20,00 g) foi dissolvido em clorofórmio (160 mL), foram adicionados trietilamina (34,0 mL) e anidrido acético (12,4 mL) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 3 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada água e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (23,76 g) como uma substância oleosa amarelo pálido.

(b) Síntese de 1-(4-hidroxi-3-trifluorometilfenil)etanona

O éster 2-trifluorometilfenílico do ácido acético (10,00 g) foi dissolvido em ácido trifluorometanossulfônico (10,0 mL) e a solução foi agitada, à temperatura ambiente, durante 16 horas. A solução reacional foi vertida em água gelada e a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o cristal obtido foi lavado com n-hexano, para se obter o composto do título (4,47 g) como um cristal incolor.

(c) Síntese de 1-(4-metoximetoxi-3-trifluorometilfenil)etanona

1-(4-hidroxi-3-trifluorometilfenil)etanona (2,01 g) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (20 mL), foram adicionados carbonato de potássio (2,70 g) e éter clorometilmetílico (1,10 mL) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Foi adicionada água à solução reacional e a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (2,33 g) como uma substância oleosa amarelo pálido.

(d) Síntese de 4-hidroxi-3-trifluorometoxibenzoato de metilo

1-(4-metoximetoxi-3-trifluorometilfenil)etanona (2,33 g) foi dissolvido em metanol (20 mL), foram adicionados uma solução de metóxido de sódio-metanol 5 M (9,40 mL) e N-bromossuccinimida (5,10 g) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada água e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com tiosulfato de sódio a 10% e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado acetato de etilo do ácido clorídrico 4 N (20 mL) e, depois, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. A solução reacional foi lavada com água e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (1,42 g) como um cristal incolor.

(e) Síntese de 4-benziloxi-3-trifluorometilbenzoato de metilo

4-hidroxi-3-trifluorometoxibenzoato de metilo (936 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (10 mL), foram adicionados carbonato de potássio (1,29 g) e brometo de benzilo (0,58 mL) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 24 horas. Foi adicionada água à solução reacional e a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água e solução salina

saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 4:1), para se obter o composto do título (1,70 g) como um cristal amarelo.

(f) Síntese de ácido 4-benziloxi-3-trifluorometilbenzóico

4-benziloxi-3-trifluorometilbenzoato de metilo (1,38 g) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (10 mL) e água (5 mL), foi adicionado hidróxido de lítio mono-hidratado (1,49 g) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 20 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado ácido clorídrico a 1 N e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (1,25 g) como um cristal amarelo pálido.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 5,38 (2H, s), 7,31-7,51 (6H, m), 8,12 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,19 (1H, d, $J = 8,6, 2,1$ Hz), 13,12 (1H, sl). MS (m/z): 269 (M-H) $^-$.

(g) Síntese de cloreto de 4-benziloxi-3-trifluorometilbenzoílo

Ao ácido 4-benziloxi-3-trifluorometilbenzóico (444 mg), foram adicionados tolueno (5 mL), N,N-dimetilformamida (2 gotas) e cloreto de tionilo (0,16 mL) e, em seguida, a mistura foi

agitada, a 60 °C, durante 20 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e, em seguida, submetido a destilação azeotrópica com tolueno e o produto obtido foi utilizado para a síntese de (h).

(h) Síntese de 3-(4-benziloxi-3-trifluorometilbenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole, sintetizado a partir de 2-aminobenzenotiol (282 mg) e formalina a 37% (0,19 mL) da mesma forma que no Exemplo 1, foi dissolvido em clorofórmio (6 mL), foram adicionados trietilamina (0,62 mL) e cloreto de 4-benziloxi-3-trifluorometilbenzoílo à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1,5 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada água e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N, hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 4:1), para se obter o composto do título (356 mg) como uma substância oleosa amarelo pálido.

(i) Síntese de 3-(4-benziloxi-3-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(4-benziloxi-3-trifluorometilbenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (600 mg) foi dissolvido em clorofórmio (10 mL), foi

adicionado ácido metacloroperbenzóico a 70% (1,04 g) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 20 horas e extinta com tiossulfato de sódio a 10%. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado hidróxido de sódio a 1 N e, depois, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 2:1), para se obter o composto do título (495 mg) como um cristal incolor.

(j) Síntese de 3-(4-hidroxi-3-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(4-benziloxi-3-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (490 mg) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (5 mL) e metanol (5 mL), foi adicionado hidróxido de paládio a 20% em carvão (100 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 6 horas, sob uma atmosfera de hidrogénio. Após a solução reacional ser filtrada, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e, em seguida, o resíduo obtido foi cristalizado a partir de éter dietílico, para se obter o composto do título (397 mg) como um cristal incolor.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 5,29 (2H, s), 7,14 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,41 (1H, ddd, $J = 8,2, 7,8, 0,9$ Hz), 7,72 (1H, ddd, $J = 8,5, 7,3, 1,3$ Hz), 7,80 (1H, dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz), 7,84-7,88

(2H, m), 7,91 (1H, d, J = 8,2 Hz), 11,35 (1H, sl). MS (m/z): 356 (M-H)⁻.

Exemplo 29: 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

(a) Síntese de cloreto de 4-benziloxi-3-cloro-5-metoxibenzoílo

Ao ácido 4-benziloxi-3-cloro-5-metoxibenzóico (541 mg), foram adicionados tolueno (5,4 mL), N,N-dimetilformamida (1 gota) e cloreto de tionilo (0,16 mL) e, em seguida, a mistura foi agitada, a 60 °C, durante 16 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e, em seguida, submetido a destilação azeotrópica com tolueno, para se obter o composto do título (578 mg) como um sólido amarelo.

(b) Síntese de 3-(4-benziloxi-3-cloro-5-metoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole, sintetizado a partir de 2-aminobenzenotiol (347 mg) e formalina a 37% (0,23 mL) do mesmo modo como no Exemplo 1, foi dissolvido em diclorometano (3 mL), foram adicionados diisopropiletilamina (0,63 mL) e cloreto de 4-benziloxi-3-cloro-5-metoxibenzoílo (578 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1,5 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada água e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N, hidróxido de sódio a 1 N e solução

salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 6:1), para se obter o composto do título (498 mg) como uma substância oleosa amarelo pálido.

(c) Síntese de 3-(4-benziloxi-3-cloro-5-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(4-benziloxi-3-cloro-5-metoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (498 mg) foi dissolvido em diclorometano (10 mL) e foi adicionado ácido metacloroperbenzóico a 70% (1,22 g) à solução. Depois de se agitar a mistura, à temperatura ambiente, durante 16 horas, foi adicionado hidróxido de sódio a 1 N e, depois, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (521 mg) como uma substância oleosa amarelo pálido.

(d) Síntese de 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(4-benziloxi-3-cloro-5-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (519 mg) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (5 mL), foi adicionado hidróxido de paládio a 20% em carvão (101 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 21 horas sob uma

atmosfera de hidrogénio. Após a solução reacional ser filtrada, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e, em seguida, o resíduo obtido foi cristalizado a partir de clorofórmio, para se obter o composto do título (185 mg) como um cristal incolor.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 3,88 (3H, s), 5,34 (2H, s), 7,27 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,43 (1H, dd, $J = 7,6$ Hz, 7,6 Hz), 7,75 (1H, dd, $J = 8,4$, 7,6 Hz), 7,90 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,99 (1H, d, $J = 8,4$ Hz). MS (m/z): 352 (M-H) $^-$.

Exemplo 30: 3-[4-hidroxi-3-(pirrolidina-1-carbonil)-5-trifluorometilbenzoil]-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

(a) Síntese de 4-metoxi-3-(pirrolidina-1-carbonil)-5-trifluorometilbenzoato de metilo

O éster 1-metílico do ácido 4-metoxi-5-trifluorometilisoftálico (4,35 g) foi dissolvido em diclorometano (50 mL), e foram adicionados pirrolidina (1,10 g) e 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,99 g) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 16 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado o ácido clorídrico a 1 N e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 2:3), para se obter o composto do título (1,33 g) como uma substância oleosa castanha.

(b) Síntese de ácido 4-metoxi-3-(pirrolidina-1-carbonil)-5-trifluorometilbenzóico

4-metoxi-3-(pirrolidina-1-carbonil)-5-trifluorometilbenzoato de metilo (1,33 g) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (8 mL) e água (4 mL), foi adicionado hidróxido de lítio monohidratado (708 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. O solvente orgânico foi removido por destilação sob pressão reduzida e a camada aquosa foi lavada com éter diisopropílico. A camada aquosa foi acidificada com ácido clorídrico a 1 N e depois extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (790 mg) na forma de um produto amorfo incolor.

(c) Síntese de cloreto de 4-metoxi-3-(pirrolidina-1-carbonil)-5-trifluorometilbenzoílo

A ácido 4-metoxi-3-(pirrolidina-1-carbonil)-5-trifluorometilbenzóico (785 mg), foram adicionados tolueno (8 mL) e cloreto de oxalilo (0,64 mL) e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 22 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o produto obtido foi utilizado para a síntese de (d).

(d) Síntese de 3-[4-metoxi-3-(pirrolidina-1-carbonil)-5-trifluorometilbenzoil]-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole, sintetizado a partir de 2-aminobenzenotiol (464 mg) e formalina a 37% (0,31 mL) da mesma maneira que no Exemplo 1, foi dissolvido em clorofórmio (10 mL), foram adicionados trietilamina (1,03 mL) e cloreto de 4-metoxi-3-(pirrolidina-1-carbonil)-5-trifluorometilbenzoílo à solução, e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e foi adicionada água e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N, hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 1:2), para se obter o composto do título (778 mg) como um produto amorfo amarelo pálido.

(e) Síntese de 3-[4-metoxi-3-(pirrolidina-1-carbonil)-5-trifluorometilbenzoil]-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-[4-metoxi-3-(pirrolidina-1-carbonil)-5-trifluorometilbenzoil]-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (773 mg) foi dissolvido em clorofórmio (15 mL), foi adicionado ácido metacloroperbenzóico a 70% (1,22 g) à solução em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 16 horas e extinta com tiosulfato de sódio a 10%. Depois o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado hidróxido de sódio a 1 N e, depois, a mistura foi extraída com

acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (720 mg) como um produto amorfo branco.

(f) Síntese de 3-[4-hidroxi-3-(pirrolidina-1-carbonil)-5-trifluorometilbenzoil]-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-[4-metoxi-3-(pirrolidina-1-carbonil)-5-trifluorometilbenzoil]-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzothiazole (715 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (7 mL), foi adicionado cloreto de lítio (649 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 120 °C, durante 2 horas. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à solução reacional e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (654 mg) na forma de um produto amorfo incolor.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 1,86 (4H, 1), 3,45-3,60 (4H, t, $J = 6,5$ Hz), 5,37 (2H, s), 7,43 (1H, ddd, $J = 7,8, 7,8, 0,8$ Hz), 7,76 (1H, ddd, $J = 8,4, 7,8, 1,3$ Hz), 7,90 (2H, br), 8,03 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 12,29 (1H, s). MS (m/z): 453 (M-H) $^-$.

Exemplo 31: 3-[4-hidroxi-3-(1,3-tiazolidina-3-carbonil)-5-trifluorometilbenzoil]-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

(a) Síntese de cloreto de 3-formil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoílo

Ao ácido 3-formil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzóico (2,05 g), foram adicionados tolueno (20 mL), N,N-dimetilformamida (2 gotas) e cloreto de tionilo (0.70 mL) e, em seguida, a mistura foi agitada, a 60 °C, durante 6,5 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e, em seguida, submetido a destilação azeotrópica com tolueno, para se obter o composto do título (2,42 g) como uma substância oleosa castanha.

(b) Síntese de 3-(3-formil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole, sintetizado a partir de 2-aminobenzenotiol (1,55 g) e formalina a 37% (1,0 mL) do mesmo modo como no Exemplo 1, foi dissolvido em diclorometano (15 mL), foram adicionados diisopropiletilamina (2,7 mL) e cloreto de 3-formil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoílo (2,42 g) à solução, e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 14 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada água e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N, hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de

sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 5:1), para se obter o composto do título (1,44 g) como uma substância oleosa amarela.

(c) Síntese de 3-(3-dietoximetil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-formil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (277 mg) foi dissolvido em etanol (1,5 mL) e ortoformato de trietilo (0,16 mL), foi adicionada resina Amberlyst-15 (27 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi submetida a refluxo durante 3,5 horas. A solução reacional foi filtrada e, em seguida, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (326 mg) como uma substância oleosa amarela.

(d) Síntese de 3-(3-formil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-formil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (326 mg) foi dissolvido em diclorometano (6 mL) e foi adicionado ácido metacloroperbenzóico a 70% (754 mg) à solução. Depois de se agitar a mistura, à temperatura ambiente, durante 2 horas, foi adicionado hidróxido de sódio a 1 N e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, o resíduo obtido foi dissolvido em acetato de etilo (3 mL), foi adicionado ácido clorídrico a 4 N-acetato de etilo (0,74 mL) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura

ambiente, durante 2 horas. A solução reacional foi lavada com água e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (248 mg) como uma substância oleosa amarelo pálido.

(e) Síntese de ácido 5-(1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazol-3-carbonil)-2-metoxi-3-trifluorometilbenzóico

3-(3-formil-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (248 mg) foi dissolvido em metanol (2,5 mL) e numa solução aquosa de ácido cítrico a 10% (2,5 mL), foram adicionados 2-metil-2-butenol (0,33 mL) e clorito de sódio (84 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado ácido clorídrico a 1 N e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com uma solução de tiossulfato de sódio aquoso a 10% e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (277 mg) como uma substância oleosa amarelo pálido.

(f) Síntese de 3-[4-metoxi-3-(1,3-tiazolidina-3-carbonil)-5-trifluorometilbenzoil]-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

O ácido 5-(1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazol-3-carbonil)-2-metoxi-3-trifluorometilbenzóico (277 mg) foi dissolvido em diclorometano (3 mL), foram adicionados

tiazolidina (0,10 mL) e 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (238 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 19 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado ácido clorídrico a 1 N e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N, hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 1:1), para se obter o composto do título (138 mg) como uma substância oleosa incolor.

(g) Síntese de 3-[4-hidroxi-3-(1,3-tiazolidina-3-carbonil)-5-trifluorometilbenzoil]-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-[4-metoxi-3-(1,3-tiazolidina-3-carbonil)-5-trifluorometilbenzoil]-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (138 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (2 mL), foi adicionado cloreto de lítio (118 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 120 °C, durante 1,5 horas. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à solução reacional e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi cristalizado a partir de n-hexano-clorofórmio, para se obter o composto do título (47 mg) como um cristal amarelo pálido.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 3,06 (2H, sl), 3,77 (2H, sl), 4,58 (2H, sl), 5,38 (2H, s), 7,43 (1H, dd, $J = 7,6, 7,3$ Hz), 7,76

(1H, dd, $J = 8,4, 7,3$ Hz), 7,82-8,00 (2H, m), 7,97 (1H, s), 8,04 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 11,52 (1H, sl). MS (m/z): 471 (M-H)⁻.

Exemplo 32: 3-[4-hidroxi-3-(1-oxo-1,3-tiazolidina-3-carbonil)-5-trifluorometilbenzoil]-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-[4-hidroxi-3-(1,3-tiazolidina-3-carbonil)-5-trifluorometilbenzoil]-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (67 mg) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (0,5 mL) e água (0,5 mL), foi adicionada oxona (45 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à solução reacional e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi cristalizado, a partir de n-hexano-clorofórmio, para se obter o composto do título (46 mg) como um cristal incolor.

RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 2,98-3,15 (2H, m), 3,94-4,06 (1H, m), 4,22 (1H, sl), 4,61 (2H, s), 5,32 (2H, s), 7,42 (1H, dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz), 7,74 (1H, dd, $J = 8,4, 7,6$ Hz), 7,86 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,98 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,01 (1H, d, $J = 8,4$ Hz). MS (m/z): 487 (M-H)⁻.

Exemplo 33: 1,1-dioxo-3-[3-(1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-3-carbonil)-4-hidroxi-5-trifluorometilbenzoil]-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

(a) Síntese de 1,1-dioxo-3-[3-(1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-3-carbonil)-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil]-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-[4-metoxi-3-(1,3-tiazolidina-3-carbonil)-5-trifluorometilbenzoil]-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (300 mg) foi dissolvido em clorofórmio (10 mL) e foi adicionado ácido metacloroperbenzóico a 70% (1,21 g) à solução. Depois de se agitar a mistura, à temperatura ambiente, durante 20 horas, foi adicionado hidróxido de sódio a 1 N e a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (266 mg) como uma substância oleosa incolor.

(b) Síntese de 1,1-dioxo-3-[3-(1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-3-carbonil)-4-hidroxi-5-trifluorometilbenzoil]-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

1,1-dioxo-3-[3-(1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-3-carbonil)-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil]-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (260 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (2,5 mL), foi adicionado cloreto de lítio (200 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 120 °C, durante 1,5 horas. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à solução reacional e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi

lavada com água e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi cristalizado, a partir de n-hexano-clorofórmio, para se obter o composto do título (120 mg) como um cristal amarelo pálido.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 3,50 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,86-4,14 (2H, m), 4,64 (2H, s), 5,39 (2H, s), 7,44 (1H, dd, $J = 8,1, 7,6$ Hz), 7,77 (1H, dd, $J = 8,1, 7,6$ Hz), 7,88 (1H, s), 7,91 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,01 (1H, s), 8,06 (1H, d, $J = 8,1$ Hz). MS (m/z): 503 (M-H) $^-$.

Exemplo 34: 3-(3-ciano-5-etilsulfanil-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

(a) Síntese de 3-ciano-4-metoxibenzoato de metilo

3-ciano-4-hidroxibenzoato de metilo (1,00 g) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (5 mL), foram adicionados carbonato de potássio (1,56 g) e ácido dimetilsulfúrico (0.70 mL) à solução, e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Após a solução reacional ser filtrada, foi adicionada água e a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (923 mg) como um sólido amarelo.

(b) Síntese de ácido 3-ciano-4-metoxibenzóico

3-ciano-4-metoxibenzoato de metilo (879 mg) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (8 mL) e água (4 mL), foi adicionado hidróxido de lítio mono-hidratado (772 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. O solvente orgânico foi removido por destilação sob pressão reduzida, acidificou-se com ácido clorídrico a 2 N e, em seguida, o cristal precipitado foi recolhido por filtração, para se obter o composto do título (754 mg) como um cristal incolor.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 4,00 (3H, s), 7,36 (1H, dd, $J = 6,6, 3,0$ Hz), 8,18 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 8,20 (1H, dd, $J = 6,6, 2,1$ Hz), 13,17 (1H, sl). MS (m/z): 176 (M-H) $^-$.

(c) Síntese de cloreto de 3-ciano-4-metoxibenzoílo

Ao ácido 3-ciano-4-metoxibenzóico (1,78 g), foram adicionados tolueno (20 mL), N,N-dimetilformamida (3 gotas) e cloreto de tionilo (1,14 mL) e, em seguida, a mistura foi agitada, a 60 °C, durante 16 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi submetido a destilação azeotrópica com tolueno e utilizado para a síntese de (d).

(d) Síntese de 3-(3-ciano-4-metoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole, sintetizado a partir de 2-aminobenzenotiol (1,89 g) e formalina a 37% (1,25 mL) da mesma

forma que no Exemplo 1, foi dissolvido em clorofórmio (20 mL), foram adicionados trietilamina (2.08mL) e cloreto de 3-ciano-4-metoxibenzoílo à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2 horas. O solvente orgânico foi removido por destilação sob pressão reduzida e extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N, hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi utilizado para a síntese de (e).

(e) Síntese de 3-(3-ciano-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-ciano-4-metoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole foi dissolvido em clorofórmio (50 mL), foi adicionado ácido metacloroperbenzóico a 70% (9,19 g) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 20 horas e extinta com tiossulfato de sódio a 10%. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado hidróxido de sódio a 1 N e, depois, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (2,30 g) como um sólido amarelo pálido.

(f) Síntese de 3-(3-ciano-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-ciano-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (2,30 g) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (25 mL), foi adicionado cloreto de lítio (2,97 g) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 130 °C, durante 12 horas. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à solução reacional e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi utilizado para a síntese de (g).

(g) Síntese de 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-iodobenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-ciano-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole foi dissolvido em diclorometano (27 mL) e metanol (3 mL), foram adicionados N-iodossuccinimida (1,79 g) e ácido trifluorometanossulfônico (5 gotas) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 15 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada água e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi cristalizado, a partir de n-hexano-acetato de etilo, para se obter o composto do título (1,30 g) como um cristal incolor.

(h) Síntese de 3-(3-ciano-5-etilsulfanil-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-ciano-4-hidroxi-5-iodobenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (500 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (5 mL), foram adicionados 2,2'-bipiridina (18 mg), pó de zinco (149 mg), brometo de níquel (25 mg) e dissulfureto de dietilo (70 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 110 °C, durante 1 hora. Após a solução reacional ser filtrada, foi adicionado ácido clorídrico a 1 N e a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 2:1) e, em seguida, cristalizado a partir de éter dietílico-acetato de etilo, para se obter o composto do título (63 mg) como um líquido incolor cristal.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 1,22 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,96 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 5,35 (2H, s), 7,44 (1H, dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz), 7,77 (1H, ddd, $J = 8,3, 7,6, 1,3$ Hz), 7,79 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,88-7,94 (2H, m), 8,07 (1H, d, $J = 8,3$ Hz). MS (m/z): 373 (M-H) $^-$.

Exemplo 35: 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-isopropilsul-fanilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-ciano-4-hidroxi-5-iodobenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (1,03 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (10 mL), foram adicionados 2,2'-bipiridina

(37 mg), pó de zinco (306 mg), brometo de níquel (52 mg) e dissulfureto de diisopropilo (176 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 110 °C, durante 1 hora. Após a solução reacional ser filtrada, foi adicionado ácido clorídrico a 1 N e a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 2:1), para se obter o composto do título (153 mg) como um cristal incolor.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 1,23 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 3,46 (1H, sept, $J = 6,6$ Hz), 5,35 (2H, s), 7,44 (1H, dd, $J = 7,4, 7,4$ Hz), 7,76 (1H, ddd, $J = 8,4, 7,4, 1,3$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,91 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,98 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,04 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 11,32 (1H, sl). MS (m/z): 387 (M-H) $^-$.

Exemplo 36: 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-trifluorometoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

(a) Síntese de 1-metoximetoxi-2-trifluorometoxibenzeno

2-trifluorometoxifenol (10,00 g) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (50 mL), foram adicionados carbonato de potássio (15,52 g) e éter clorometilmetílico (4,70 mL) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Foi adicionada água à solução reacional e, em seguida, a mistura foi extraída com n-hexano. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação

sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (12,21 g) como uma substância oleosa incolor.

(b) Síntese de 2-hidroxi-3-trifluorometoxibenzaldeído

1-metoximetoxi-2-trifluorometoxibenzeno (12,21 g) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (120 mL), foi adicionada uma solução de n-butil-lítio a 1,59 M em n-ciclo-hexano (40 mL) à solução, a -60 °C, ao longo de 15 minutos, sob um fluxo de gás de árgon e, em seguida, a mistura foi agitada durante 1 hora. Foi adicionado N,N-dimetilformamida (6,30 mL) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. Foi adicionado ácido clorídrico a 2 N (100 mL) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 60 °C, durante 15 horas. O solvente orgânico foi removido por destilação sob pressão reduzida e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (10,38 g) como um cristal incolor.

(c) Síntese de 5-bromo-2-hidroxi-3-trifluorometoxibenzaldeído

2-hidroxi-3-trifluorometoxibenzaldeído (10,38 g) foi dissolvido em diclorometano (100 mL), foi adicionado N-bromossuccinimida (9,41 g) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada água e, em seguida, a mistura foi extraída com

acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N, tiossulfato de sódio a 10% e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (14,27g) como um sólido castanho.

(d) Síntese de 5-bromo-2-metoxi-3-trifluorometoxibenzalaldeído

5-bromo-2-hidroxi-3-trifluorometoxialdeído (5,00 g) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (25 mL), foram adicionados carbonato de potássio (4,85 g) e ácido dimetilsulfúrico (2,5 mL) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 16 horas. Foi adicionada água à solução reacional e a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (5,22 g) como uma substância oleosa castanha.

(e) Síntese de 5-bromo-1-dietoximetil-2-metoxi-3-trifluorometoxibenzeno

5-bromo-2-metoxi-3-trifluorometoxibenzalaldeído (5,22 g) foi dissolvido em n-hexano (15 mL) e ortoformato de trietilo (4,4 mL), foi adicionado Amberlyst-15 (522 mg) à solução e a mistura foi, em seguida, submetida a refluxo durante 3 horas. A solução reacional foi filtrada e, em seguida, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o

composto do título (6,19 g) na forma de uma substância oleosa castanha.

(f) Síntese de ácido 3-formil-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzóico

A magnésio (403 mg), foram adicionados tetra-hidrofurano (16 mL), 5-bromo-1-dietoximetil-2-metoxi-3-trifluorometoxibenzeno (6,19 g) e uma solução de brometo de metilmagnésio a 0,97 M em tetra-hidrofurano (0,42 mL) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. A solução reacional foi arrefecida a 0 °C e foi agitada durante 45 minutos sob uma atmosfera de dióxido de carbono. Foi adicionado ácido clorídrico a 4 N (25 mL) e, depois, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. O solvente orgânico foi removido por destilação sob pressão reduzida e a mistura foi extraída com éter diisopropílico. A camada orgânica foi extraída adicionando hidróxido de sódio a 1 N (100 mL) e a camada aquosa foi lavada duas vezes com éter diisopropílico. A camada aquosa foi acidificada com ácido clorídrico a 4 N e, depois, extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (4,22 g) como um sólido castanho.

(g) Síntese do ácido 3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzóico

O ácido 3-formil-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzóico (4,22 g) foi dissolvido em ácido fórmico (20 mL), foi adicionado cloridrato de hidroxilamina (1,22 g) à solução e, em seguida, a mistura foi submetida a refluxo durante 16 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado ácido clorídrico a 1 N e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (3,97 g) como um sólido castanho.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 4,17 (3H, s), 8,10-8,14 (1H, m), 8,28 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 13,73 (1H, sl). MS (m/z): 260 (M-H) $^-$.

(h) Síntese de cloreto de 3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzoílo

Ao ácido 3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzóico (500 mg), foram adicionados tolueno (10 mL), N,N-dimetilformamida (3 gotas) e cloreto de tionilo (0,28 mL) e, em seguida, a mistura foi agitada, a 60 °C, durante 6 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi submetido a destilação azeotrópica com tolueno e utilizado para a síntese de (i).

(i) Síntese de 3-(3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole, sintetizado a partir de 2-aminobenzenotiol (359 mg) e formalina a 37% (0,24 mL) do mesmo modo como no Exemplo 1, foi dissolvido em clorofórmio (10 mL), foram adicionados trietilamina (0,80 mL) e cloreto de 3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzoílo à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 17 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada água e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N, hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi utilizado para a síntese de (j).

(j) Síntese de 3-(3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole foi dissolvido em clorofórmio (15 mL), foi adicionado ácido metacloroperbenzóico a 70% (1,98 g) à solução, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 6 horas e extinta com tiosulfato de sódio a 10%. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado hidróxido de sódio a 1 N e, depois, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por

destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (631 mg) como um sólido amarelo pálido.

(k) Síntese de 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-trifluorometoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (300 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (4 mL), foi adicionado cloreto de lítio (309 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 100 °C, durante 1 hora. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à solução reacional e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi cristalizado, a partir de n-hexano-acetato de etilo, para se obter o composto do título (184 mg) como um cristal incolor.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 5,37 (2H, s), 7,42 (1H, ddd, $J = 7,3, 7,3, 0,7$ Hz), 7,77 (1H, ddd, $J = 8,4, 7,3, 1,3$ Hz), 7,88-7,96 (2H, m), 8,04-8,11 (2H, m). MS (m/z): 397 (M-H) $^-$.

Exemplo 37: 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-trifluorometoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

(a) Síntese do éster 2-trifluorometoxifenílico do ácido acético

2-trifluorometoxifenol (10,00 g) foi dissolvido em clorofórmio (30 mL), foram adicionados trietilamina (6,11 mL) e anidrido acético (6,37 mL) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2 horas. À solução reacional, foi adicionada carbonato de potássio a 10% e, em seguida, a mistura foi extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com uma solução de ácido cítrico aquoso a 5% e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (11,39 g) como uma substância oleosa incolor.

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

Um éster 2-trifluorometoxifenílico do ácido acético (11,39 g) foi dissolvido em ácido trifluorometanossulfônico (10 mL) e, em seguida, a solução foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2,5 horas. A solução reacional foi vertida em água gelada e a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 3:1), para se obter o composto do título (4,55 g) como um cristal incolor.

(c) Síntese de 1-(4-metoximetoxi-3-trifluorometoxifenil)etanona

1-(4-hidroxi-3-trifluorometoxifenil)etanona (1,55 g) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (20 mL), foram adicionados carbonato de potássio (1,46 g) e éter clorometilmetílico (0,64 mL) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Foi adicionada água à solução reacional e a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (1,54 g) como uma substância oleosa incolor.

(d) Síntese de 4-metoximetoxi-3-trifluorometoxibenzoato de metilo

1-(4-metoximetoxi-3-trifluorometoxifenil)etanona (540 mg) foi dissolvido em metanol (30 mL), foram adicionados metóxido de sódio (1,10 g) e N-bromossuccinimida (1,09 g) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. Foi adicionada água à solução reacional e a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (590 mg) como um cristal amarelo.

(e) Síntese de 4-hidroxi-3-trifluorometoxibenzoato de metilo

4-metoximetoxi-3-trifluorometoxibenzoato de metilo (590 mg) foi dissolvido em clorofórmio (10 mL), foi adicionado ácido trifluoroacético (5 mL) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Foi adicionada água à solução e, em seguida, a mistura foi extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi lavado com n-hexano para se obter o composto do título (346 mg) como um cristal incolor.

(f) Síntese de 3-cloro-4-hidroxi-5-trifluorometoxibenzoato de metilo

4-hidroxi-3-trifluorometoxibenzoato de metilo (2,05 g) foi dissolvido em clorofórmio (20 mL) e metanol (3 mL), foram adicionados N-clorossuccinimida (1,39 g) e ácido trifluorometanossulfônico (0,05 mL) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 50 °C, durante 19 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado ácido clorídrico a 1 N e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (2,64 g) como um sólido amarelo.

(g) Síntese de 3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzoato de metilo

3-cloro-4-hidroxi-5-trifluorometoxibenzoato de metilo (2,64 g) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (15 mL), foram adicionados carbonato de potássio (3,60 g) e ácido dimetilsulfúrico (1,64 mL) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Foi adicionada água à solução reacional e a mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 9:1), para se obter o composto do título (1,70 g) como uma substância oleosa incolor.

(h) Síntese do ácido 3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzóico

3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzoato de metilo (1,70 g) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (12 mL) e água (6 mL), foi adicionado hidróxido de lítio mono-hidratado (1,00 g) à solução e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado ácido clorídrico a 1 N e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O

solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (1,51 g) como um cristal incolor.

RMN de ^1H δ (CDCl_3): 4,04 (3H, s), 7,93 (1H, s), 8,10 (1H, d, $J = 1,9$ Hz). MS (m/z): 269 (M-H) $^-$.

(i) Síntese de cloreto de 3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzoílo

Ao ácido 3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzóico (401 mg), foram adicionados tolueno (4 mL), N,N-dimetilformamida (1 gota) e cloreto de tionilo (0,13 mL) e, em seguida, a mistura foi agitada, a 60 °C, durante 13 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e, em seguida, submetida a destilação azeotrópica com tolueno, para se obter o composto do título (436 mg) como uma substância oleosa castanha.

(j) Síntese de 3-(3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole, sintetizado a partir de 2-aminobenzenotiol (278 mg) e formalina a 37% (0,18 mL) do mesmo modo como no Exemplo 1, foi dissolvido em diclorometano (6,5 mL), foram adicionados diisopropiletilamina (0,50 mL) e cloreto de 3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzoílo (436 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 hora. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada água e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N, hidróxido de sódio a 1 N e

solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi utilizado para a síntese de (k).

(k) Síntese de 3-(3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzoil)-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole foi dissolvido em clorofórmio (10 mL), foi adicionado ácido metacloroperbenzóico a 70% (2,57 g) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 22 horas. Foi adicionado hidróxido de sódio a 1 N, e depois a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 4:1), para se obter o composto do título (420 mg) como uma substância oleosa incolor.

(l) Síntese de 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-trifluorometoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-cloro-4-metoxi-5-trifluorometoxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (420 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (5 mL), foi adicionado cloreto de lítio (421 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 120 °C, durante 14 horas. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à solução reacional e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido

clorídrico a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi cristalizado, a partir de n-hexano-acetato de etilo, para se obter o composto do título (182 mg) como um cristal incolor.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 5,36 (2H, s), 7,44 (1H, dd, $J = 7,6$, 7,0 Hz), 7,67 (1H, sl), 7,76 (1H, dd, $J = 8,1$, 7,6 Hz), 7,82 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,91 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 8,03 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 11,52 (1H, sl). MS (m/z): 406 (M-H) $^-$.

Exemplo 38: 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-5-trifluorometil-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

(a) Síntese de 5-trifluorometil-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

Formalina a 37% (0,22 mL) foi diluída com água (6 mL), foram adicionados éter dietílico (6 mL), trietilamina (0,37 mL) e cloridrato de 2-amino-4-trifluorometilbenzenotiol (611 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com éter dietílico. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com solução salina saturada e, depois, secas sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi utilizado para a síntese de (b).

(b) Síntese de 3-(3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-5-trifluorometil-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

5-trifluorometil-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole foi dissolvido em diclorometano (5 mL), foram adicionados trietilamina (0,56 mL) e cloreto de 3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoílo (839 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1,5 horas. Foi adicionada água e a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N, hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 8:1), para se obter o composto do título (479 mg) como um produto amorfo amarelo pálido.

(c) Síntese de 3-(3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-5-trifluorometil-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-5-trifluorometil-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole de (520 mg) foi dissolvido em clorofórmio (8 mL), foi adicionado à solução ácido metacloroperbenzóico a 70% (2,37 g), a 0 °C. Depois de se agitar a mistura, à temperatura ambiente, durante 40 horas, foi adicionado hidróxido de sódio a 1 N, em seguida, o cristal precipitado foi recolhido por filtração e lavado com hidróxido de sódio a 1 N e água. Além disso, o filtrado foi extraído com acetato de etilo, a camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação

sob pressão reduzida e o produto obtido foi combinado com o cristal recolhido por filtração, e, em seguida, a mistura foi lavada com uma mistura de n-hexano e acetato de etilo, numa proporção de mistura de 1:1, para se obter o composto do título (459 mg) como um cristal incolor.

(d) Síntese de 3-(3-ciano-4-hidroxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-5-trifluorometil-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-ciano-4-metoxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-5-trifluorometil-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (459 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (4,5 mL), foi adicionado cloreto de lítio (169 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 70 °C, durante 1 hora. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à solução reacional e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi cristalizado, a partir de n-hexano-clorofórmio, para se obter o composto do título (411 mg) como um cristal incolor.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 5,47 (2H, s), 7,81 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,10 (1H, s), 8,21 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,28 (1H, s), 8,43 (1H, s). MS (m/z): 449 (M-H) $^-$.

Exemplo 39: 3-(3,5-dicloro-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-5-trifluorometil-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

(a) Síntese de 3-(3,5-dicloro-4-metoxibenzoil)-5-trifluorometil-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

Cloridrato de 2-amino-4-trifluorometilbenzenotiol (502 mg), e 5-trifluorometil-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole, sintetizado a partir de formalina a 37% (0,18 mL) e trietilamina (0,30 mL) da mesma forma que no Exemplo 38, foram dissolvidos em diclorometano (5 mL), foram adicionados trietilamina (0,30 mL) e cloreto de 3,5-dicloro-4-metoxibenzoílo (354 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2 horas. Foi adicionada água e a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N, hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 8:1), para se obter o composto do título (223 mg) como uma substância oleosa incolor.

(b) Síntese de 3-(3,5-dicloro-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-5-trifluorometil-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3,5-dicloro-4-metoxibenzoil)-5-trifluorometil-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (223 mg) foi dissolvido em clorofórmio (5 mL), foi adicionado ácido metacloroperbenzóico a 70% (805 mg) à solução, a 0 °C. Depois de se agitar a mistura, à temperatura ambiente, durante 20 horas, foi adicionado hidróxido de sódio a 1 N e, depois, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A

camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para se obter o composto do título (211 mg) como um cristal amarelo pálido.

(c) Síntese de 3-(3,5-dicloro-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-5-trifluorometil-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3,5-dicloro-4-metoxibenzoil)-1,1-dioxo-5-trifluorometil-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (209 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (2 mL), foi adicionado cloreto de lítio (106 mg) à solução e, em seguida, a mistura foi agitada, a 120 °C, durante 2 horas. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N à solução reacional e, em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 1 N e solução salina saturada e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi cristalizado, a partir de n-hexano-clorofórmio, para se obter o composto do título (167 mg) como um cristal amarelo pálido.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 5,46 (2H, s), 7,76 (2H, s), 7,80 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,41 (1H, s), 11,11 (1H, sl). MS (m/z): 424 (M-H) $^-$, 426 (M+2-H) $^-$.

Exemplo 40: 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-trifluorometilbenzoil)-5 ou 6-hidroxi-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole

3-(3-cloro-4-hidroxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole (941 mg), obtido no Exemplo 18, foi suspenso em 15,7 mL solução de metilcelulose a 0,5% (0,5% MC) e a suspensão foi administrada a oito ratos Wistar/ST do sexo masculino em quantidade de 1,8 mL e a urina foi recolhida, durante 6,5 horas, imediatamente após a administração. A urina obtida (28 mL) foi acidificada com ácido clorídrico e, depois, extraída com acetato de etilo. A camada orgânica obtida foi lavada com solução salina e, depois, seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo = 1:1) e, em seguida, cristalizado, a partir de n-hexano-acetato de etilo, para se obter o composto do título (36 mg).

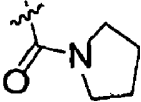
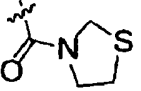
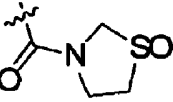
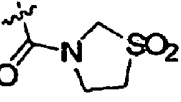
RMN de ^1H δ (DMSO- d_6): 5,34 (2H, s), 7,09 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,15 (1H, dd, $J = 9,0, 2,6$ Hz), 7,82 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,02 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 10,34 (1H, s), 11,38 (1H, sl). MS (m/z): 406 (M-H) $^-$, 408 (M+2-H) $^-$.

Na Tabela 1 seguinte, R^1 , R^2 , R^3 e X, nos respectivos Exemplos acima, estão listados no que se refere ao composto representado pela fórmula geral (1).

Tabela 1

Exemplos	R ¹	R ²	R ³	X
Exemplo 1	Cl	Cl	–	SO ₂
Exemplo 2	Cl	Cl	–	S
Exemplo 3	Cl	Cl	–	SO
Exemplo 4	CF ₃	CN	–	SO ₂
Exemplo 5	CF ₃	CN	–	S
Exemplo 6	CF ₃	CN	–	SO
Exemplo 7	Cl	CN	–	SO ₂
Exemplo 8	Cl	CN	–	S
Exemplo 9	tBu	CN	–	SO ₂
Exemplo 10	iPr	CN	–	SO ₂
Exemplo 11	cBu	CN	–	SO ₂
Exemplo 12	Et	CN	–	SO ₂
Exemplo 13	cPr	CN	–	SO ₂
Exemplo 14	C≡CH	CN	–	SO ₂
Exemplo 15	S-Me	CN	–	SO ₂
Exemplo 16	SO ₂ Me	CN	–	SO ₂
Exemplo 17	SOMe	CN	–	SO ₂
Exemplo 18	CF ₃	Cl	–	SO ₂
Exemplo 19	F	Cl	–	SO ₂
Exemplo 20	F	F	–	SO ₂
Exemplo 21	S-Me	Cl	–	SO ₂
Exemplo 22	SO ₂ Me	Cl	–	SO ₂
Exemplo 23	SOMe	Cl	–	SO ₂
Exemplo 24	SO ₂ Me	CF ₃	–	SO ₂
Exemplo 25	SO ₂ Me	tBu	–	SO ₂
Exemplo 26	CF ₃	OMe	–	SO ₂
Exemplo 27	CF ₃	CONMe ₂	–	SO ₂
Exemplo 28	CF ₃	–	–	SO ₂

(Continuação)

Exemplos	R ¹	R ²	R ³	X
Exemplo 29	OMe	Cl	–	SO ₂
Exemplo 30	CF ₃		–	SO ₂
Exemplo 31	CF ₃		–	SO ₂
Exemplo 32	CF ₃		–	SO ₂
Exemplo 33	CF ₃		–	SO ₂
Exemplo 34	S-Et	CN	–	SO ₂
Exemplo 35	S-iPr	CN	–	SO ₂
Exemplo 36	OCF ₃	CN	–	SO ₂
Exemplo 37	OCF ₃	Cl	–	SO ₂
Exemplo 38	CF ₃	CN	5-CF ₃	SO ₂
Exemplo 39	Cl	Cl	5-CF ₃	SO ₂
Exemplo 40	CF ₃	Cl	5 ou 6-OH	SO ₂

Exemplo de Ensaio 1 [Ação Uricosúrica em Modelo de Rato de Pirazinamida]

A pirazinamida, suspensa numa solução de metilcelulose a 0,5% (0,5% MC), administrou-se oralmente a um macho Wistar/ST de 7 e 8 semanas de idade (4 ratos por grupo) em jejum durante cerca de 16 horas, numa dose de 400 mg/kg. Depois de 30 minutos, uma substância de teste suspensa em 0,5% MC foi administrada por via oral numa dose de 30mg/kg e a urina foi recolhida, durante 1 hora, numa gama de 2 a 3 horas após a administração. No início

da recolha de urina e após a conclusão da recolha de urina, os ratos foram forçados a urinar pressionando o abdómen do rato. A concentração de ácido úrico e da creatinina na urina foram medidos por um estojo e uma relação entre a concentração de ácido úrico e a creatinina foi usada como um indicador de uma ação uricosúrica. A ação de cada uma das substâncias de teste foi expressa pela percentagem a controlar.

Exemplo de Ensaio 2 [Concentração de composto inalterado na urina em ratos]

Uma substância de teste suspensa em 0,5% MC foi administrada oralmente a dois ratos Wistar/ST machos mantidos em jejum durante cerca de 16 horas, numa dose de 3 mg/kg. Imediatamente após a administração a urina foi recolhida durante 4 horas. Após a conclusão da recolha de urina, a urina na bexiga remanescente foi completamente excretada pressionando o abdómen do rato. A concentração de um composto inalterado na urina foi medida por HPLC e expressa por uma concentração molar (M).

Os resultados dos testes acima são apresentados na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2

Exemplos	Ação uricosúrica (controle = 100)	Concentração de composto inalterado na urina (μM)
Exemplo 1	169	9,8
Exemplo 4	201	51,8
Exemplo 5	136	1,1
Exemplo 7	178	125
Exemplo 12	187	15,8
Exemplo 13	172	3,9
Exemplo 14	164	119
Exemplo 15	204	68,6
Exemplo 18	202	1
Exemplo 19	129	55,2
Exemplo 21	120	1,9
Exemplo 27	146	30,6
Exemplo 34	208	23,5
Exemplo 35	140	1,5
Exemplo 38	180	16,4
Benzobromarona	114	0
Probenecida	111 171 (100 mg / kg)	0

Como descrito acima, um novo derivado de fenol, representado pela fórmula geral (1), um seu sal farmacêuticamente aceitável, um seu hidrato e um seu solvato, exibem uma ação uricosúrica de 20% a 108% e também têm uma excelente eficácia farmacêutica, em comparação com um medicamento existente que exibe uma ação uricosúrica de 11% a 14%. Um novo derivado de fenol representado pela fórmula geral

(1), um seu sal farmaceuticamente aceitável, um seu hidrato e um seu solvato são excelentes em que um composto inalterado exerce eficácia farmacêutica em comparação com um medicamento existente em que não é reconhecida a excreção de um composto inalterado na urina, uma vez que uma forma de composto inalterado é claramente excretada na urina. Por conseguinte, um novo derivado de fenol representado pela fórmula geral (1), um seu sal farmaceuticamente aceitável, um seu hidrato e um seu solvato exibem uma elevada concentração de um composto inalterado na urina e também têm uma excelente ação uricosúrica sendo excelente em segurança e, portanto, sendo úteis como um medicamento para a aceleração da excreção de ácido úrico; um medicamento para a redução da quantidade de ácido e/ou a concentração de ácido úrico no sangue e/ou em tecido; um medicamento para utilização na prevenção e/ou tratamento de uma doença associada ao ácido úrico no sangue e/ou no tecido; um medicamento para utilização na prevenção e/ou tratamento da hiperuricemia; um fármaco para uso na prevenção e/ou tratamento de uma doença associada com a hiperuricemia e/ou uma doença acompanhada por hiperuricemia.

Exemplo de formulação (comprimidos)

Composto do Exemplo 1	5 mg
Lactose	70 mg
Amido de milho	21 mg
Hidroxipropilcelulose	3 mg
Estearato de magnésio	1 mg
Total	100 mg

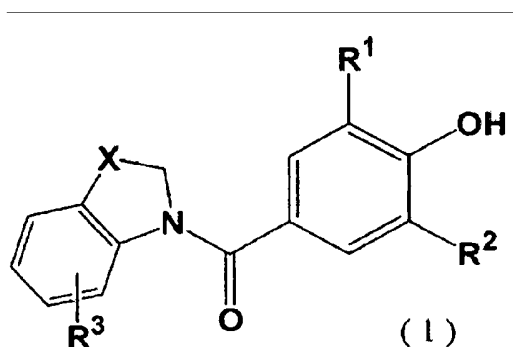
Após a pesagem dos componentes acima, numa razão de acordo com a formulação, a forma de um pó para compressão é produzida por um método de granulação húmida. Para se obter comprimidos, este pó foi comprimido de modo a conter 5 mg do composto do Exemplo 1 num comprimido.

Os compostos da presente invenção apresentam uma alta concentração de um composto inalterado na urina, também têm uma excelente ação uricosúrica, são excelentes em segurança e são, por isso, úteis como um medicamento para a aceleração da excreção de ácido úrico; um medicamento para a redução da quantidade de ácido e/ou a concentração de ácido úrico no sangue e/ou em tecido; um medicamento para utilização na prevenção e/ou tratamento de uma doença associada com ácido úrico no sangue e/ou no tecido; um medicamento para utilização na prevenção e/ou tratamento da hiperuricemia; um fármaco para utilização na prevenção e/ou tratamento de uma doença associada com a hiperuricemia e/ou uma doença acompanhada por hiperuricemia.

Lisboa, 12 de outubro de 2015

REIVINDICAÇÕES

1. Derivado de fenol representado pela seguinte fórmula geral (1)



em que

R^1 representa um grupo alquilo selecionado de um grupo etilo, um grupo isopropilo, um grupo n-butilo, um grupo t-butilo, um grupo ciclopropilo ou um grupo ciclobutilo; um grupo trifluorometilo; um grupo alquilsulfanilo selecionado de um grupo metilsulfanilo, um grupo etilsulfanilo ou um grupo isopropilsulfanilo; e um átomo de halogéneo selecionado de cloro ou flúor;

R^2 representa um grupo ciano ou um átomo de halogéneo selecionado de cloro ou flúor;

R^3 representa um grupo hidroxilo, um grupo trifluorometilo ou um átomo de hidrogénio; e

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

um seu sal farmaceuticamente aceitável, um seu hidrato e um seu solvato.

2. Derivado de fenol, de acordo com a reivindicação 1, em que R¹ representa um grupo etilo ou um grupo ciclobutilo; um grupo trifluorometilo; um grupo alquilsulfanilo selecionado de um grupo metilo ou um grupo etilsulfanilo; e cloro;

R² representa um grupo ciano ou cloro;

R³ representa um átomo de hidrogénio; e

X representa -S(=O)₂-;

um seu sal farmaceuticamente aceitável, um seu hidrato e um seu solvato.

3. Derivado de fenol, de acordo com a reivindicação 1, em que este derivado de fenol é selecionado dos seguintes compostos:

3-(3,5-dicloro-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole;

3-(3-ciano-4-hidroxi-5-trifluorometilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole;

3-(3-cloro-5-ciano-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole;

3-(3-ciano-5-etil-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole;

3-(3-ciano-5-ciclopropil-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole;

3-(3-ciano-4-hidroxi-5-metilsulfanilbenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole; e

3-(3-ciano-5-etilsulfanil-4-hidroxibenzoil)-1,1-dioxo-2,3-di-hidro-1,3-benzotiazole.

4. Medicamento compreendendo, como ingrediente ativo, uma ou mais substâncias selecionadas do grupo consistindo no composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, um seu sal farmacêuticamente aceitável, um seu hidrato e um seu solvato.
5. Medicamento de acordo com a reivindicação 4, o qual está na forma de uma composição farmacêutica contendo um, dois ou mais aditivos para formulação.
6. Medicamento de acordo com a reivindicação 4 ou 5, para a aceleração da excreção de ácido úrico.
7. Medicamento de acordo com a reivindicação 4 ou 5, para a redução da quantidade de ácido úrico e/ou a concentração de ácido úrico no sangue e/ou no tecido.
8. Medicamento de acordo com a reivindicação 4 ou 5, para utilização na prevenção e/ou tratamento de uma doença associada com ácido úrico no sangue e/ou no tecido.

9. Medicamento de acordo com a reivindicação 4 ou 5, para utilização na prevenção e/ou tratamento da hiperuricemia, uma doença associada com hiperuricemia e/ou uma doença acompanhada por hiperuricemia.
10. Medicamento de acordo com a reivindicação 4 ou 5, para utilização na prevenção e/ou tratamento da gota, cálculos urinários, obesidade, hiperlipidemia, dislipidemia, tolerância anormal à glicose, diabetes, síndrome metabólico, uma doença renal e/ou uma doença cardiovascular.
11. Medicamento de acordo com a reivindicação 10, em que a gota inclui, como um estado de doença, pelo menos, um nó de gotosa, artrite gotosa e rim gotoso.
12. Medicamento de acordo com a reivindicação 10, em que a doença cardiovascular é a hipertensão, doença da artéria carótida, arteriosclerose, trombose, disfunção endotelial, doença vascular cerebral e/ou doença cardíaca.
13. Medicamento de acordo com a reivindicação 4 ou 5 para utilização na prevenção e/ou tratamento de um agravamento da doença, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 12.

Lisboa, 12 de outubro de 2015

Figura 1

