



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organización CSA 1982

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

08-12299

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

NUEVOS COMPUESTOS FARMACEUTICOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

ORION CORPORATION

DOMICILIO

ESPOO, FINLANDIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

CC. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-012299- -00000-0000

Fecha: 2008-02-07 16:52:24 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 163

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

18 Feb. 2008

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ORION CORPORATION
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Finlandia.

Dirección: Orionintie 1,
02200 Espoo,
Finlandia

Domicilio: Espoo,
Finlandia

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Marko AHLMARK
Kuunsirppi 2 B 84,
02210 Espoo,
Finlandia

3. Anne LUIRO
Oravatie 14,
00800 Helsinki,
Finlandia

5. Eija TIAINEN
Ruutikatu 3 A 17,
02650 Espoo,
Finlandia

2. Reijo BÄCKSTRÖM
Poutamäentie 14 F 68,
00360 Helsinki,
Finlandia

4. Jarmo PYSTYNEN
Livisniementie 6 A 5,
02260 Espoo,
Finlandia

5

PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/FI2006/000257 Fecha: 17 de julio de 2006
Publicación Internacional No. WO 2007/010085 A3 Fecha: 25 de enero de 2007

6

Título (54)
NUEVOS COMPUESTOS FARMACEUTICOS
Nuevo título (Folios 169)

7

Clasificación Internacional (51) C07D 307/082
A61K 31/343 ; 31/38 A61P 25/16

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	18 de julio de 2005	60/699,898

9

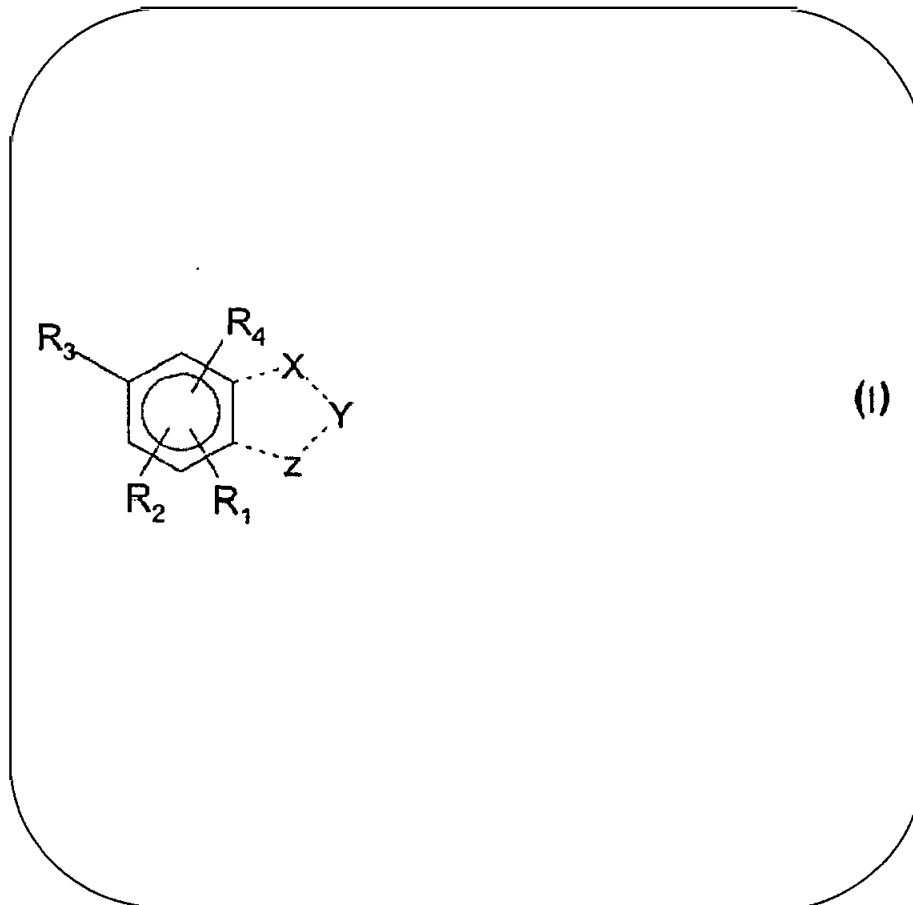
Comprobante de pago No.: 08-9,459 Fecha: 4 de febrero de 2008

10

Anexos:

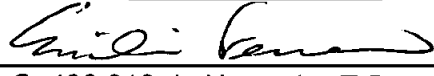
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERREROFIRMA: 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/010085 A3

Descripción:

Páginas 56 en el idioma original

Páginas 78 en español

Reivindicaciones: Número (s) 25

Figuras: Número (s)

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
ORION CORPORATION

domiciliado (s) en/of Orionintie 1, 02200

Espoo, Finland, hereby ratify the patent application

No. 04.110.419 filed by EMILIO FERRERO on November 3, 2004 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el párrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may represent me (us) in all matters relating to my (our) industrial property and against unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models, and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive, service, marks, slogans; commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

promuevan; y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

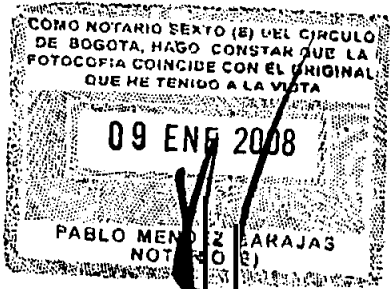
the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in _____

por/by *Arja Weckman* *Kari Kantola*
Arja Weckman *Kari Kantola*
Firma _____ Head of Financial Control
Signature _____

This is to certify the own hand signatures of
Arja Weckman and Kari Kantola
and that he/she is / they are legally
authorized to sign on behalf of
Orion Corporation
Turku, *8* of *December* *2004*
Ex officio: _____
Pekka Siljamäki
Fee 10 € *Henkikirjoittaja*
Notary Public of Turun maistraatti



CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de Arja Weckman and Kari Kantola es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de Director, Patents, Jefe de Control Financiero, respectivamente

de la compa a ORION CORPORATION, sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de Finlandia

que la dirección de dicha compa a es Orionintie 1, 02200 Espoo, Finlandia

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en _____

El 08.12.2004

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of Arja Weckman and Kari Kantola is authentic, that the signatory currently acts in the position of Director, Patents and Head of Financial Control of the company ORION CORPORATION respectively

a company currently existing and organized under the laws of Finland

that the address is Orionintie 1, 02200 Espoo, Finlandia

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in _____

On 08.12.2004

El Notario Público - The Notary Public
(Firma-sello) (Signature-seal)

PEKKA SILJAMÄKI
Henkil rjoittaja, j tkinen notaari
H radsskrivare, notarius publicus
Turku, Finland

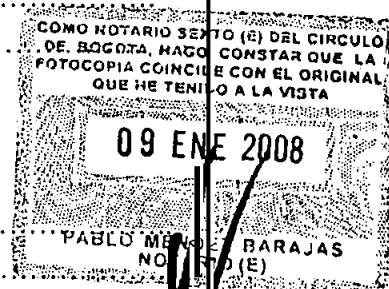


APOSTILLE (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- Country:
- This public document
- has been signed by
- acting in the capacity of
- bears the seal/stamp of

Certified

- at
6. the
- by
- No.
- Seal/stamp
10. Signature



7

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Maa: Suomi
Land: Finland

Tämän yleisen asiakirjan:
Denna allmänna handling:

2. on allekirjoittanut Pekka Siljamäki
är undertecknad av

3. toimiessaan julkisena notaarina (Notarius Publicus)
i egenskap av

4. Siinä oleva leima/sinetti on Turun maistraatin sinettileima
är försedd med sigill/stämpel av

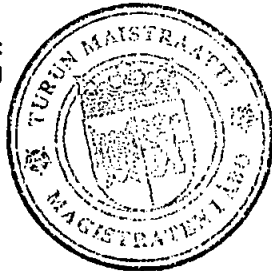
Todistetaan
Intygas

5. Turussa 6. 8 päivänä joulukuuta 2004
i Åbo den 2004

7. Raija Ahvamaa, Turun maistraatin julkinen notaari (notarius publicus)
av

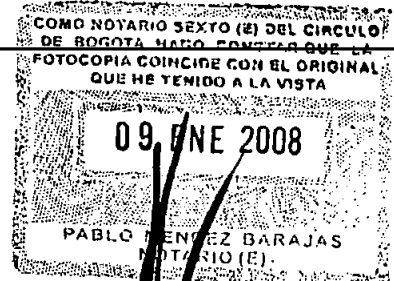
8. No 1272 /2004
Nr

9. Sinetti/Leima:
Sigill/Stämpel



10. Allekirjoitus:
Underskrift

Raija Ahvamaa
Raija Ahvamaa
Henkikirjoittaja, julkinen notaari
Häradsskrivare, notarius publicus
Turku, Finland



8

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 17.01/05 preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución No. 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento escrito en inglés y español, por el cual **ORION CORPORATION**, sociedad domiciliada en Orionintie 1, 02200, Espoo, Finlandia, **ratifica la solicitud de patente No. 04.110.419** presentada el 3 de noviembre de 2004 por EMILIO FERRERO y otorga poder a **EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Y GERMAN CAVELIER**.

Por: (Firma ilegible)

Arja Weckman

Director de Patentes

(Firma ilegible)

Kari Kantola

Jefe de Control Financiero

Por el presente se certifican las firmas de Anja Weckman y Kari Kantola y que ellos están legalmente autorizados para firmar en nombre de Orion Corporation.

Turku, 8 de diciembre de 2004

De Oficio: (Firma ilegible)

Pekka Siljamäki

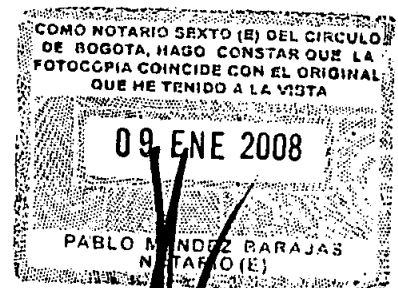
Notario Público de Turun maistraatti

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD) en inglés y español referente a la existencia legal de ORION CORPORATION y a la capacidad legal de Anja Weckman y Kari Kantola para otorgar poder.

Dado el 08 de diciembre de 2004.

(Firma ilegible), Notario Público.

(Sello de PEKKA SILJAMÄKI)



APOSTILLA otorgada en Finlandia bajo el número 1272/2004, cuya traducción se anexa a la presente.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

COLO 08962-841-001-4

WPCL 8962 - ID 75

ENE 25/05

María E. Martelo
TRADUCCIÓN No. 17.01/05
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -7 P 2:39

Luc
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

086819
unmdeco

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE SEMEJANZA
LAS FUENTES

COMO NOTARIO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CUINCOE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

09 ENE 2008

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)



APOSTILLE

(Convention le La Haye du 5 octobre 1961)

1. Maa: Suomi
País: Finlandia

Tämän yleisen asiakirjan:
El presente documento público:

2. on allekirjoittanut
ha sido firmado por Pekka Siljamäki
3. toimiessaan julkisena notaarina
actuando en su calidad de Notario Público
4. Siinä oleva leima/sinetti on Turun maistraatin sinettileima
y lleva el sello/timbre de Juzgado Municipal de Turku

Todistetaan
Lo que se certifica

5. Turussa 6. 8 päivänä joulukuuta 2004
en Turku 8 de diciembre 2004

7. Raija Ahvamaa, Turun maistraatin julkinen notaari,
por Raija Ahvamaa, Notario Público en Turku

8. No 1272/2004
Numero 1272/2004

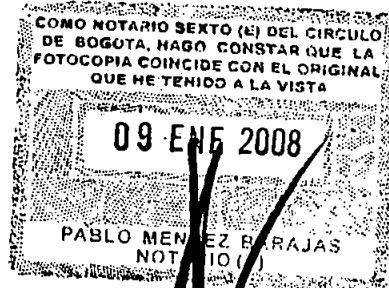
9. Sinetti/leima:
Timbre/sello:
10. Allekirjoitus:
Firmado:

Raija Ahvamaa, henkikirjoittaja, julkinen notaari
Raija Ahvamaa, Registradora, Notario Público

Certifico que la anterior es una traducción oficial, cierta y
correcta del documento original adjunto.

Raija de Cortes

RAIJA DE CORTES
TRADUCTORA OFICIAL
REG. No. 0085 - U.N.C.



OFICINA DE RELACIONES
EXTERIORES

min de carter

086820

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

QUE EL ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -7 P 2:39

Lucas

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTIAFE DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

09 FEB 2008

[Signature]

PAOLO LUIS BARAJAS
NOTARIO (E)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
25 January 2007 (25.01.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/010085 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 307/82 (2006.01) A61K 31/381 (2006.01)
C07D 277/02 (2006.01) A61K 31/428 (2006.01)
C07D 333/62 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/FI2006/000257

(22) International Filing Date: 17 July 2006 (17.07.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/699,898 18 July 2005 (18.07.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **ORION CORPORATION** [FI/FI]; Orionintie 1, FI-02200 Espoo (FI).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **AHLMARK**, Marko [FI/FI]; Kuunsirppi 2 B 84, FI-02210 Espoo (FI). **BÄCKSTRÖM**, Reijo [FI/FI]; Poutamäentie 14 F 68, FI-00360 Helsinki (FI). **LUIRO**, Anne [FI/FI]; Oravatie 14, FI-00800 Helsinki (FI). **PYSTYNEN**, Jarmo [FI/FI]; Iivisniementie 6 A 5, FI-02260 Espoo (FI). **TLAINEN**, Elja [FI/FI]; Ruutikatu 3 A 17, FI-02650 Espoo (FI).

(74) Agent: **ORION CORPORATION**; Legal Affairs and Intellectual Property Rights, P.O. Box 65, FI-02101 Espoo (FI).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

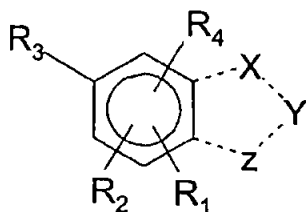
Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
29 March 2007

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NEW PHARMACEUTICAL COMPOUNDS



(I)

(57) Abstract: Compounds of formula (I), wherein R₁-R₄, X, Y and Z are as defined in claims, exhibit COMT enzyme inhibiting activity and are thus useful as COMT inhibitors.

WO 2007/010085 A3

NEW PHARMACEUTICAL COMPOUNDS

FIELD OF THE INVENTION

5

The present invention relates to pharmacologically active benzofused five-membered heterocycles, or pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, as well as to pharmaceutical compositions containing them and to their use as inhibitors of catechol-O-methyltransferase (COMT) enzyme.

10

BACKGROUND OF THE INVENTION

It is generally known and accepted in the art that COMT inhibitors are useful in the treatment of Parkinson's disease. COMT inhibitors have been shown to be effective in clinical use for the treatment of Parkinson's disease as an adjunct to levodopa therapy. In order to achieve a steady plasma concentration of levodopa, it is desirable that the COMT inhibitor has a good bioavailability and a long duration of action. However, the commercially available COMT inhibitors are associated with a rather short duration of action and their oral bioavailability is limited.

20

COMT inhibitors have also been indicated to be useful in the treatment of, for example, hypertension, heart failure and depression (cf. e.g. US 5,446,194) as well as inhibitors for the prevention of diabetic vascular dysfunctions (cf. US 6,207,706). COMT inhibitors have also been disclosed as being useful for treating or controlling pain (cf. US 6,723,754) as well as for treating restless legs syndrome (RLS), which is also known as Ekbom's syndrome (cf. WO 2006/051154). RLS is characterized by an irresistible urge to move the legs accompanied by other unpleasant sensations deep within the legs.

Some compounds with COMT inhibiting activity are known in the art. For example, catechol derivatives as COMT inhibitors have been disclosed e.g. in US 5,389,653; US 5,446,194; US 6,150,412; US 6,512,136; WO 01/98250; WO 01/98251; WO 02/02548; US 6,903,114, WO 2004/112729 and WO 2005/058228. Isoflavone derivatives as COMT inhibitors have been disclosed in US 3,973,608.

30

72

As to known benzofused five-membered heterocycles, 2-benzyl-7-bromo-6-nitro-benzofuran-4,5-diol has been disclosed in Lyubchanskaya et al. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*, 23 (1989) 843.

5

SUMMARY OF THE INVENTION

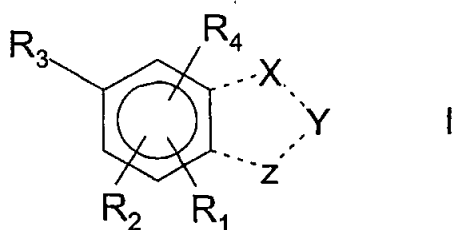
An object of the present invention is to provide further inhibitors of catechol-O-methyltransferase enzyme that can be used for the treatment of diseases or conditions
10 wherein inhibition of COMT is indicated to be useful. Accordingly, an object of the present invention is to provide further compounds to be used as COMT inhibiting agents in the treatment of mammals, including humans and animals. Furthermore, pharmaceutical compositions containing the present compounds are provided.

15 Due to slow elimination via glucuronidation, the COMT inhibitors of the present invention have an improved bioavailability and/or a prolonged duration of action. Additionally, the compounds of the present invention possess enhanced primary pharmacological properties, i.e. COMT inhibiting activity. Furthermore, the compounds do not uncouple oxidative phosphorylation and thus possess a desirable safety profile.

20

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention relates to novel COMT inhibitors having the general formula I,



25 wherein

R₂ is in a position *ortho* to R₃ and R₁ is in a position *ortho* to R₂
or R₁ is in a position *ortho* to R₃ and R₄ is in a position *ortho* to R₁;
R₁ is cyano or nitro;

B

R₂ is hydroxy;

R₃ is hydroxy;

R₄ is H, (C₁-C₆)alkyl, halo(C₁-C₆)alkyl, cyano, formyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, halogen or nitro;

5 the dotted line represents a single or a double bond;

two of X, Y or Z are independently CR₅(R₆)_m, N(R₇)_n, O or S and one of X, Y or Z is N(R₇)_n, O or S;

m is, independently at each occurrence, 0 or 1;

n is, independently at each occurrence, 0, 1 or 2;

10 R₅ is, independently at each occurrence, H, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, halogen, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, halo(C₁-C₆)alkyl, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, (C₁-C₈)alkoxy-(C=O)-, cyano, formyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=S)-, (R₈)₂N-(C=S)-, R₈-(C=NR₈)-, carboxy, (C₃-C₇)cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl-(C=O)-, aryl(C₁-C₆)alkyl, (R₈)₂N-, (R₈)₂N-(C₁-C₆)alkyl, (R₈)₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-S-, R₈-(S=O)-,

15 R₉-(O=S=O)-, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-(C₁-C₆)alkyl, hydroxy(C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-S-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-S-(C=O)-, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl, aryloxy, aryloxy(C₁-C₆)alkyl, aryl(C₁-C₆)alkoxy, aryl(C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl or heterocyclyl-(C=S)-, wherein said (C₃-C₇)cycloalkyl, heterocyclyl, aryl or heteroaryl as such

20 or as part of another group is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituent(s) each independently being (C₁-C₆)alkyl, halogen, hydroxy, carboxy, (C₁-C₆)alkoxy or (R₈)₂N-;

R₆ is, independently at each occurrence, H, (C₁-C₆)alkyl, halogen, hydroxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyl or (C₁-C₆)alkoxy;

25 or R₅ and R₆ both attached to the same carbon ring atom form, together with the carbon ring atom to which they are attached, a -(C=O)- group;

or R₅ and R₆ both attached to the same carbon ring atom form, together with the carbon ring atom to which they are attached, C=C(R₈)₂;

30 or R₅ and R₆ both attached to the same carbon ring atom form, together with the carbon ring atom to which they are attached, a 5, 6 or 7 membered saturated or unsaturated carbocyclic ring, wherein said ring is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituent(s) each independently being (C₁-C₆)alkyl, halogen, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy or carboxy;

R₇ is, independently at each occurrence, H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkoxy, aryl or O-, wherein said (C₃-C₇)cycloalkyl or aryl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or

- 3 substituent(s) each independently being (C₁-C₆)alkyl, halogen, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy or carboxy;
- or R₅ and R₅, R₅ and R₇, or R₇ and R₇ attached to adjacent ring atoms form, together with the ring atoms to which they are attached, a condensed 5, 6 or 7 membered saturated or
- 5 unsaturated carbocyclic ring or a condensed 5, 6 or 7 membered saturated or unsaturated heterocyclic ring containing 1 or 2 heteroatom(s) selected from N, O and S, wherein said carbo- or heterocyclic ring is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituent(s) each independently being (C₁-C₆)alkyl, halogen, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, carboxy or oxo;
- R₈ is, independently at each occurrence, H, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, aryl or
- 10 aryl(C₁-C₆)alkyl, wherein said aryl as such or as part of another group is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituent(s) each independently being (C₁-C₆)alkyl, halogen, hydroxy, carboxy or (C₁-C₆)alkoxy;
- R₉ is, independently at each occurrence, (C₁-C₆)alkyl, (R₈)₂N-, hydroxy or (C₁-C₆)alkoxy; or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof;
- 15 with the proviso that the compound is not 2-benzyl-7-bromo-6-nitro-benzofuran-4,5-diol.

In a possible subgroup of the compounds of formula I, R₂ is in a position *ortho* to R₃ and R₁ is in a position *ortho* to R₂.

- 20 In another possible subgroup of the compounds of formula I, R₁ is in a position *ortho* to R₃ and R₄ is in a position *ortho* to R₁.

In another possible subgroup of the compounds of formula I, R₄ is H, halogen or nitro, for example, H.

25

In another possible subgroup of the compounds of formula I, R₁ is cyano.

In another possible subgroup of the compounds of formula I, R₁ is nitro.

- 30 In yet another possible subgroup of the compounds of formula I, one of the dotted lines represents a double bond.

In a further possible subgroup of the compounds of formula I, two of X, Y or Z are $\text{CR}_5(\text{R}_6)_m$ and one of X, Y or Z is N.

In a further possible subgroup of the compounds of formula I, one of X, Y or Z is $\text{CR}_5(\text{R}_6)_m$,
5 one of X, Y or Z is $\text{N}(\text{R}_7)_n$, and one of X, Y or Z is S.

In a further possible subgroup of the compounds of formula I, two of X, Y or Z are $\text{CR}_5(\text{R}_6)_m$ and one of X, Y or Z is O.

10 In a further possible subgroup of the compounds of formula I, two of X, Y or Z are $\text{CR}_5(\text{R}_6)_m$ and one of X, Y or Z is S.

In another possible subgroup of the compounds of formula I, R_7 is, independently at each occurrence, H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ or aryl, wherein said aryl is unsubstituted or substituted with 1,
15 2 or 3 substituent(s) each independently being halogen.

In yet another possible subgroup of the compounds of formula I, R_5 is, independently at each occurrence, H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, halogen, halo $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkoxy}-(\text{C}=\text{O})-$, carboxy, aryl, heteroaryl, heterocyclyl- $(\text{C}=\text{O})-$ or $(\text{R}_8)_2\text{N}-(\text{C}=\text{O})-$, wherein said heterocyclyl,
20 aryl or heteroaryl as such or as part of another group is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituent(s) each independently being $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ or hydroxy, R_6 is, independently at each occurrence, H, or R_5 and R_6 both attached to the same carbon ring atom form, together with the carbon ring atom to which they are attached, a $-(\text{C}=\text{O})-$ group, and R_8 is, independently at each occurrence, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ or aryl, wherein said aryl is unsubstituted or
25 substituted with 1 or 2 substituent(s) each independently being carboxy or $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$, for example, m is, independently at each occurrence, 0, R_5 is, independently at each occurrence, H, halogen, $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkoxy}-(\text{C}=\text{O})-$, carboxy, heterocyclyl- $(\text{C}=\text{O})-$ or $(\text{R}_8)_2\text{N}-(\text{C}=\text{O})-$, wherein said heterocyclyl as part of another group is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituent(s) each independently being $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ or hydroxy,
30 and R_8 is, independently at each occurrence, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ or aryl, wherein said aryl is unsubstituted or substituted with 1 substituent being carboxy or $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$.

In a further possible subgroup of the compounds of formula I, the compound is 2-(4-chloro-phenyl)-5,6-dihydroxy-4-nitro-2,3-dihydro-indol-1-one, 5,6-dihydroxy-7-nitro-3H-isobenzofuran-1-one, 7-nitro-2-pyridin-4-yl-benzothiazole-5,6-diol, methane sulfonate, 3-chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid, 3-chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester, 3-chloro-5,6-dihydroxy-4-nitro-benzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid, 3-chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophene, (3-chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone, 3-chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid diethylamide, (3-chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-piperidin-1-yl-methanone, 3-chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid phenylamide, 3-[(3-chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophene-2-carbonyl)-amino]-benzoic acid, 4-[(3-chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophene-2-carbonyl)-amino]-benzoic acid, 3-chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid (4-methoxy-phenyl)amide, 2-methyl-7-nitro-benzothiazole-5,6-diol, (5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone, 5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid, 5,6-dihydroxy-7-nitro-benzofuran-2-carboxylic acid, 5,6-dihydroxy-2-methyl-7-nitro-benzo[*d*]isothiazol-3-one, (5,6-dihydroxy-3-methyl-7-nitro-benzo[*b*]thiophen-2-yl)morpholin-4-yl-methanone, 5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester, 5,6-dihydroxy-4-nitro-isobenzofuran-1,3-dione, 5,6-dihydroxy-4-nitro-3H-isobenzofuran-1-one, 5,6-dihydroxy-4,7-dinitro-3H-isobenzofuran-1-one, 7-nitro-2-phenyl-benzothiazole-5,6-diol, 6,7-dihydroxy-5-nitro-benzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid methyl ester, 1-(5,6-dimethoxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-nonan-1-one, (3-chloro-5,6-dihydroxy-4,7-dinitro-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone, (3,4-chloro-5,6-dihydroxy-7-dinitro-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone, (3-chloro-5,6-dihydroxy-4-nitro-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone, (3-chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-(2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)-methanone, (3-chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-methanone, (3-bromomethyl-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone, 5,6-dihydroxy-3-methyl-2-(morpholine-4-carbonyl)-benzo[*b*]thiophene-4-carbonitrile or (3-chloro-5,6-dihydroxy-7-cyano-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone.

It is evident to a person skilled in the art that, in the compounds of formula I, at least one of two bonds represented by a dotted line and having a common atom represented by X, Y or Z is a single bond and that the aromatic character of the six-membered ring is retained.

- 5 Likewise, it is evident to a person skilled in the art that, in the compounds of formula I, when the substituent R₇ is O⁺, the nitrogen atom, to which said substituent is attached, is a positively charged quaternary nitrogen atom.

The terms employed herein have the following meanings:

10

The term "cyano", as employed herein, refers to a -CN group.

The term "nitro", as employed herein, refers to a -NO₂ group.

- 15 The term "(C₁-C₆)alkyl", as employed herein as such or as part of another group, refers to a straight or branched chain saturated hydrocarbon group having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atom(s). Representative examples of (C₁-C₆)alkyl include, but are not limited to, methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, *iso*-pentyl, and *n*-hexyl.

20

The term "halo" or "halogen", as employed herein as such or as part of another group, refers to fluorine, chlorine, bromine or iodine.

- 25 The term "halo(C₁-C₆)alkyl", as employed herein, refers to at least one halogen, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an (C₁-C₆)alkyl group, as defined herein. Representative examples of halo(C₁-C₆)alkyl include, but are not limited to, fluoromethyl, chloromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2-chloroethyl, 3-bromopropyl, and 2-chloropropyl.

- 30 The term "formyl", as employed herein, refers to a -CHO group.

The term "hydroxy", as employed herein as such or as part of another group, refers to a -OH group.

18

The term “(C₁-C₆)alkoxy”, as employed herein as such or as part of another group, refers to an (C₁-C₆)alkyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an oxygen atom. Representative examples of (C₁-C₆)alkoxy include, but are not limited to

5 methoxy, ethoxy, *n*-propoxy, *n*-butoxy, *iso*-butoxy, *sec*-butoxy, and *tert*-butoxy.

The term “(C₁-C₈)alkoxy”, as employed herein as part of another group, refers to a straight or branched chain saturated hydrocarbon group having 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atom(s) appended to the parent molecular moiety through an oxygen atom. Representative examples

10 of (C₁-C₈)alkoxy include, but are not limited to methoxy, ethoxy, *n*-propoxy, *n*-butoxy, *iso*-butoxy, *sec*-butoxy, *tert*-butoxy, and *n*-octoxy.

The term “hydroxy(C₁-C₆)alkoxy”, as employed herein as part of another group, refers to at least one hydroxy group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety

15 through an (C₁-C₆)alkoxy group, as defined herein. Representative examples of hydroxy(C₁-C₆)alkoxy include, but are not limited to, hydroxymethoxy, dihydroxymethoxy, 2-hydroxyethoxy, 2-hydroxypropoxy, and 2-hydroxy-1-methylethoxy.

The term “(C₃-C₇)cycloalkyl”, as employed herein as such or as part of another group, refers

20 to a saturated cyclic hydrocarbon group containing 3, 4, 5, 6 or 7 carbon atoms. Representative examples of (C₃-C₇)cycloalkyl include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclopentyl, and cyclohexyl.

The term “(C₂-C₆)alkenyl”, as employed herein, refers to a straight or branched chain

25 hydrocarbon group having 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms and containing at least one carbon-carbon double bond. Representative examples of (C₂-C₆)alkenyl include, but are not limited to, ethenyl and 2-propenyl.

The term “aryl”, as employed herein as such or as part of another group, refers to a mono- or

30 bicyclic aromatic carbocyclic group containing 6 or 10 carbon atoms.

The term “aryl(C₁-C₆)alkyl”, as employed herein, refers to an aryl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an (C₁-C₆)alkyl group, as defined herein.

Representative examples of aryl(C₁-C₆)alkyl include, but are not limited to, phenylmethyl and naphth-1-ylmethyl.

The term "hydroxy(C₁-C₆)alkyl", as employed herein, refers to at least one hydroxy group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an (C₁-C₆)alkyl group, as defined herein. Representative examples of hydroxy(C₁-C₆)alkyl include, but are not limited to, hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl, 2,2-dihydroxyethyl, 1-hydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, 1-hydroxy-1-methylethyl, and 1-hydroxy-1-methylpropyl.

The term "heterocyclyl", as employed herein as such or as part of another group, refers to a 5, 6 or 7 membered saturated cyclic group containing 1 or 2 heteroatom(s) each independently selected from N, O, and S. Representative examples of heterocyclyl include, but are not limited to, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, and azepanyl.

The term "carboxy", as employed herein, refers to a -COOH group.

The term "heteroaryl", as employed herein, refers to a 5, 6 or 7 membered aromatic group containing 1, 2, 3 or 4 heteroatom(s) each independently selected from N, O, and S. Representative examples of heteroaryl include, but are not limited to, pyrrolyl, furanyl, thiophenyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyranyl, and azepinyl.

The term "(C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl", as employed herein as such or as part of another group, refers to at least one (C₁-C₆)alkoxy group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an (C₁-C₆)alkyl group, as defined herein. Representative examples of (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl include, but are not limited to, methoxymethyl, propoxymethyl, 2-ethoxyethyl, 2,2-dimethoxyethyl, 1-methyl-2-propoxyethyl and 4-methoxybutyl.

The term "aryl(C₁-C₆)alkoxy", as employed herein as such or as part of another group, refers to an aryl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an (C₁-C₆)alkoxy group, as defined herein. Representative examples of aryl(C₁-C₆)alkoxy include, but are not limited to, phenylmethoxy, 2-phenylethoxy, and 2-naphth-2-ylethoxy.

The term "oxo", as employed herein, refers to a =O group.

Pharmaceutically acceptable salts, e.g. metal salts and acid addition salts, with both organic
5 and inorganic acids, are well known in the field of pharmaceuticals. Representative
examples of pharmaceutically acceptable metal salts include, but are not limited to, lithium,
sodium, potassium, calcium, magnesium, aluminum and zinc salts. Representative examples
of pharmaceutically acceptable acid addition salts include, but are not limited to, chlorides,
bromides, sulfates, nitrates, phosphates, sulfonates, methane sulfonates, formates, tartrates,
10 maleates, citrates, benzoates, salicylates, and ascorbates.

Pharmaceutically acceptable esters, when applicable, may be prepared by known methods
using pharmaceutically acceptable acids that are conventional in the field of
pharmaceuticals and that retain the pharmacological properties of the free form. Non-
15 limiting examples of these esters include esters of aliphatic or aromatic alcohols, e.g.
methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, and *tert*-butyl esters.

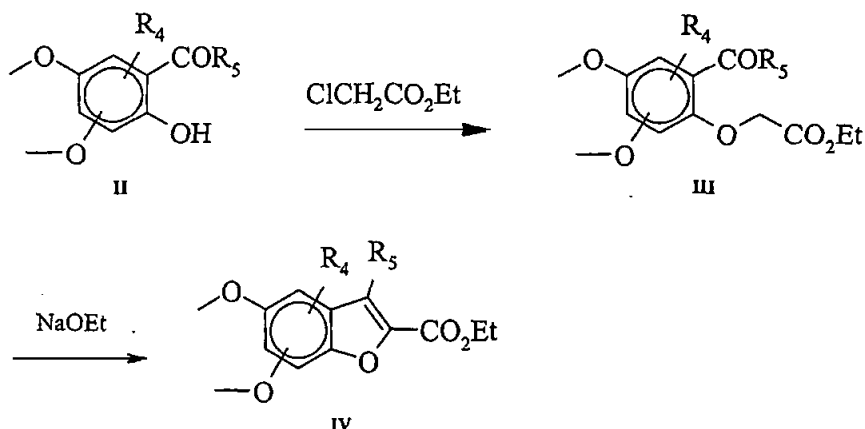
The invention includes within its scope all the possible geometric isomers, e.g. Z and E
isomers (*cis* and *trans* isomers), of the compounds as well as all the possible optical
20 isomers, e.g. diastereomers and enantiomers, of the compounds. Furthermore, the invention
includes in its scope both the individual isomers and any mixtures thereof, e.g. racemic
mixtures. The individual isomers may be obtained using the corresponding isomeric forms
of the starting material or they may be separated after the preparation of the end compound
according to conventional separation methods. For the separation of optical isomers, e.g.
25 enantiomers, from the mixture thereof conventional resolution methods, e.g. fractional
crystallization, may be used.

The compounds of formula I can be prepared by a variety of synthetic routes analogously to
or according to methods known in the literature using suitable starting materials.

30

Benzofuran derivatives can be prepared, for example, according to reaction scheme 1:

Scheme 1

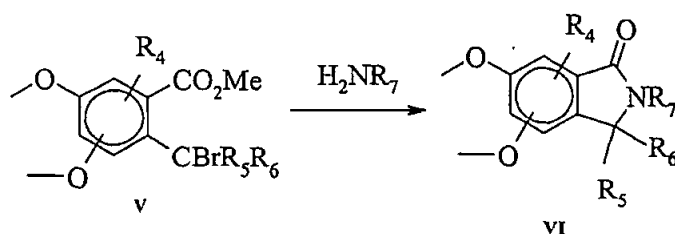


In scheme 1 the methoxy substituents are in a position *ortho* to each other, R_4 is as defined above and in a position *ortho* to either the acyl substituent or the hydroxy substituent in formula II, and R_5 is as defined above. An acylphenol compound is alkylated with a functionalized haloderivative at room temperature in the presence of a suitable base in a suitable solvent, e.g. potassium carbonate in N,N-dimethylformamide or sodium hydride in tetrahydrofuran. The activated methylene group is condensed with the carbonyl by using a suitable base, e.g. sodium ethanolate. In addition to the carbethoxy group, the methylene group can be activated with any methylene activating group like nitro, cyano, acyl, aryl, aryloxy, alkylthio, or arylthio. The carbethoxy group can then be converted to other functional groups, if desired.

The preparation of benzofuran derivatives is further exemplified in Example 18.

2,3-Dihydro-isoindol-1-one derivatives can be prepared, for example, according to reaction scheme 2:

Scheme 2

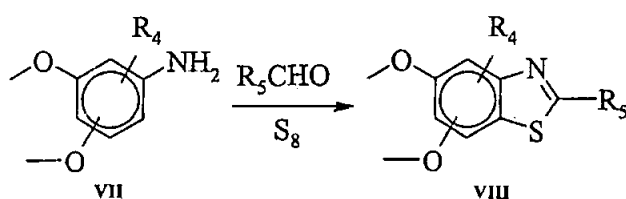


In scheme 2 the methoxy substituents are in a position *ortho* to each other, R_4 is as defined above and in a position *ortho* to either the methoxycarbonyl substituent or the CBrR_5R_6 -substituent in formula V, and R_5 , R_6 , and R_7 are as defined above. The ring is formed by
5 refluxing a compound of formula V with an amine in a suitable solvent, e.g. toluene.

The preparation of 2,3-dihydro-isoindol-1-one derivatives is further exemplified in Example 1.

10 Benzothiazole derivatives can be prepared, for example, according to scheme 3:

Scheme 3



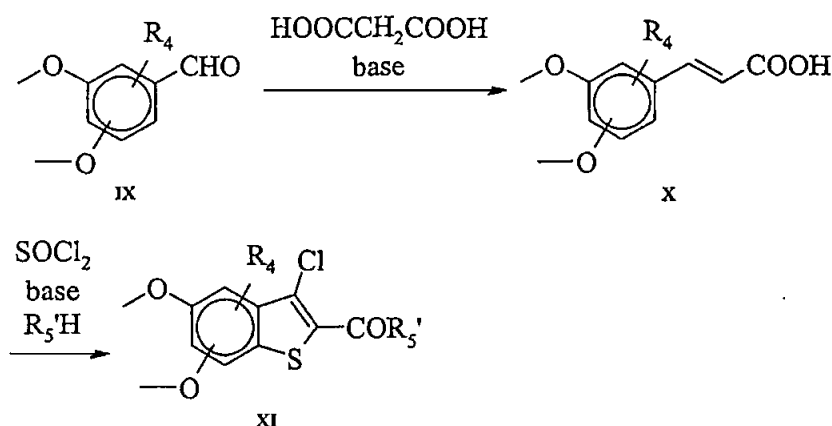
15 In scheme 3 the methoxy substituents are in a position *ortho* to each other, R_4 is as defined above and in a 4- or 7-position in formula VIII, and R_5 is, for example, aryl or heteroaryl. The ring is formed by refluxing an aniline with an aldehyde and elementary sulfur in a suitable solvent, e.g. dimethyl acetamide.

20 The preparation of benzothiazole derivatives is further exemplified in Examples 3, 15 and 25.

Benzo[*b*]thiophene derivatives can be prepared, for example, according to reaction scheme 4:

25

Scheme 4

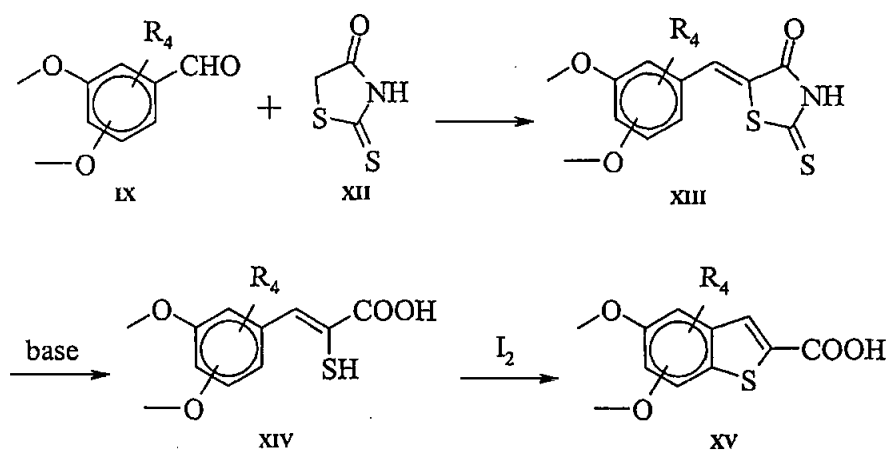


In scheme 4 the methoxy substituents are in a position *ortho* to each other, R_4 is as defined above and in a 4- or 7-position in formula XI, and R_5' is, for example, $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkoxy}$,

- 5 N-containing heterocyclyl or $(\text{R}_8)_2\text{N-}$, wherein R_8 is as defined above. A benzaldehyde is condensed with malonic acid in a suitable solvent, e.g. pyridine, resulting in an acrylic acid derivative. The ring is formed by reacting the acid with thionyl chloride in a suitable solvent, e.g. chlorobenzene or toluene.

- 10 Another route for preparing benzo[*b*]thiophene derivatives is illustrated in scheme 5:

Scheme 5



29

In scheme 5 the methoxy substituents are in a position *ortho* to each other. A benzaldehyde is condensed with rhodanine XII in a suitable solvent, e.g. a carboxylic acid such as acetic acid, resulting in intermediate XIII. With the aid of a suitable base, e.g. sodium hydroxide, the intermediate is converted into a 2-mercapto-acrylic acid derivative. The ring is formed
5 by treating the mercapto compound with, for example, iodine in a suitable solvent, e.g. tetrahydrofuran. The carboxy group can then be converted to other functional groups, if desired.

The preparation of benzo[*b*]thiophene derivatives is further exemplified in Examples 4-14,
10 16-17, 20-21, and 26-35.

The dealkylation of the resulting dialkoxy intermediates as well as the insertion of the substituent R₁ being cyano or nitro is described in the specific compound examples.

15 It is obvious for a person skilled in the art that any starting material or intermediate in the reactions described above can be protected, if necessary, in a manner well known in the chemical field. Any protected functionality can subsequently be deprotected in a manner known in the art.

20 The synthetic routes described above are meant to illustrate the preparation of the compounds of formula I and the preparation is by no means limited thereto, i.e. there are also other possible synthetic methods which are within the general knowledge of a person skilled in the art.

25 The compounds of formula I may be converted, if desired, into their pharmaceutically acceptable salt or ester form using methods well known in the art.

The present invention will be explained in more detail by the following examples. The examples are meant for illustrating purposes only and do not limit the scope of the invention
30 defined in the claims.

EXAMPLE 1: 2-(4-Chloro-phenyl)-5,6-dihydroxy-4-nitro-2,3-dihydro-isoindol-1-one

28

2-(4-Chloro-phenyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-isoindol-1-one

A solution of 2-bromomethyl-4,5-dimethoxy-benzoic acid methyl ester (2.9 g), 4-chloroaniline (1.28 g) and triethylamine (1.4 ml) was refluxed in toluene for six hours. The reaction mixture was stirred in an ice bath, filtered and washed with 1 M hydrochloric acid and water.

Yield: 0.74 g

^1H NMR (DMSO- d_6): δ = 3.85 (s, 3H, CH_3O), 3.88 (s, 3H, CH_3O), 4.89 (s, 2H, CH_2), 7.23 (s, 1H, ArH), 7.24 (s, 1H, ArH), 7.48 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.91 (d, 2H, J = 8.9 Hz).

2-(4-Chloro-phenyl)-5,6-dihydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-one

2-(4-Chloro-phenyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-isoindol-1-one (0.74 g) was demethylated with 4 eq of boron tribromide as described in Example 8.

Yield: 0.79 g (raw material used as such in the next step)

^1H NMR (DMSO- d_6): δ = 4.80 (s, 2H, CH_2), 6.77 (s, 1H, ArH), 6.82 (s, 1H, ArH), 7.48 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 7.91 (d, 2H, J = 9.1 Hz).

Acetic acid 6-acetoxy-2-(4-chloro-phenyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl ester

2-(4-Chloro-phenyl)-5,6-dihydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-one (0.79 g of raw material) and acetic anhydride (10 ml) was stirred in 80 °C with one drop of sulfuric acid as a catalyst for one hour. The mixture was poured into ice water, filtered and recrystallized from acetic acid.

Yield: 0.5 g

^1H NMR (DMSO- d_6): δ = 2.29 (s, 3H, CH_3COO), 2.34 (s, 3H, CH_3COO), 5.04 (s, 2H, CH_2), 7.51 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.62 (s, 1H, ArH), 7.70 (s, 1H, ArH), 7.92 (d, 2H, J = 8.8 Hz).

Acetic acid 2-(4-chloro-phenyl)-6-hydroxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl ester

A solution of acetic acid 6-acetoxy-2-(4-chloro-phenyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl ester (0.5 g) in dry N,N-dimethylformamide (15 ml) was treated with morpholine (0.13 ml) at 0-5 °C and stirred then for an hour at room temperature. The reaction was poured into ice water and filtered.

Yield: 0.34 g

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 2.29 (s, 3H, CH₃COO), 4.92 (s, 2H, CH₂), 7.14 (s, 1H, ArH), 7.43 (s, 1H, ArH), 7.48 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.90 (d, 2H, J = 8.9 Hz).

Acetic acid 2-(4-chloro-phenyl)-6-hydroxy-7-nitro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl ester

A suspension of acetic acid 2-(4-chloro-phenyl)-6-hydroxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl ester (0.34 g) in acetic acid (7 ml) was treated with 2 M nitric acid in dichloromethane (0.6 ml). After an hour the reaction mixture was filtered.

Yield: 0.24 g (raw material used as such in the next step)

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 2.35 (s, 3H, CH₃COO), 5.25 (s, 2H, CH₂), 7.50 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.89 (s, 1H, ArH), 7.93 (d, 2H, J = 8.8 Hz).

2-(4-Chloro-phenyl)-5,6-dihydroxy-4-nitro-2,3-dihydro-isoindol-1-one

Acetic acid 2-(4-chloro-phenyl)-6-hydroxy-7-nitro-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl ester (0.24 g raw material) was refluxed in methanol (15 ml) with three drops of concentrated hydrochloric acid for six hours. The reaction mixture was cooled and filtered.

Yield: 80 mg

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 5.13 (s, 2H, CH₂), 7.34 (s, 1H, ArH), 7.48 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.91 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 10.4-11.5 (b, 2H, OH).

EXAMPLE 2: 5,6-Dihydroxy-7-nitro-3H-isobenzofuran-1-one

5,6-Dihydroxy-7-nitro-3H-isobenzofuran-1-one

To a solution of 5,6-dihydroxy-3H-isobenzofuran-1-one (0.4 g) in sulfuric acid at -30 °C was added 5 M nitric acid in sulfuric acid (0.55 ml). The reaction mixture was let to warm up to room temperature and then poured into ice water. The product was filtered and recrystallized from acetic acid.

Yield: 0.2 g

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 5.26 (s, 2H, CH₂), 7.14 (s, 1H, ArH), 10.6 (b, 1H, OH), 11.75 (b, 1H, OH).

EXAMPLE 3: 7-Nitro-2-pyridin-4-yl-benzothiazole-5,6-diol, methane sulfonate

5,6-Dimethoxy-2-pyridin-4-yl-benzothiazole

A solution of 3,4-dimethoxyaniline (6 g) and sulfur (5 g) were refluxed in 4-picolin (15 ml) for five hours. The cool reaction mixture was poured into methanol, kept over ice bath for 30 minutes and filtered. The product was washed with methanol and carbon disulfide.

5 Yield: 6.14 g

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 3.88 (s, 3H, CH₃O), 3.89 (s, 3H, CH₃O), 7.67 (s, 1H, ArH), 7.76 (s, 1H, ArH), 7.94 (d, 2H, J = 6.4 Hz), 8.75 (d, 2H, J = 6.4 Hz).

5,6-Dimethoxy-4-nitro-2-pyridin-4-yl-benzothiazole

10 To a solution of 5,6-dimethoxy-2-pyridin-4-yl-benzothiazole (1.1 g) in sulfuric acid (10 ml) was added potassium nitrate (0.5 g). After 60 minutes in room temperature the mixture was poured into ice water and filtered. Recrystallization from acetone yielded the pure product.

Yield: 0.8 g

15 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 4.05 (s, 3H, CH₃O), 4.07 (s, 3H, CH₃O), 8.07 (d, 2H, J = 6 Hz), 8.25 (s, 1H, ArH), 8.81 (d, 2H, J = 6 Hz).

7-Nitro-2-pyridin-4-yl-benzothiazole-5,6-diol, methane sulfonate

A solution of 5,6-dimethoxy-4-nitro-2-pyridin-4-yl-benzothiazole (0.4 g) was refluxed in 48% HBr (14.5 ml) for two hours. The crystals were filtered, taken in methanesulfonic acid

20 (2 ml) by warming and diluted with methanol. After stirring in ice bath the salt was filtered.

Yield: 0.44 g

Melting point: >350°C

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 2.37 (s, 3H, CH₃SO₃-), 7.83 (s, 1H, ArH), 8.42 (d, 2H, J = 6.3 Hz), 8.94 (d, 2H, J = 6.3 Hz).

25

EXAMPLE 4: 3-Chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid**3-(3,4-Dimethoxy-phenyl) acrylic acid**

30 3,4-Dimethoxybenzaldehyde (5g), malonic acid (4.7g), piperidine (0.5ml) and pyridine (15ml) were refluxed for six hours. The reaction mixture was poured into ice-cold water and acidified with 6M hydrochloric acid. The resultant solid was filtered, washed with water and dried under vacuum.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 3.80 (d, 6H), 6.44 (d, 1H), 7.20 (q, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 12 (br, 1H).

3-Chloro-5,6-dimethoxy-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid methyl ester

- 5 3-(3,4-Dimethoxy-phenyl) acrylic acid (1.0g) was slurried in chlorobenzene (25ml) and then thionyl chloride (1.5ml) was added. The suspension was stirred at room temperature and after 30 min pyridine (0.1ml) was added. The reaction mixture was refluxed for 24 hours. The resultant solid was filtered and dissolved in chlorobenzene (20ml) and methanol (20ml). The reaction mixture was refluxed for one hour and then cooled. The solid was
- 10 filtered, washed with methanol and dried under vacuum.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.68 (s, 1H).

3-Chloro-5,6-dihydroxy-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid

- 15 3-Chloro-5,6-dimethoxy-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid methyl ester (0.2g) was suspended in dichloromethane (10ml) under nitrogen, cooled to -20°C and boron tribromide (0.4ml) was added. The resultant mixture was stirred at -20°C for 30 min and then in cool overnight. The mixture was poured into ice-cold water, extracted into ethyl acetate and evaporated to dryness. The product was used for the next step without any purification.

3-Chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid

- 3-Chloro-5,6-dihydroxy-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid was dissolved in ethyl acetate and a solution of nitric acid in dichloromethane (2M, 0.38ml) was gradually added at 20°C. The solution was stirred 10 min at room temperature and then it was poured into ice-cold
- 25 water and extracted with ethyl acetate. The organic extracts were combined, dried and evaporated to dryness. The residue was recrystallized from acetic acid.

Yield: 94 mg

Melting point: 298-300°C

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 7.49 (s, 1H), 13-14 (br, 1H).

30 **EXAMPLE 5: 3-Chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester**

3-Chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester

3-Chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid (70mg) from Example 4, ethanol (2ml) and thionyl chloride (0.16ml) were refluxed for 4 hours. Ethanol was evaporated. The residue was heated with absolute ethanol and the hot mixture was filtered. The product was dried under vacuum.

Yield: 34 mg

Melting point: 215°C

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 1.36 (t, 3H), 4.36 (q, 2H) 7.50 (s, 1H).

EXAMPLE 6: 3-Chloro-5,6-dihydroxy-4-nitro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid**3-Chloro-5-benzyloxy-6-methoxy-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid methyl ester**

3-(3-Benzyloxy-4-methoxy-phenyl) acrylic acid was converted to 3-chloro-5-benzyloxy-6-methoxy-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid methyl ester by repeating the method of Example 4, except that 3-(3-benzyloxy-4-methoxy-phenyl) acrylic acid was used instead of 3-(3,4-dimethoxy-phenyl) acrylic acid. The product was a mixture of two compounds and it was used for the next step without any purification.

3-Chloro-5-hydroxy-6-methoxy-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid methyl ester

3-Chloro-5-benzyloxy-6-methoxy-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid methyl ester (0.7g), acetic acid (17.5ml) and concentrated hydrochloric acid (2.1ml) was refluxed for six hours. The mixture was cooled and evaporated to dryness. The resultant mixture was extracted first into diethyl ether and then into a solution of 1M sodium hydroxide. The water phase was acidified with 6M hydrochloric acid. The solution was stirred in cool for two hours and filtered. The solid was washed with water and dried under vacuum. The product was a mixture of two compounds and it was used for the next step without any purification.

3-Chloro-5-hydroxy-6-methoxy-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid

3-Chloro-5-hydroxy-6-methoxy-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid methyl ester (0.5g) was dissolved in methanol (10ml) and 5M sodium hydroxide (10ml) added to. The solution refluxed for two hours, Methanol was evaporated and the resultant solution was acidified.

with 2M hydrochloric acid. The resultant solid was dried under vacuum. The product was used for the next step without any purification.

3-Chloro-5-hydroxy-6-methoxy-4-nitro-benzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid

- 5 3-Chloro-5-hydroxy-6-methoxy-benzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid (0.28g) was dissolved in ethyl acetate and a solution of nitric acid in dichloromethane (2M, 0.75ml) was gradually added at 20°C into. The solution was stirred at room temperature for 10 min and then it was poured into ice-cold water and extracted with ethyl acetate and evaporated to dryness.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ = 3.98 (s, 3H), 7.90 (s, 1H) 10.9 (br, 1H), 13.4-14.4 (br, 1H).

10

3-Chloro-5,6-dihydroxy-4-nitro-benzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid

- To the solution of 3-chloro-5-hydroxy-6-methoxy-4-nitro-benzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid (0.2g), pyridine (6.3ml) in ethyl acetate (5ml) was gradually added aluminum trichloride (0.32g). The reaction mixture was refluxed at 90°C for two hours. To the warm
15 reaction (60 °C) solution was added the mixture of concentrated hydrochloric acid and ice (1:1). The product was extracted into ethyl acetate, dried and evaporated. The residue was treated with diethyl ether and the resultant solid was filtered.

Yield: 32 mg

Melting point: 215-219°C

- 20 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ = 7.54 (s, 1H), 10-12 (br, 2H), 13.5-14 (br, 1H)

EXAMPLE 7: 3-Chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophene

3-Chloro-6-benzyloxy-5-methoxy-benzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid methyl ester

- 25 3-(4-Benzyloxy-3-methoxy-phenyl) acrylic acid was converted to 3-chloro-6-benzyloxy-5-methoxy-benzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid methyl ester by repeating the method of Example 4, except that 3-(4-benzyloxy-3-methoxy-phenyl) acrylic acid was used instead of 3-(3,4-dimethoxy-phenyl) acrylic acid.

- ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ = 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.20 (s, 2H) 7.32-7.50 (m, 5H), 7.81 (s,
30 1H).

3-Chloro-6-hydroxy-5-methoxy-benzo[*b*]thiophene

3-Chloro-6-benzyloxy-5-methoxy-benzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid methyl ester (1.33g), methanol (27 ml) and 5M sodium hydroxide (27 ml) were refluxed for 2.5 hours. Methanol was evaporated and the resultant solid was filtered. The solid was dissolved in water and acidified with concentrated hydrochloric acid. The mixture was stirred in an ice-water bath, filtered and dried in vacuum. The resultant solid, copper (0.17g) and quinoline (10.6 ml) were heated at 210°C for one hour. To the cooled mixture was added 10% hydrochloric acid (26ml) and dissolved in ethyl acetate. The solution was washed with 10% sodium carbonate and 1M hydrochloric acid and then it was evaporated to dryness. The residue, acetic acid (24 ml) and concentrate hydrochloric acid (3.2 ml) were refluxed 5 hours. The solution was evaporated to dryness. The residue was dissolved in diethyl ether and then extracted with 1M sodium hydroxide. The water phase was acidified with 6M hydrochloric acid and extracted into ethyl acetate. The solution was dried, evaporated to dryness and then triturated with diethyl ether and filtered.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ = 3.89 (s, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.35 (s, 1H) 7.56 (s, 1H), 9.52 (s, 1H).

3-Chloro-6-hydroxy-5-methoxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophene

3-Chloro-6-hydroxy-5-methoxy-benzo[*b*]thiophene (0.39g) was dissolved in ethyl acetate (26 ml). To the solution was gradually added a solution of nitric acid in dichloromethane (2M, 0.9ml) at room temperature. The solution was stirred at room temperature for 10 min and then it was poured into ice-cold water and extracted with ethyl acetate and evaporated to dryness. The product was purified by column chromatography using toluene-ethyl acetate-acetic acid 8:1:1 as the eluent.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ = 4.02 (s, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.87 (s, 1H).

3-Chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophene

To the solution of 3-chloro-6-hydroxy-5-methoxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophene (0.13g) and pyridine (3.3ml) was gradually added aluminum trichloride (0.09g). The reaction mixture was heated at 90°C for 2 hours. To the warm reaction (60°C) mixture was added the mixture of ice and concentrated hydrochloric acid (1:1). The product was filtered, washed with 1M hydrochloric acid and water and dried under vacuum.

Yield: 110 mg

Melting point: 182-184°C

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 7.49 (s, 1H), 7.83 (s, 1H) 10-12 (br, 2H).

EXAMPLE 8: (3-Chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone

5

(3-Chloro-5,6-dimethoxy-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone

3-(3,4-Dimethoxy-phenyl) acrylic acid was converted to (3-chloro-5,6-dimethoxy-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone by repeating the method of Example 4, except that morpholine was used instead of methanol.

10 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 3.53 (m, 4H), 3.64 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.67 (s, 1H).

(3-Chloro-5,6-dihydroxy-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone

(3-Chloro-5,6-dimethoxy-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone (8.6g) was
15 suspended in dichloromethane (50ml) under nitrogen, cooled to -20°C and treated dropwise with 1M boron tribromide (100ml) in dichloromethane. The resultant suspension was stirred at -20°C for 30 min and then in cool overnight. The mixture was poured into ice-cold water and stirred for 30 min at room temperature. The product was filtered and washed with water.

20 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 3.40 (br, 4H), 3.62 (br, 4H), 7.11 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 9.5-10.0 (br, 2H).

(3-Chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone

(3-Chloro-5,6-dihydroxy-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone (7.7g) was
25 dissolved in ethyl acetate (500ml) and a solution of nitric acid in dichloromethane (2M, 13.6ml) was gradually added at 20°C into. The solution was stirred 30 min at room temperature and then it was poured into ice-cold water and the resultant solid was filtered and dried in vacuum. The product was recrystallized from acetic acid.

Yield: 4.8 g

30 Melting point: 259°C

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 3.53 (br, 4H), 3.62 (br, 4H), 7.51 (s, 1H), 10-11 (br, 2H).

EXAMPLE 9: 3-Chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid diethylamide

5,6-Diacetoxy-3-chloro-7-nitro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid

- 5 3-Chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid (0.32g) from Example 4, acetic anhydride (1.6ml) and concentrated sulphuric acid (2 drops) were warmed at 50-60°C for one hour. The reaction mixture was poured into ice-cold water and stirred in cold. The product was filtered, washed with cold water and dried in vacuum.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 2.41 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 13.5-14.5 (br, 1H)

10

5,6-Diacetoxy-3-chloro-7-nitro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid diethylamide

- To the solution of 5,6-diacetoxy-3-chloro-7-nitro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid (0.39g) in toluene (3.9ml) was added thionyl chloride (0.11ml) and N,N-dimethylformamide (one drop). The solution was warmed at 80°C for one hour and then it was evaporated to dryness and dried under vacuum. The residue was dissolved in dichloromethane (3.9ml) and the solution of diethylamine (0.12ml) and N,N-diisopropylamine (0.5ml) in dichloromethane (3.9ml) was added. The reaction solution was stirred at room temperature for three hours. It was evaporated to dryness and methanol (5ml) and concentrated hydrochloric acid (1ml) were added into the residue. The product was extracted with dichloromethane and after that it was washed with water and the solution of sodium bicarbonate. The solution was dried and evaporated. The product was used for the next step without any purification.
- 15
- 20

3-Chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid diethylamide

- 25 5,6-Diacetoxy-3-chloro-7-nitro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid diethylamide (0.32g) was dissolved in methanol (16 ml) and a solution of potassium carbonate (0.61g) in water (3 ml) was added to the reaction solution. It was stirred at room temperature for one hour. Methanol was evaporated and the residue was kept in cool and filtered. The solid was washed with water and recrystallized from methanol.

- 30 Yield: 138 mg

Melting point: 202-205°C

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 1.14 (b, 6H), 3.41(b, 4H), 7.49 (s, 1H), 10-12 (br, 2H).

EXAMPLE 10: (3-Chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-piperidin-1-yl-methanone

5 **(3-Chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-piperidin-1-yl-methanone**

The title compound was prepared from the product of Example 4 by repeating the method of Example 9, except that piperidine was used instead of diethylamine.

Yield: 192 mg

Melting point: 254-256°C

10 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ = 1.55-1.62 (m, 10H), 7.48 (s, 1H), 10-11 (br, 2H).

EXAMPLE 11: 3-Chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid phenylamide

15 **3-Chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid phenylamide**

The title compound was prepared from the product of Example 4 by repeating the method of Example 9, except that aniline was used instead of diethylamine.

Yield: 100 mg

Melting point: 288°C

20 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ = 7.15 (t, 1H), 7.38 (t, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 10.37 (s, 1H).

EXAMPLE 12: 3-[(3-Chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophene-2-carbonyl)-amino]-benzoic acid

25

3-[(3-Chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophene-2-carbonyl)-amino]-benzoic acid

The title compound was prepared from the product of Example 4 by repeating the method of Example 9, except that 3-amino-benzoic acid was used instead of diethylamine.

30 Yield: 53 mg

Melting point: 293-294°C

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 7.50 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.95(d, 1H), 8.36(s, 1H), 10.58 (s, 1H).

EXAMPLE 13: 4-[(3-Chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophene-2-carbonyl)-amino]-benzoic acid

4-[(3-Chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophene-2-carbonyl)-amino]-benzoic acid

The title compound was prepared from the product of Example 4 by repeating the method of Example 9, except that 4-amino-benzoic acid was used instead of diethylamine.

Yield: 110 mg

Melting point: 298-300°C

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 7.55(s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 10.70 (s, 1H).

EXAMPLE 14: 3-Chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid (4-methoxy-phenyl)amide

3-Chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid (4-methoxy-phenyl)amide

The title compound was prepared from the product of Example 4 by repeating the method of Example 9, except that 4-methoxy-aniline was used instead of diethylamine.

Yield: 94 mg

Melting point: >350°C

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 3.74(s, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.92 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 8.46 (br, 2H), 9.82 (br, 1H).

EXAMPLE 15: 2-Methyl-7-nitro-benzothiazole-5,6-diol

1-Bromo-4,5-dimethoxy-2-nitro-benzene

To the solution of 4-bromoveratrole (20g) in acetic acid (50ml) was added 2M nitric acid (48ml). It was stirred at room temperature for 30 min and then the reaction solution was poured into water. The resultant solid was filtered, washed with water and dried in vacuum.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 3.85 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.38(s, 1H), 7.67 (s, 1H).

5,6-Dimethoxy-2-methyl-benzothiazole

1-Bromo-4,5-dimethoxy-2-nitro-benzene (10g) was suspended into ethanol (50ml). To the
5 reaction mixture was added the suspension of sodium sulfide (5g) and sulfur (0.65g) in
ethanol (12ml). The reaction mixture was refluxed 1.5 hour and then the resultant solid was
filtered and washed with hot water and ethanol. The dry solid was slurried with acetic acid
(60ml) and acetanhydride (35ml). To the suspension was gradually added zinc (16.6g) and
the suspension was stirred at room temperature for 15 min before filtering off. The residue
10 was evaporated to dryness. The product was purified by column chromatography using
toluene-ethyl acetate-acetic acid 8:1:1 as the eluent.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 2.72 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 7.44(s, 1H), 7.56 (s, 1H).

2-Methyl-benzothiazole-5,6-diol

15 5,6-Dimethoxy-2-methyl-benzothiazole (3.9g) was refluxed with 47% hydrobromic acid
(40ml) for four hours. The solid was filtered and dried under vacuum.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 2.66(s, 3H), 7.21(s, 1H), 7.33(s, 1H), 9.23(s, 2H)

2-Methyl-7-nitro-benzothiazole-5,6-diol

20 2-Methyl-benzothiazole-5,6-diol was dissolved in ethyl acetate and a solution of nitric acid
in dichloromethane (2M, 0.38ml) was gradually added at 20°C into. The solution was
stirred 10 min at room temperature and then it was poured into ice water and extracted into
ethyl acetate and evaporated. The product was purified by column chromatography using
toluene-ethyl acetate-acetic acid 8:1:1 as the eluent.

25 Yield: 75 mg

Melting point: 219°C

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 2.73 (s, 3H), 7.63 (s, 1H), 10.1-10.9 (br, 2H).

30 **EXAMPLE 16: (5,6-Dihydroxy-7-nitro-benzo[b]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-
methanone**

5-[1-(4-Benzoyloxy-3-methoxy-phenyl)-meth-(Z)-ylidene]-2-thioxo thiazolidin-4-one

37

4-Benzyloxy-3-methoxy-benzaldehyde (29g) was dissolved in acetic acid (16g) and then rhodanine (16g) and sodium acetate (36g) added into. The solution was refluxed for one hour. The reaction solution was poured into water. The solid was filtered, washed with water and dried under vacuum.

- 5 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ = 3.83 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.15-7.22 (q, 3H), 7.33-7.46 (m, 5H), 7.60 (s, 1H), 13.0-14.0 (br, 1H).

(Z)-3-(4-Benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-2-mercapto-acrylic acid

- 5-[1-(4-Benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-meth-(Z)-ylidene]-2-thioxo thiazolidin-4-one (38g) and 2.5M NaOH were warmed at 80°C for one hour. Next the solution was cooled to 10°C and poured slowly into 6M HCl-solution (200ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for one hour. The solid was filtered, washed with water and dried under vacuum.

- 15 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ = 3.80 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 7.14-7.16 (d, 1H), 7.26-7.46 (m, 6H), 7.70 (s, 1H).

6-Hydroxy-5-methoxy-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid

- (Z)-3-(4-Benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-2-mercapto-acrylic acid (21g) and iodine (21g) in tetrahydrofuran (300ml) was stirred in 60°C for 15 hours. Then it was poured into water (1 l) and 120g sodium bisulfite was added. The product was extracted into ethylacetate and then it extracted into sodium bicarbonate. The water phase was acidified by concentrated hydrochloric acid and stirred in room temperature for one hour. The solid was filtered, washed with water and dried under vacuum.

- 25 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ = 3.83 (s, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 9.70 (br, 1H), 12.8-13.3 (br, 1H).

6-Hydroxy-5-methoxy-7-nitro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid

- 6-Hydroxy-5-methoxy-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid (3.2g) was dissolved in ethyl acetate (200ml) and a solution of nitric acid in dichloromethane (2M, 7.7ml) was gradually added at 0°C into. The solution was stirred 30 min at room temperature and then it was poured into ice-cold water and filtered. The solid was washed with ethyl acetate and dried under vacuum.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 3.96 (s, 3H), 7.95 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 11.5-12.0 (br, 1H), 12.8-13.6 (br, 1H).

(6-Hydroxy-5-methoxy-7-nitro-benzo[b]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone

- 5 6-Hydroxy-5-methoxy-7-nitro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid (2.7g) was dissolved in toluene (45ml). Thionyl chloride (1.2ml) and N,N-dimethylformamide (4 drops) were added. The solution was stirred at 80°C for two hours and after that it was evaporated. The residue was dissolved into dichloromethane (45ml) and morpholine (1.4ml) and triethylamine (1.2ml) added. The reaction solution was stirred at room temperature
- 10 overnight. The solution of water and 2M HCl was added to the solution. The solid was washed with water and dried under vacuum.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 3.67 (b, 4H), 3.69 (b, 4H), 3.95 (s, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 11.0-11.8 (br, 1H).

15 **(5,6-Dihydroxy-7-nitro-benzo[b]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone**

- (6-Hydroxy-5-methoxy-7-nitro-benzo[b]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone (1.0g) was dissolved in ethyl acetate (11ml) and pyridine (14ml) added into. Next aluminum trichloride (0.47g) was gradually added into the solution. The reaction mixture was refluxed for 2 hours at 110°C. To the warm reaction (60 °C) solution was added the mixture of ice
- 20 and concentrated hydrochloric acid (1:1) and then it was stirred at room temperature for one hour. The solid was filtered, washed with water and treated with diethyl ether.

Yield: 114 mg

Melting point: 266°C

- ¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 3.65 (b, 4H), 3.68 (b, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 10-11 (br,
- 25 2H).

EXAMPLE 17: 5,6-Dihydroxy-7-nitro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid

4-Benzoyloxy-3-ethoxy-benzaldehyde

- 30 To the solution of 3-ethoxy-4-hydroxy-benzaldehyde (83g) in N,N-dimethylformamide (400ml) was gradually added 10 M sodium hydroxide (55 ml) and then benzyl chloride (60ml) was added at a temperature under 40°C. The mixture was stirred at room

temperature for a half an hour and for 2 hours at 60°C. The solution was poured into ice-cold water (2 l) and extracted with diethyl ether. The organic phase was washed with water and 5M sodium hydroxide and then it was dried and evaporated. The product was recrystallized from toluene-heptane.

- 5 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 1.34 (t, 3H), 4.12 (q, 2H), 5.24 (s, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.34-7.53 (m, 7H), 9.83 (s, 1H).

4-Benzoyloxy-5-ethoxy-2-nitro-benzaldehyde

- 4-Benzoyloxy-3-ethoxy-benzaldehyde (20g) was dissolved in dichloromethane (100ml) and a
10 solution of nitric acid in dichloromethane (2M, 200ml) was gradually added at a temperature under 30°C. The solution was stirred at room temperature for 10 min and then it was poured into ice-cold water. The organic phase was washed with 1M sodium hydroxide and water and then it was dried and evaporated.

- 15 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 1.37 (t, 3H), 4.25 (q, 2H), 5.34 (s, 2H), 7.36-7.49 (m, 5H), 7.82 (s, 1H), 10.19 (s, 1H)

5-Ethoxy-4-hydroxy-2-nitro-benzaldehyde

- 4-Benzoyloxy-5-ethoxy-2-nitro-benzaldehyde (23g) was dissolved in acetic acid (93ml) and concentrated hydrochloric acid (10ml). The reaction solution was refluxed for 24 hours.
20 Then the solution was evaporated to dryness and the residue was dissolved in diethyl ether. The product was extracted into 1M sodium hydroxide and acidified with 6M hydrochloric acid. The resultant solid was filtered and dried under vacuum.

- ¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 1.37 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 10.6-11.2 (br, 1H).

25

5-Ethoxy-4-hydroxy-2,3-dinitro-benzaldehyde

- 5-Ethoxy-4-hydroxy-2-nitro-benzaldehyde (1.6g) was dissolved in dichloromethane (30ml) and a solution of nitric acid in dichloromethane (2M, 13ml) was gradually added at a temperature under 30°C. The solution was stirred at room temperature for 10 min and then
30 it was poured into ice-cold water. The organic phase was washed with water and then it was dried and evaporated.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 1.41 (t, 3H), 4.32 (q, 2H), 7.56 (s, 1H), 9.93 (s, 1H).

4,5-Diethoxy-2,3-dinitro-benzaldehyde

5-Ethoxy-4-hydroxy-2,3-dinitro-benzaldehyde (3.77g), N,N-dimethylformamide (35ml), K₂CO₃ (3.877g) and ethyl bromide (50ml) were refluxed 24 hours. To the reaction solution was added diethyl ether (100ml) and then it was washed with water and 1M sodium hydroxide. The solution was dried and evaporated.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 1.26 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 4.36 (m, 6H), 7.70 (s, 1H), 10.05 (s, 1H).

5,6-Diethoxy-7-nitro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid methyl ester

4,5-Diethoxy-2,3-dinitro-benzaldehyde (1.53g) was dissolved into N,N-dimethylformamide (6ml) and then methylthioglycolate (1.36ml) was added. Triethylamine (2.6ml) was added in cold to the reaction solution. The mixture was stirred overnight. The solid was filtered and washed with N,N-dimethylformamide.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 1.39 (t, 3H), 1.44 (t, 3H), 4.24 (t, 3H), 4.28 (q, 3H), 8.08 (s, 1H), 8.19 (s, 1H).

5,6-Dihydroxy-7-nitro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid

5,6-Diethoxy-7-nitro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid methyl ester (160mg),

hydrobromic acid (8ml) and acetic acid (8ml) was refluxed for 6 hours and stirred at room temperature overnight. The solid was filtered and washed with a solution of acetic acid and hydrobromic acid (1:1) and water. The product was recrystallized from acetonitrile.

Yield: 90 mg

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 7.71 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 10-11 (br, 2H), 13-13.5 (br, 1H).

EXAMPLE 18: 5,6-Dihydroxy-7-nitro-benzofuran-2-carboxylic acid**2,4-Dihydroxy-5-methoxybenzaldehyde**

2,4,5-Trimethoxybenzaldehyde (20 g) was dissolved in dichloromethane (20 ml) and

aluminum chloride (34.1 g) was added in small portions. The resulting mixture was stirred at room temperature for 5 hours and then poured in acidic ice water. The dichloromethane layer was separated and the water phase extracted with ethyl acetate. The combined organic

layers were extracted with 1 N NaOH. The water phase was acidified with HCl and the precipitate was filtered. The product was recrystallized from toluene.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.74 (s, 3H), 6.41 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 10.4 (br, 1H), 10.52 (br, 1H).

5

4-Benzoyloxy-2-hydroxy-5-methoxybenzaldehyde

2,4-Dihydroxy-5-methoxybenzaldehyde (6.0 g), benzyl bromide (9.7 g) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (8.6 g) in N,N-dimethylformamide (30 ml) were heated at 100 °C under nitrogen for 5 hours. After cooling to room temperature, 1 N NaOH was added and the mixture washed with ethyl acetate. The water phase was acidified with HCl and the precipitate was filtered.

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.74 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.36-7.47 (m, 5H), 10.02 (s, 1H), 10.68 (s, 1H).

15

(5-Benzoyloxy-2-formyl-4-methoxyphenoxy)acetic acid ethyl ester

4-Benzoyloxy-2-hydroxy-5-methoxybenzaldehyde (2.9 g), ethyl bromoacetate (2.3 g) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (2.1 g) in N,N-dimethylformamide (30 ml) were heated at 100°C under nitrogen for 5 hours. After cooling to room temperature, water was added and the mixture extracted with ethyl acetate. Ethyl acetate was washed with 1 N NaOH and 1 N HCl, dried with Na_2SO_4 and evaporated to dryness.

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.20 (t, 3H, J 7.2 Hz), 3.76 (s, 3H), 4.15 (q, 2H, J 7.2 Hz), 4.98 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.36-7.47 (m, 5H), 10.29 (s, 1H).

6-Benzoyloxy-5-methoxybenzofuran-2-carboxylic acid ethyl ester

(5-Benzoyloxy-2-formyl-4-methoxyphenoxy)acetic acid ethyl ester (1.5 g), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0.33 g) and acetic acid (0.026 g) in N,N-dimethylformamide (8 ml) were stirred at 100 °C under nitrogen for 5 hours. After cooling to room temperature the mixture was poured in ice water and the precipitate was filtered.

25

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.32 (t, 3H, J 7.1 Hz), 3.82 (s, 3H), 4.37 (q, 2H, J 7.1 Hz), 5.18 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.33-7.50 (m, 6H), 7.62 (d, 1H, J 0.8 Hz).

30

6-Hydroxy-5-methoxy-benzofuran-2-carboxylic acid ethyl ester

42

6-Benzyloxy-5-methoxybenzofuran-2-carboxylic acid ethyl ester (7.3 g), acetic acid (45 ml) and conc. HCl (24 ml) were stirred at 50 °C for 0.5 hour. Water was added and pH adjusted to 3 with NaOH. The mixture was extracted with ethyl acetate. Ethyl acetate was dried with Na₂SO₄ and evaporated to dryness. The product was recrystallized from toluene.

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.32 (t, 3H, J 7.1 Hz), 3.82 (s, 3H), 4.31 (q, 2H, J 7.1 Hz), 7.07 (d, 1H, J 0.9 Hz), 7.20 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, J 0.9 Hz).

6-Hydroxy-5-methoxy-7-nitro-benzofuran-2-carboxylic acid ethyl ester

- 10 6-Hydroxy-5-methoxybenzofuran-2-carboxylic acid ethyl ester (1.5 g) was dissolved to dichloromethane (30 ml) and the solution cooled to -20 °C. 1 M HNO₃ in dichloromethane (6.4 ml) was added and after 10 minutes the mixture poured in ice water. The dichloromethane layer was separated and the water phase extracted with ethyl acetate. The combined organic phases were dried with Na₂SO₄ and evaporated to dryness.

- 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.33 (t, 3H, J 7.1 Hz), 3.94 (s, 3H), 4.35 (q, 2H, J 7.1 Hz), 7.57 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 11.3 (br, 1H).

5,6-Dihydroxy-7-nitro-benzofuran-2-carboxylic acid

- 20 6-Hydroxy-5-methoxy-7-nitro-benzofuran-2-carboxylic acid ethyl ester (0.25 g) was dissolved to dichloromethane and cooled to -5 °C. 1 M boron tribromide solution in dichloromethane (4.5 ml) was added and the mixture stirred at 0 °C for 24 hours. The mixture was poured in ice water and the dichloromethane layer separated. The water phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic phases were dried with Na₂SO₄ and evaporated to dryness. The product was purified by reverse phase column chromatography using methanol (1%) in dichloromethane as an eluent.

- 25 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.37 (s, 1H), 7.53 (s, 1H).

EXAMPLE 19: 5,6-Dihydroxy-2-methyl-7-nitro-benzo[d]isothiazol-3-one

2-Mercapto-4,5-dimethoxybenzoic acid

- 30 To a solution of 2-amino-4,5-dimethoxybenzoic acid (10.2 g) in HCl (9 ml cons. HCl and 30 ml water) was added a solution of NaNO₂ (3.6 g in 20 ml of water) at 5 °C and stirred for 2 hours. The diazonium solution was filtered and the filtrate was added to a cold solution of Na₂S₂ prepared from sodium sulphide nonahydrate (11.6 g in 20 ml of water) and sulphur

(1.5 g) in NaOH solution (1.8 g in 20 ml of water). The mixture was stirred at room temperature overnight, filtered and acidified with concentrated HCl. The precipitate was filtered. The product was a mixture of 2-mercapto-4,5-dimethoxybenzoic acid and dimerized product 4,4',5,5'-tetramethoxy-2,2'-dithiobis(benzoic acid) and was used for next step without purification.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = monomer 3.65 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), dimerized product 3.59 (s, 6H), 3.78 (s, 6H), 7.24 (s, 2H), 7.48 (s, 2H).

2-Chlorosulfenyl-4,5-dimethoxybenzoyl chloride

2-Mercapto-4,5-dimethoxybenzoic acid (12.8 g), toluene (50 ml) and thionyl chloride (100 ml) were heated at 80 °C for 3 hours. The solvent and excess SOCl₂ were evaporated. Toluene was added to the residue and the mixture was evaporated again to dryness. The residue was suspended in toluene (50 ml), sulfuryl chloride (14.3 ml) was added, and the mixture heated at 65 °C for 2 hours. The mixture was evaporated to dryness and the residue used for next step without purification.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.84 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.79 (s, 1H).

5,6-Dimethoxy-2-methylbenzo[d]isothiazol-3-one

2-Chlorosulfenyl-4,5-dimethoxybenzoyl chloride (5.0 g) was dissolved in pyridine (30 ml) and methylamine hydrochloride (6.0 g) was added. The mixture was stirred at room temperature for 2 days. Ethyl acetate was added and the mixture was washed with 1 N HCl and water. Ethyl acetate was dried with Na₂SO₄ and evaporated to dryness. The crude product was purified by flash chromatography eluting with heptane-ethyl acetate (1:9).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.30 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3 H), 7.26 (s, 1H), 7.53 (s, 1H).

5,6-Dihydroxy-2-methylbenzo[d]isothiazol-3-one

To a suspension of 5,6-dimethoxy-2-methylbenzo[d]isothiazol-3-one (0.35 g) in dichloromethane (30 ml) boron tribromide (3.1 ml, 1 M solution in dichloromethane) was added at -40 °C. The mixture was allowed to warm to -10 °C. Next day methanol (30 ml) was added and the mixture was evaporated to dryness. To the residue sodium sulfite solution (9 ml, 5% in water) and brine (9 ml) were added. After stirring at 0 °C the precipitate was filtered.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.24 (s, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.20 (s, 3H), 9.53 (br, 1H), 10.0 (br, 1H).

Acetic acid 6-acetoxy-2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-benzo[d]isothiazol-5-yl ester

- 5 5,6-Dihydroxy-2-methylbenzo[d]isothiazol-3-one (0.23 g) was suspended in N,N-dimethylformamide and triethylamine (0.47 g) and acetic acid anhydride (0.24 g) were added at 0 °C. After stirring at room temperature for one hour the mixture was poured to ice water and the precipitate was filtered.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.31 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 7.76 (s, 1H),
10 7.94 (s, 1H).

Acetic acid 6-hydroxy-2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-benzo[d]isothiazol-5-yl ester

- To a solution of acetic acid 6-acetoxy-2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-benzo[d]isothiazol-5-yl ester (0.21 g) in dimethylformamide morpholine (0.070 g) was added at 0 °C. The mixture
15 was stirred at 0 °C for one hour and then poured to ice water. The precipitated product was filtered.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.27 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 10.72 (s, 1H).

- 20 **Acetic acid 6-hydroxy-2-methyl-7-nitro-3-oxo-2,3-dihydro-benzo[d]isothiazol-5-yl ester**

To a solution of acetic acid 6-hydroxy-2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-benzo[d]isothiazol-5-yl ester (0.055 g) in acetic acid at 10 °C nitric acid (100% 0.015 g) was added and stirring was continued at room temperature for 15 minutes. The mixture was poured into ice water and extracted with ethyl acetate. Ethyl acetate was dried and evaporated to dryness.

- 25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.29 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 7.73 (s, 1H).

5,6-Dihydroxy-2-methyl-7-nitro-benzo[d]isothiazol-3-one

- Acetic acid 6-hydroxy-2-methyl-7-nitro-3-oxo-2,3-dihydro-benzo[d]isothiazol-5-yl ester (0.046 g) in methanol-HCl (14:1, 7 ml) was heated at 60 °C for 3 hours. The mixture was
30 evaporated to dryness. The crude product was purified by flash chromatography using ethyl acetate as an eluent and followed by crystallization from isopropanol-methanol.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.30 (s, 3H), 7.49 (s, 1H).

EXAMPLE 20: (5,6-Dihydroxy-3-methyl-7-nitro-benzo[*b*]thiophen-2-yl)morpholin-4-yl-methanone

(5,6-Dimethoxy-3-methylbenzo[*b*]thiophen-2-yl)morpholin-4-yl-methanone

- 5 (3-Chloro-5,6-dimethoxybenzo[*b*]thiophen-2-yl)morpholin-4-yl-methanone (3.0 g) from Example 8, trimethylaluminum (3.2 g) and [1,3-bis(diphenylphosphino)propane]dichloronickel (II) (1.2 g) in 1,2-dimethoxyethane (100 ml) were refluxed under argon for 10 hours. To the cold mixture ethanol (50 ml), water and HCl were added respectively and the mixture was extracted with ethyl acetate. Ethyl acetate was
- 10 dried and evaporated to dryness. The crude product was purified by flash chromatography eluting with heptane-ethyl acetate (5:5).
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.34 (s, 3H), 3.52 (br, 4H), 3.61 (br, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.54 (s, 1H).

- 15 **(5,6-Dihydroxy-3-methylbenzo[*b*]thiophen-2-yl)morpholin-4-yl-methanone**
To a solution of (5,6-dimethoxy-3-methylbenzo[*b*]thiophen-2-yl)morpholin-4-yl-methanone (0.80 g) in dichloromethane (8 ml) boron tribromide (5.2 ml, 2 M solution in dichloromethane) was added at 0 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature. After 2 hours at room temperature methanol (16 ml) was added and solvents
- 20 were evaporated. To the residue sodium sulfite solution (16 ml, 5% in water) was added and after stirring for 0.5 hour the precipitate was filtered.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.24 (s, 3H), 3.51 (br, 4H), 3.59 (br, 4H), 7.07 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.42 (s, 1H).

- 25 **(5,6-Dihydroxy-3-methyl-7-nitro-benzo[*b*]thiophen-2-yl)morpholin-4-yl-methanone**
(5,6-Dihydroxy-3-methylbenzo[*b*]thiophen-2-yl)morpholin-4-yl-methanone (0.10 g) was dissolved to ethyl acetate (60 ml). Nitric acid (2 eq, 2 M solution in dichloromethane) was added in small portions at 55 °C. 15 minutes after last addition the mixture was cooled, washed with water, dried with Na₂SO₄ and concentrated to small volume. The precipitated
- 30 product was filtered.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.31 (s, 3H), 3.53 (br, 4H), 3.61 (br, 4H), 7.54 (s, 1H), 10.5 (br, 2H).

46

EXAMPLE 21: 5,6-Dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester**5,6-Dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester**

5,6-Dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid (50 mg, 0.20 mmol) from

- 5 Example 17 and thionyl chloride (130 μ l) in ethanol (2 ml) were refluxed for 1.5 hours, evaporated to dryness and recrystallized from ethanol.

Yield: 46 mg

^1H NMR (DMSO- d_6): δ = 8.13 (1H, s), 7.72 (1H, s), 4.34 (2H, q), 1.34 (3H, t).

10 **EXAMPLE 22: 5,6-Dihydroxy-4-nitro-isobenzofuran-1,3-dione**

5,6-Dimethoxy-3H-isobenzofuran-1-one

A mixture of 3,4-dimethoxy-benzoic acid (10 g) in 37% HCl (150 ml) and formaldehyde (25 ml, 37 wt. % solution in water) was heated to 90 °C for 4 ¾ hours, and then insoluble

- 15 material was removed by filtration. The filtrate was quenched with water (200 ml) and extracted three times with ethyl acetate (200 ml). The combined organic layers were washed with aqueous NaOH (40 ml, 2.5 M) and water (100 ml). The organic solvent was dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and evaporated to dryness

Yield: 8.9 g

- 20 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ = 7.27 (1H, s), 7.24 (1H, s), 5.28 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.84 (3H, s).

4,5-Dimethoxy-phthalic acid

To a mixture of 5,6-dimethoxy-3H-isobenzofuran-1-one (4.5 g) and 7% aqueous NaOH (47 ml) was added KMnO_4 (4.0 g) diluted in water (125 ml). The mixture was stirred at room

- 25 temperature for 4 days. Insoluble material was removed by filtration. The filtrate was cooled with ice-water bath and acidified with concentrated HCl. The acidic solution was extracted three times with ethyl acetate (300 ml). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 and evaporated.

Yield: 4.8 g

- 30 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ = 7.19 (2H, s), 3.83 (6H, s).

5,6-Dimethoxy-4-nitro-isobenzofuran-1,3-dione

4,5-Dimethoxy-phthalic acid (1.0 g) was cooled in ice-water bath. A cooled mixture of sulfuric acid (3.0 ml) and fuming nitric acid (3.0 ml) was added dropwise. The mixture was stirred for 10 minutes and left standing for 10 minutes. A mixture of brine and ice was added (1:1). The solid was filtered off, washed with water and recrystallized from ethanol.

5 Yield: 0.46 g

^1H NMR (DMSO- d_6): δ = 8.19 (1H, s), 4.11 (3H, s), 4.05 (3H, s).

5-Hydroxy-6-methoxy-4-nitro-isobenzofuran-1,3-dione

5,6-Dimethoxy-4-nitro-isobenzofuran-1,3-dione (346 mg), 48% hydrogen bromide (1.5 ml), Acetic acid (15 ml) and benzyl triethylammonium bromide (37 mg) were heated at 140 °C for 3 hours. The acetic acid and water was removed in vacuo. The remainder was filtered through silica gel using a mixture of toluene, ethyl acetate and methanol (8:1:1) as eluent. Appropriate fractions were collected and evaporated.

Yield: 275 mg

15 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ = 7.44 (1H, s), 3.85 (3H, s).

5,6-Dihydroxy-4-nitro-isobenzofuran-1,3-dione

5-Hydroxy-6-methoxy-4-nitro-isobenzofuran-1,3-dione (115 mg), aluminum chloride (80 mg) was mixed with ethyl acetate (3 ml). Pyridine (155 μl) in ethyl acetate (2 ml) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at room temperature for 0.5 hours, heated to reflux for 3 hours, and then quenched with water (0.5 ml) and conc. HCl (0.5 ml) at 60 °C. Ethyl acetate and water was removed in vacuo. The remainder was mixed with brine (2 ml) and extracted two times with ethyl acetate (15 ml). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtrated, evaporated and triturated with diethyl ether.

25 Yield: 55 mg

^1H NMR (DMSO- d_6): δ = 7.42 (1H, s).

EXAMPLE 23: 5,6-Dihydroxy-4-nitro-3H-isobenzofuran-1-one

30 5,6-Dihydroxy-3H-isobenzofuran-1-one

5,6-Dimethoxy-3H-isobenzofuran-1-one (2.91 g) was dissolved in dichloromethane (150 ml) followed by cooling to -50 °C. Boron tribromide (34.9 ml, 1.0M solution in dichloromethane) was added dropwise under nitrogen atmosphere. The mixture was slowly

48

allowed to warm overnight to room temperature and continued stirring for 3 hours. The reaction was quenched with methanol followed by evaporation to dryness. The remainder was mixed with 5% aqueous Na₂SO₃ (20 ml) and brine (20 ml) and filtrated.

Yield: 2.31 g

- 5 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 10.22 (1H, bs), 9.70 (1H, bs), 7.09 (1H, s), 6.93 (1H, s), 5.17 (2H, s).

Acetic acid 6-acetoxy-3-oxo-1,3-dihydro-isobenzofuran-5-yl ester (8).

- 10 5,6-Dihydroxy-3H-isobenzofuran-1-one (2.26 g), acetic anhydride (25 ml) and pyridine (2.31 ml) were stirred for 5 hours at room temperature. Acetic anhydride was removed in vacuo and the remainder was mixed with water (20 ml), filtrated and washed with water. Yield: 3.35 g

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 7.81 (1H, s), 7.64 (1H, s), 5.42 (2H, s), 2.34 (3H, s), 2.32 (3H, s).

- 15 **Acetic acid 6-hydroxy-3-oxo-1,3-dihydro-isobenzofuran-5-yl ester**

- Acetic acid 6-acetoxy-3-oxo-1,3-dihydro-isobenzofuran-5-yl ester (5.0 g) was dissolved in N,N-dimethylformamide (100 ml) followed by addition of morpholine (1.78 ml). The solution was stirred at room temperature overnight followed by concentration in reduced pressure. Ethyl acetate (200 ml) was added to the remainder. The organic phase was washed
20 two times with a mixture of aqueous HCl (50 ml, 2M) and brine (50 ml). The organic solvent was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness.

Yield: 3.96 g

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 11.01 (1H, bs), 7.51 (1H, s), 7.12 (1H, s), 5.29 (2H, s), 2.28 (3H, s).

25

Acetic acid 6-hydroxy-7-nitro-3-oxo-1,3-dihydro-isobenzofuran-5-yl ester

- Acetic acid 6-hydroxy-3-oxo-1,3-dihydro-isobenzofuran-5-yl ester (3.8 g) was mixed with acetic acid (150 ml) followed by addition of 65% nitric acid (2.5 ml). After dissolution the mixture was stirred at room temperature for 2 hours followed by removal of the acetic acid
30 and water in vacuo. The remainder was filtered through silica gel using a mixture of toluene, ethyl acetate and methanol (8:1:1) as eluent. Appropriate fractions were collected and evaporated to dryness.

Yield: 4.1 g

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 7.91 (1H, s), 5.59 (2H, s), 2.33 (3H, s).

5,6-Dihydroxy-4-nitro-3H-isobenzofuran-1-one

Acetic acid 6-hydroxy-7-nitro-3-oxo-1,3-dihydro-isobenzofuran-5-yl ester (4.1 g) was
5 suspended in methanol (150 ml) and 37% HCl (20 ml) followed by stirring at room
temperature for 3 days. The precipitate was filtered and washed with methanol.

Yield: 2.25 g

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 7.32 (1H, s), 5.50 (2H, s).

10 **EXAMPLE 24: 5,6-Dihydroxy-4,7-dinitro-3H-isobenzofuran-1-one**

5,6-Dimethoxy-4,7-dinitro-3H-isobenzofuran-1-one

5,6-Dimethoxy-3H-isobenzofuran-1-one (582 mg) was cooled in ice-water bath. A cooled
mixture of sulfuric acid (2 ml) and fuming nitric acid (2 ml) was added dropwise. The
15 mixture was stirred for 15 minutes and left standing for 45 minutes. The reaction was
quenched with ice. The aqueous phase was extracted three times with ethyl acetate (30 ml)
and washed with brine (15 ml). The organic solvent was dried over anhydrous Na₂SO₄,
filtered and evaporated to dryness.

Yield: 586 mg

20 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 5.67 (2H, s), 4.12 (3H, s), 4.00 (3H, s).

5-Hydroxy-6-methoxy-4,7-dinitro-3H-isobenzofuran-1-one

5,6-Dimethoxy-4,7-dinitro-3H-isobenzofuran-1-one (450 mg), acetic acid (15 ml) and 37%
aqueous HCl (3 ml) were refluxed for 7.25 hours. The acetic acid and water were
25 evaporated in vacuo. The residue was purified by column chromatography (toluene-ethyl
acetate-methanol 8:1:1).

Yield: 215 mg

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 5.48 (2H, s), 3.86 (3H, s).

30 **5,6-Dihydroxy-4,7-dinitro-3H-isobenzofuran-1-one**

5-Hydroxy-6-methoxy-4,7-dinitro-3H-isobenzofuran-1-one (210 mg) was dissolved in ethyl
acetate (2.5 ml) followed by addition of aluminum chloride (132 mg) in nitrogen
atmosphere. Pyridine (265 μl, 3.28 mmol) was added dropwise. The resulting mixture was

heated to reflux for 2 hours, and then quenched with water (0.5 ml) and conc. HCl (0.5 ml) at 75°C. Ethyl acetate (15 ml) was added and phases were separated. The aqueous layer was extracted once with ethyl acetate (15 ml). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄. The product was filtrated, evaporated to dryness and recrystallized from
5 heptane-toluene-ethyl acetate.

Yield: 76 mg

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 5.41 (2H, s).

EXAMPLE 25: 7-Nitro-2-phenyl-benzothiazole-5,6-diol

10

Catechol cyclohexylidene ketal

Catechol (55 g), cyclohexanone (65 ml), p-toluenesulfonic acid monohydrate (0.50 ml) and toluene (500 ml) were refluxed at Dean-Stark apparatus for 4.5 hours. The reaction mixture was washed with NaOH-solution and water, dried and evaporated to dryness.

15 Yield: 90 g

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 1.46 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.85 (t, 4H, J 6.2), 6.75-6.85 (m, 4H)

4-Nitrocatechol cyclohexylidene ketal

To a solution of catechol cyclohexylidene ketal (87.3 g) in methylene chloride (900 ml) was
20 added a solution of nitric acid in methylene chloride (2 M, 250 ml) at a rate to keep the temperature at about 25 ° C with the use of a water bath. The product mixture was washed with sodium hydroxide (1 M, 500 ml). The organic phase was separated, dried and evaporated.

Yield: 106 g

25 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 1.49 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 1.95 (t, 4H, J 6.2), 7.08 (d, 1H, J 8.8 Hz), 7.70 (d, 1H, J 2.4 Hz), 7.86 (dd, 1H, J 2.4 and 8.8).

4-Aminocatechol cyclohexylidene ketal

4-Nitrocatechol cyclohexylidene ketal (2 g) was hydrogenated in ethyl acetate (12 ml) with
30 Pd-C (0.2 g) as a catalyst.

Yield: 1.77 g

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 1.45 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.79 (m, 4H), 4.62 (br, 2H), 5.94 (dd, 1H, J 3.1 and 12.2 Hz), 6.14 (d, 1H, J 3.1), 6.48 (d, 1H, J 12.2 Hz).

2-Phenyl-benzothiazole-5,6-diol cyclohexylidene ketal

4-Aminocatechol cyclohexylidene ketal (1.77 g), benzaldehyde (0.82 ml) and sulfur (0.55 g) were refluxed in dimethyl acetamide (8.6 ml) for two hours. The reaction mixture was poured into water (100 ml) and extracted with ether (100 ml), dried, evaporated and recrystallized from acetonitrile.

Yield: 0.93 g

^1H NMR (DMSO- d_6): δ = 1.49 (m, 2H), 1.69 (m, 4H), 1.94 (m, 4H), 7.50-7.57 (m, 5H), 7.99-8.01 (m, 2H).

7-Nitro-2-phenyl-benzothiazole-5,6-diol cyclohexylidene ketal

To a solution of the 2-phenyl-benzothiazole-5,6-diol cyclohexylidene ketal (0.93 g) in acetic acid (25 ml) was added concentrated nitric acid (1.5 ml). The reaction mixture was filtered. Water was added to the filtrate and the precipitate was filtered. The latter product was recrystallized from acetonitrile.

Yield: 0.40 g

^1H NMR (DMSO- d_6): δ = 1.57 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 2.10 (m, 4H), 7.58-7.60 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 8.09-8.11 (m, 2H).

7-Nitro-2-phenyl-benzothiazole-5,6-diol

7-Nitro-2-phenyl-benzothiazole-5,6-diol cyclohexylidene ketal (0.35 g), acetic acid (8.8 ml) and concentrated hydrochloric acid (3.5 ml) were refluxed for two hours. The product was filtered and washed with acetic acid.

Yield: 0.27 g

Melting point: 221-224°C

^1H NMR (DMSO- d_6): δ = 7.55-7.58 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 8.07-8.09 (m, 2H), 10.6 (br, 2H).

EXAMPLE 26: 6,7-Dihydroxy-5-nitro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid methyl ester**4-Hydroxy-3-methoxy-5-nitrobenzaldehyde**

To a solution of concentrated nitric acid (900 ml) and water (900 ml) was added 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde (300 g) at a temperature under 10 °C. After stirring 1 hour at 0 °C the precipitate was filtered and washed with water.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 3.90 (s, 3H), 7.64 (d, 1H, J 1.8 Hz), 8.09 (d, 1H, J 1.8 Hz), 9.88 (s, 1H).

2-Bromo-3,4-dihydroxy-5-nitrobenzaldehyde

The product of the previous reaction step, concentrated hydrobromic acid (2 l) and acetic acid (2 l) were refluxed for 2 days. Water (1 l) and saturated Na₂SO₄-solution (1 l) were added and the mixture was extracted with ether. The organic phase was dried with Na₂SO₄ and evaporated to small volume. The precipitated product was filtered.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 7.92 (s, 1H), 10.3 (s, 1H).

2-Bromo-3,4-diethoxy-5-nitrobenzaldehyde

2-Bromo-3,4-dihydroxy-5-nitrobenzaldehyde (5.2 g), ethylbromide (4.5 ml) and N,N-diisopropylethylamine (10.5 ml) in N,N-dimethylformamide (50 ml) were stirred at 70 °C for 2 days. The mixture was poured into water and extracted with ether. The organic phase was washed with NaOH-solution, dried with Na₂SO₄ and evaporated to dryness.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 1.33 (t, 3H, J 8.0 Hz), 1.40 (t, 3H, J 8.0 Hz), 4.15 (q, 2H, 8.0 Hz), 4.30 (q, 2H, J 8.0 Hz), 8.09 (s, 1H), 10.2 (s, 1H).

6,7-Diethoxy-5-nitro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid methyl ester

To a solution of 2-bromo-3,4-diethoxy-5-nitrobenzaldehyde (1.5 g) in N,N-dimethylformamide (5 ml) were added methyl thioglycolate (1.5 g) and triethylamine (2.2 ml) at 0 °C. Stirring was continued at room temperature overnight. 1 M HCl was added and the product was extracted with ether. The organic phase was dried with Na₂SO₄ and evaporated. The crude product was triturated with methanol.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 1.34 (t, 3H, J 7.8 Hz), 1.39 (t, 3H, J 7.8 Hz), 3.92 (s, 3H), 4.22 (q, 2H, J 7.8 Hz), 4.31 (q, 2H, J 7.8 Hz), 8.30 (s, 1H), 8.82 (s, 1H).

6,7-Dihydroxy-5-nitro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid methyl ester

6,7-Diethoxy-5-nitro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid methyl ester (0.77 g), zinc chloride (5.0 g) and conc. HCl (1.3 ml) were mixed and heated at 100 °C for 2 hours. The

reaction mixture was cooled. Water (20 ml) was added and the precipitate was filtered. The crude product was recrystallized twice from methanol.

Melting point: 216-218°C

^1H NMR (DMSO- d_6): δ = 3.84 (s, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 10.2 (br, 2H).

5

EXAMPLE 27: 1-(5,6-Dimethoxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-nonan-1-one

1-(5,6-Dimethoxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-nonan-1-one

5,6-Dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid (0.1g) from Example 17, 1-octanol (2ml) and concentrated sulphuric acid (one drop) were refluxed at 120°C for 3 hours. The product was purified by column chromatography using toluene-ethyl acetate-acetic acid 8:1:1 as the eluent.

Melting point: 115-117°C

Yield: 62.4 mg

^1H NMR (DMSO- d_6): δ = 0.83-0.87 (m, 3H), 1.26-1.39 (m, 10H), 1.68-1.73 (m, 2H), 4.26-4.30 (q, 2H), 7.69 (s, 1H), 8.11 (s, 1H).

15

EXAMPLE 28: (3-Chloro-5,6-dihydroxy-4,7-dinitro-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone

20

(3-Chloro-5,6-dihydroxy-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone

Aluminum chloride (6.62g) was gradually added into cool acetonitrile (14.7ml) at 10°C and then sodium iodide (5.57g) was added. The solution was stirred at room temperature 30 min. (3-Chloro-5, 6-dimethoxy-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone (2.1g) from Example 8 was added. The solution was stirred at 50°C five hours and at room temperature overnight. 2N HCl (8.4ml) was added into the cool reaction solution and then sodium sulfite (1.58g) and water (35ml) were added. The mixture was stirred at 40°C 30 min. The product was filtered, washed with water and dried in vacuum.

25

^1H NMR (DMSO- d_6): δ = 3.52 (m, 4H), 3.63 (m, 4H), 7.11 (1H), 7.32 (1H), 9.63 (1H), 9.70 (1H).

30

(3-Chloro-5,6-dihydroxy-4,7-dinitro-benzo[b]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone

(3-Chloro-5,6-dihydroxy-benzo[b]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone (1.0g) was slurried in methanesulfonic acid (20ml) and then was gradually added potassium nitrate (0.73g). The reaction mixture was stirred at room temperature and after 15 min it was poured into ice water (100ml). The product was filtered, washed with water and methanol and dried in vacuum.

Melting point: 233-235°C

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 3.52 (m, 4H), 3.62 (m, 4H), 9.6-10.4 (br, 2H).

EXAMPLE 29: (3,4-Chloro-5,6-dihydroxy-7-dinitro-benzo[b]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone

(3,4-Chloro-5,6-dihydroxy-7-dinitro-benzo[b]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone

(3-Chloro-5,6-dihydroxy-7-dinitro-benzo[b]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone (0.5g) from Example 8, copper(II) chloride (0.9g) and lithium chloride (0.3g) in acetic acid (5ml) were refluxed for five hours. Water was added to the reaction mixture. The resultant solid was filtered, washed with water and dried in vacuum.

Melting point: 273-279°C

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 3.64 (m, 8H), 8.8-10.8 (br, 2H).

EXAMPLE 30: (3-Chloro-5,6-dihydroxy-4-nitro-benzo[b]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone

(3-Chloro-5,6-dihydroxy-4-nitro-benzo[b]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone

(3-Chloro-5,6-dihydroxy-benzo[b]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone (2.0g) from Example 28 was slurried in methanesulfonic acid (40ml) and then potassium nitrate (0.64g) was gradually added. The reaction mixture was stirred at room temperature and after 15 min it was poured into ice water (100ml). The solid was filtered, washed with water (50ml) and dried in vacuum. The resultant solid was dissolved in DMF (6.2ml) and then ethanol (18.4ml) was added. The product was filtered and washed with methanol (15ml).

Melting point: 216°C

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 3.43 (m, 4H), 3.62 (m, 4H), 7.59 (s, 1H), 10.55 (b, 1H), 11.21 (br, 1H).

5 **EXAMPLE 31: (3-Chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[b]thiophen-2-yl)-(2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)-methanone**

(3-Chloro-5,6-dimethoxy-benzo[b]thiophen-2-yl)-(2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)-methanone

10 3-Chloro-5,6-dimethoxy-benzo[b]thiophene-2-carbonyl chloride (2.0 g) and 2,6-dimethylmorpholine (1.82 g) was suspended in tetrahydrofuran (15 ml) and triethylamine (0.96 ml) was added and stirring continued at room temperature for weekend. Water was added, pH adjusted to 3 by HCl, and the precipitate filtered.

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.10 (s, 6H), 2.6-4.5 (br, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.68 (s, 1H).

(3-Chloro-5,6-dihydroxy-benzo[b]thiophen-2-yl)-(2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)-methanone

20 Sodium iodide (1.62 g) was added to a solution of aluminum chloride (2.16 g) in acetonitrile (5 ml). After 30 minutes stirring (3-chloro-5,6-dimethoxy-benzo[b]thiophen-2-yl)-(2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)-methanone was added and the mixture was heated at 50 °C for 12 hours. To the mixture 2 N HCl (4 ml), Na₂SO₃ (0.68 g) and water were added and the mixture was heated at 60 °C for 30 minutes and then cooled to room temperature. The precipitate was filtered.

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.09 (s, 6H), 2.6-4.4 (br, 6H), 7.11 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.70 (s, 1H).

(3-Chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[b]thiophen-2-yl)-(2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)-methanone

30 (3-Chloro-5,6-dihydroxy-benzo[b]thiophen-2-yl)-(2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)-methanone (0.20 g) was dissolved in ethyl acetate and 1 N HNO₃ solution in dichloromethane (0.64 ml) was added. Stirring was continued for 4 hours. The mixture was concentrated to smaller

volume and the precipitate filtered and washed with water. The crude product was recrystallized from N,N-dimethylformamide/ethanol (25:75).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.09 (s, 6H), 2.6-4.5 (br, 6H), 7.49 (s, 1H).

5 **EXAMPLE 32: (3-Chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-methanone**

(3-Chloro-5,6-dimethoxy-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-methanone

10 3-Chloro-5,6-dimethoxy-benzo[*b*]thiophene-2-carbonyl chloride (2.0 g) and 4-hydroxy-piperidine (1.60 g) was suspended in tetrahydrofuran (15 ml) and triethylamine (0.96 ml) was added and stirring continued at room temperature for two hours. Water was added, pH adjusted to 3 by HCl and the precipitate filtered.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.38-1.42 (m, 2H), 1.72-1.85 (m, 2H), 3.2-3.3 (m, 2H),
15 3.4-4.2 (br, 2H) 3.7-3.8 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.81 (d, 1H, *J* = 4.1), 7.21 (s, 1H), 7.67 (s, 1H).

(3-Chloro-5,6-dihydroxy-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-methanone

20 Sodium iodide (1.62 g) was added to a solution of aluminum chloride (2.52 g) in acetonitrile (7 ml). After 30 minutes stirring (3-chloro-5,6-dimethoxy-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-methanone (0.96 g) was added and the mixture was heated at 50 °C for 12 hours. To the mixture 2 N HCl (4 ml), Na₂SO₃ (0.68 g) and water were added and the mixture was heated at 60 °C for 30 minutes and then cooled to room temperature. The
25 precipitate was filtered.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.35-1.45 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 2H), 3.18-3.30 (m, 2H), 3.4-4.2 (br, 2H), 3.7-3.8 (m, 1H), 4.80 (d, 1H, *J* = 4.1 Hz), 7.10 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.68 (s, 1H).

30 **(3-Chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-methanone**

87

A solution of 1 M HNO₃ in dichloromethane (0.67 ml) was added to a solution of (3-chloro-5,6-dihydroxy-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-methanone (0.17 g) in ethyl acetate (10 ml). Stirring was continued at 60 °C for 3 hours and then at room temperature overnight. The mixture was concentrated to smaller volume and the precipitate
5 filtered and washed with water. The crude product was recrystallized from N,N-dimethylformamide/ethanol (25:75).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.35-1.45 (m, 2H), 1.70-1.85 (br, 2H), 3.1-4.0 (br, 6H), 7.49 (s, 1H).

10 **EXAMPLE 33: (3-Bromomethyl-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone**

(3-Bromomethyl-5,6-dimethoxy-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone

(5,6-Dimethoxy-3-methylbenzo[*b*]thiophen-2-yl)morpholin-4-yl-methanone (2.0 g) from

- 15 Example 20, N-bromosuccinimide (1.18 g) and 2,2'-azobis(2-methylpropionitrile) (40 mg) in carbon tetrachloride (6 ml) was refluxed under argon for 4 hours. The mixture was cooled and filtered and the filtrate evaporated to dryness. The product was a mixture of (4-bromo-5,6-dimethoxy-3-methyl-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone and (3-bromomethyl-5,6-dimethoxy-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone. The
20 compounds were separated by flash chromatography using ethyl acetate/heptane (1:4) as an eluent.

(3-Bromomethyl-5,6-dimethoxy-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.53 (br, 4H), 3.64 (br, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.91 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.61 (s, 1H).

- 25 (4-Bromo-5,6-dimethoxy-3-methyl-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.56 (s, 3H), 3.51 (br, 4H), 3.57 (br, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.73 (s, 1H).

(3-Bromomethyl-5,6-dihydroxy-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone

- 30 A solution of 1 N boron tribromide in dichloromethane (3.4 ml) was added to a solution of (3-bromomethyl-5,6-dimethoxy-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone) (0.46 g) in dichloromethane (10 ml) at -20 °C. Stirring was continued at 0 °C for one hour.

Methanol was added and the mixture was evaporated to dryness. To the residue 5 % Na₂SO₃ solution (5 ml) was added, the mixture acidified and the precipitate filtered.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.52 (br, 4H), 3.61 (br, 4H), 4.78 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.56 (s, 1H).

5

(3-Bromomethyl-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[b]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone

A solution of 1 M HNO₃ in dichloromethane (1.02 ml) was added to a solution of (3-bromomethyl-5,6-dihydroxy-benzo[b]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone (0.35 g) in ethyl acetate (50 ml) and stirring continued at 60 °C for 2 hours. The cooled mixture was washed with water, dried and evaporated to dryness. The product was recrystallized from acetone.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.68 (br, 4H), 3.78 (br, 4H), 4.70 (s, 2H), 5.94 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 11.6 (s, 1H).

15

EXAMPLE 34: 5,6-Dihydroxy-3-methyl-2-(morpholine-4-carbonyl)-benzo[b]thiophene-4-carbonitrile

5,6-Dimethoxy-3-methyl-2-(morpholine-4-carbonyl)-benzo[b]thiophene-4-carbonitrile
(4-Bromo-5,6-dimethoxy-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone (0.42 g) from Example 33 and copper(I) cyanide (2.0 g) in N,N-dimethylformamide (8 ml) were irradiated in a microwave oven at 150 °C for 1.5 hours. To the mixture water was added and the product was extracted into ethyl acetate. Ethyl acetate was dried and evaporated to dryness.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.66 (s, 3H), 3.5-3.8 (br, 8H), 3.96 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 7.46 (s, 1H). NOESY NMR indicated the cyano group at the position 4.

5,6-Dihydroxy-3-methyl-2-(morpholine-4-carbonyl)-benzo[b]thiophene-4-carbonitrile
A solution of 1 N boron tribromide in dichloromethane (3.4 ml) was added to a solution of 5,6-dimethoxy-3-methyl-2-(morpholine-4-carbonyl)-benzo[b]thiophene-4-carbonitrile (0.19 g) in dichloromethane (40 ml) at 0 °C. The mixture was allowed to stay at 6 °C for two days. Methanol was added and the mixture was evaporated to dryness. To the residue 0.1 N HCl

30

89

was added and the product was extracted into ethyl acetate. Ethyl acetate was dried and evaporated to dryness. The compound was recrystallized from isopropanol.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.49 (s, 3H), 3.51 (br, 4H), 3.60 (br, 4H), 7.54 (s, 1H).

5 **EXAMPLE 35: (3-Chloro-5,6-dihydroxy-7-cyano-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone**

(3-Chloro-6-hydroxy-5-methoxy-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone

10 (3-Chloro-5,6-dimethoxy-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone (11.8g) from Example 8 was slurried in dichloromethane (250ml) and aluminum chloride (33g) was gradually added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 hours. Then 6M hydrochloric acid (96ml) was gradually added. The organic layer was dried with sodium sulphate, evaporated and dried in vacuum. The product was a mixture of two compounds and was used for the next step without any purification.

15

(7-Bromo-3-chloro-6-hydroxy-5-methoxy-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone

(3-Chloro-6-hydroxy-5-methoxy-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone (6.9g) was slurried in acetic acid. A solution of bromine (3.51g) in acetic acid (31ml) was gradually added. The reaction mixture was stirred at room temperature and after 15 minutes 20 water (125 ml) was added. The reaction mixture was stirred at cool for 1.5 hours. The solid was filtered and dried in vacuum. The product was a mixture of two compounds and was used for the next step without any purification.

25 **(7-Bromo-3-chloro-5,6-dimethoxy-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone**

(7-Bromo-3-chloro-6-hydroxy-5-methoxy-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone (7.0g) was dissolved in 1-methyl-2-pyrrolidinone (35ml) and di-isopropylethylamine was gradually added. The reaction solution was warmed at 80°C for 3 hours. Then water (350 ml) was added. The reaction solution was stirred at room 30 temperature for 30 minutes. The product was extracted into ethyl acetate. The organic phase was washed with 1M hydrochloric acid and a solution of sodium sulphate, evaporated and

dried in vacuum. The product was purified by flash chromatography using heptane-ethyl acetate as an eluent.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 3.46 (br, 4H), 3.64 (br, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.39 (s, 1H).

5

(3-Chloro-7-cyano-5,6-dimethoxy-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone

(7-Bromo-3-chloro-5,6-dimethoxy-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone

(0.7g) and copper(I) cyanide (2.3g) in N,N-dimethylformamide were irradiated in a

microwave oven at 180°C for 1.5 hours. To the mixture water (40ml) and ethyl acetate

10 (40ml) were added. The solid was filtered and the organic phase was evaporated and dried in vacuum. The product was purified by flash chromatography using heptane-ethyl acetate as an eluent.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 3.65 (br, 8H), 4.00 (m, 3H), 4.05 (m, 3H), 7.39 (s, 1H).

15 **(3-Chloro-7-cyano-5,6-dihydroxy -benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone**

(3-Chloro-7-cyano-5,6-dimethoxy-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone

(0.05g) was suspended in dichloromethane under nitrogen, cooled to -20°C and treated

dropwise with a solution of 1M boron tribromide in dichloromethane. The suspension was

stirred at -20°C for 30 minutes and in cool overnight. The mixture was poured into ice-cold

20 water and stirred at room temperature for 30 minutes. The product was filtered and purified by a preparative plate (reverse phase) using a mixture of toluene, ethyl acetate and acetic acid (8:1:1) as an eluent.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 3.52 (m, 4H), 3.63 (br, 4H), 7.02 (s, 1H).

25 As already mentioned hereinbefore, the compounds of formula I show interesting pharmacological properties, namely they exhibit an enhanced catechol-O-methyltransferase (COMT) enzyme inhibiting activity and have an improved bioavailability and/or a prolonged duration of action due to slow elimination via glucuronidation. Furthermore, they do not uncouple oxidative phosphorylation. Said properties are demonstrated with the

30 pharmacological tests presented below.

EXPERIMENT 1: Determination of COMT inhibiting activity *in vitro*

61

The K_i values were determined by measuring the COMT activity with various drug concentrations using recombinant human soluble form of COMT (hS-COMT). hS-COMT was preincubated with 25 μ M S-adenosyl-L-methionine (SAM) and COMT inhibitor in 100 μ M Na_2HPO_4 buffer (pH 7.4) containing 5 μ M MgCl_2 for 5 min at 37°C. The reaction was started by adding the substrate esculetin (10 μ M). The production of O-methylated esculetin was measured as time-resolved fluorescence (excitation at 355 nm, emission at 460 nm) using a FlexStation fluorometer (Molecular Probes, USA). The assay was performed on 96-well plates. The tight binding inhibition constant, K_i , was resolved from the reaction kinetics observed at varying inhibitor concentrations using PlateKi software (BioKin, USA).

The results are shown in Table 1. The results show that the compounds of formula I are capable of inhibiting COMT activity *in vitro* with an efficacy better than or equal to entacapone.

Compound	K_i/nM
Compound of example 4	0.5
Compound of example 5	1.5
Compound of example 7	1.5
Compound of example 8	0.6
Compound of example 12	0.6
Compound of example 13	0.2
Compound of example 16	0.9
Compound of example 23	2.0
Entacapone	1.9

Table 1. COMT inhibiting activity *in vitro*.

EXPERIMENT 2: Determination of metabolic stability *in vitro*

The metabolic stability was studied by incubating the compounds together with human liver microsomes (Human Biologics Inc.) using uridine-5'-diphosphoglucuronic acid (UDPGA, Sigma) as a cofactor. The incubation was carried out in 100 mM phosphate buffer (pH 7.4) containing 5 mM MgCl_2 . The final test substance concentration was 100 μ M and the microsomal protein amount was 0.4 mg/ml. After 5 min preincubation the reaction was started with pre-warmed UDPGA, final concentration 5 mM. The mixture was incubated in Eppendorf tubes for 60 min at 37°C, and the reaction was terminated either by adding methanol or perchloric acid / methanol (1:9) mixture. After protein precipitation the

glucuronide formed was separated by high-performance liquid chromatography (HPLC). The area of the glucuronide in the HPLC chromatogram was compared to that formed from entacapone in the same experimental conditions to obtain a relative glucuronidation value for each compound.

5

The results are shown in Table 2. The results show that the compounds of formula I possess increased metabolic stability compared to entacapone in respect of glucuronidation.

Glucuronidation has been shown to be the major elimination route of entacapone and thus the compounds of formula I have an improved bioavailability and/or a prolonged duration of

10

action.

Compound	Relative glucuronidation
Compound of example 4	<0.01
Compound of example 12	0.03
Compound of example 16	<0.01
Compound of example 23	0.26
Entacapone	1.00

Table 2. Metabolic stability *in vitro* (relative glucuronidation; entacapone = 1.00).

EXPERIMENT 3: Determination of uncoupling of oxidative phosphorylation *in vitro*

15

Uncoupling of oxidative phosphorylation was studied in isolated rat liver mitochondria measuring the oxygen consumption by a fluorescent technique.

The mitochondrial preparations were made as described in Nissinen et al. *European Journal of Pharmacology*, 340 (1997) 287. Shortly, a rat was decapitated, liver was excised, washed in ice cold 0.9 % NaCl and cut into pieces. The tissue was placed into 40 ml of homogenization buffer containing 2 mM Tris-HCl, 0.25 M sucrose, 0,1 mM EDTA pH 6.8 (1:4 w/vol) and homogenized with 5-20 strokes (800 rpm) in a medium-fitting Teflon-in-glass Braun homogenizator. The homogenate was centrifuged at 1000 g for 10 min at 4 °C.

The supernatant was collected and centrifuged at 8200 g for 10 min at 4 °C. The supernatant was discarded and the pellet was washed twice with 10 ml of homogenization buffer. The suspension was centrifuged at 8200 g for 10 min at 4 °C. The supernatant was discarded and the pellet was suspended into 2 ml of homogenization buffer and kept in ice until use (up to 2-6 hours). The protein concentration was measured.

BDTM oxygen Biosensor 96 microwell plates were used for measuring oxygen consumption of mitochondria. The microwell plate has an oxygen sensitive fluorescent compound (Tris 1,7-diphenyl-1,10-phenanthroline ruthenium(II) chloride) embedded in the gas permeable
5 bottom of the well. Oxygen inhibits dye's fluorescence so the oxygen consumption of mitochondria is detected as an increase in fluorescence.

The test compounds were added into the assay plate at various final concentrations (1, 2.5, 5, 10, 25, 50 μ M). A known uncoupler of mitochondrial oxidative phosphorylation,
10 dinitrophenol (DNP; 10 μ M), was used as a reference compound (cf. Hemker *Biochimica et Biophysica Acta*, 81 (1964) 1, Nissinen et al. *European Journal of Pharmacology*, 340 (1997) 287). The control contained only 2% DMSO. A stock solution of mitochondria (0.72 ml = 4 mg/protein/ml) was added into 2.28 ml of respiratory buffer (37 °C) containing 250 mM saccharose, 5 mM Na₂HPO₄, 2 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 5 mM sodium succinate and
15 10 mM MOPS pH 7.0. The measurement was started with the addition of the mitochondrial suspension (50 μ l/well) to the wells. The plate was stirred for 20 s and the fluorescence in the wells was measured for 10 min using 9 s interval, excitation at 485 nm, emission at 630 nm and emission cut off at 610 nm. The photomultiplier tube sensitivity option was set to "low".

20 The slope factor of each oxygen consumption measurement was determined. The means of two replicates were divided by the means of six control values, and the threshold values of uncoupling were determined for the compounds. The DNP/Control ratios describe the activity of mitochondria.

25 If a sample/Control slope ratio exceeded 2, it was interpreted as uncoupling of oxidative phosphorylation. As a control for assay quality, DNP/Control ratios were calculated, which gives the activity of mitochondria. Only assays where DNP/Control ratio was larger than 4 were considered acceptable and used in tests.

30 The results are shown in Table 3. The results show that the compounds of formula I do not uncouple oxidative phosphorylation. The compounds of formula I thus possess a desirable safety profile.

Compound	Uncoupling/ μ M
Compound of example 4	>50
Compound of example 12	>50
Compound of example 13	>50
Compound of example 23	>50
DNP	10
Tolcapone	2.6

Table 3. Uncoupling of oxidative phosphorylation *in vitro*.

The compounds of formula I exhibit COMT inhibiting activity. The present invention thus provides compounds, or salts or esters thereof, for use as a medicament. Furthermore, a method for the treatment of diseases or conditions wherein COMT inhibiting agents are indicated to be useful is provided. For example, a method for the treatment of Parkinson's disease, such as potentiation of levodopa therapy or therapy with another dopamine precursor, is provided. In said method a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I is administered to a subject in need of such treatment. The use of the compounds of formula I for the manufacture of a medicament for the treatment of diseases or conditions wherein COMT inhibiting agents are indicated to be useful, e.g. Parkinson's disease, is also provided.

The compounds of formula I can be administered, for example, enterally, topically or parenterally by means of any pharmaceutical formulation useful for said administration and containing at least one active compound of formula I in pharmaceutically acceptable and effective amounts together with pharmaceutically acceptable diluents, carriers and/or excipients known in the art.

The therapeutic dose to be given to a patient in need of the treatment will vary depending on the compound being administered, the age and the sex of the subject being treated, the particular condition being treated, as well as the route and method of administration, and is easily determined by a person skilled in the art. Accordingly, the typical dosage for oral administration is from 5 μ g/kg to 100 mg/kg per day and for parenteral administration from 0.5 μ g/kg to 10 mg/kg for an adult mammal.

The compounds according to this invention are given to a patient as such or in combination with one or more other active ingredients and/or suitable pharmaceutical excipients. The

latter group comprises conventionally used excipients and formulation aids, such as fillers, binders, disintegrating agents, lubricants, solvents, gel forming agents, emulsifiers, stabilizers, colorants and/or preservatives.

- 5 The compounds of formula I are formulated into dosage forms using commonly known pharmaceutical manufacturing methods. The dosage forms can be e.g. tablets, capsules, granules, suppositories, emulsions, suspensions or solutions. Depending on the route of administration and the galenic form, the amount of the active ingredient in a formulation can typically vary between 0.01% and 100% (w/w).

10

For the treatment of Parkinson's disease the compounds of formula I can be given together with levodopa or another dopamine precursor, each in its own composition or combined in a single composition. Also a dopa decarboxylase (DDC) inhibitor, such as benserazide or carbidopa, and/or a monoamine oxidase type B (MAO-B) inhibitor, such as lazabemide,

15 rasagiline, safinamide or selegiline, can be present. The amount of levodopa can be from 50 mg to 400 mg, e.g. from 50 mg to 300 mg, such as from 50 mg to 200 mg. The amount of carbidopa can be from 5 mg to 200 mg, e.g. from 5 mg to 100 mg, such as from 5 mg to 50 mg.

- 20 The DDC inhibitor and the dopamine precursor, such as levodopa, are typically administered in a ratio of from 1:1 to 1:40, e.g. from 1:4 to 1:10.

The daily dose of lazabemide is typically from 100 mg to 800 mg, e.g. from 100 mg to 200 mg, divided into 1 to 10 individual doses, e.g. 1 to 2 individual doses. The daily dose of

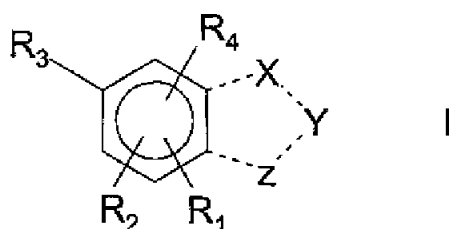
25 rasagiline is typically from 0.1 mg to 5 mg, e.g. from 0.5 mg to 2 mg, divided into 1 to 10 individual doses, e.g. 1 to 2 individual doses. The daily dose of safinamide is typically from 10 mg to 600 mg, e.g. from 50 mg to 150 mg, divided into 1 to 10 individual doses, e.g. 1 to 2 individual doses. The daily dose of selegiline is typically from 1 mg to 20 mg, e.g. from 2 mg to 10 mg, divided into 1 to 10 individual doses, e.g. 1 to 2 individual doses.

30

A person skilled in the art will appreciate that the embodiments described in this application can be modified without departing from the inventive concept. A person skilled in the art also understands that the invention is not limited to the particular embodiments disclosed

CLAIMS

1. A compound of formula I,



wherein

- 5 R_2 is in a position *ortho* to R_3 and R_1 is in a position *ortho* to R_2
 or R_1 is in a position *ortho* to R_3 and R_4 is in a position *ortho* to R_1 ;
 R_1 is cyano or nitro;
 R_2 is hydroxy;
 R_3 is hydroxy;
 10 R_4 is H, (C₁-C₆)alkyl, halo(C₁-C₆)alkyl, cyano, formyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-,
 halogen or nitro;
 the dotted line represents a single or a double bond;
 two of X, Y or Z are independently CR₅(R₆)_m, N(R₇)_n, O or S and one of X, Y or
 Z is N(R₇)_n, O or S;
 15 m is, independently at each occurrence, 0 or 1;
 n is, independently at each occurrence, 0, 1 or 2;
 R_5 is, independently at each occurrence, H, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl,
 halogen, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, halo(C₁-C₆)alkyl, hydroxy(C₁-C₆)alkyl,
 (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, (C₁-C₆)alkoxy-(C=O)-, cyano, formyl,
 20 (C₁-C₆)alkyl-(C=S)-, (R₈)₂N-(C=S)-, R₈-(C=NR₈)-, carboxy, (C₃-C₇)cycloalkyl,
 heterocyclyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl-(C=O)-, aryl(C₁-C₆)alkyl, (R₈)₂N-,
 (R₈)₂N-(C₁-C₆)alkyl, (R₈)₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-S-, R₉-(S=O)-, R₉-(O=S=O)-,
 (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-
 (C=O)-O-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-(C₁-C₆)alkyl,
 25 hydroxy(C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-S-(C₁-C₆)alkyl,
 (C₁-C₆)alkyl-S-(C=O)-, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl, aryloxy,
 aryloxy(C₁-C₆)alkyl, aryl(C₁-C₆)alkoxy, aryl(C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl or
 heterocyclyl-(C=S)-, wherein said (C₃-C₇)cycloalkyl, heterocyclyl, aryl or

heteroaryl as such or as part of another group is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituent(s) each independently being (C₁-C₆)alkyl, halogen, hydroxy, carboxy, (C₁-C₆)alkoxy or (R₈)₂N-;

R₆ is, independently at each occurrence, H, (C₁-C₆)alkyl, halogen, hydroxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyl or (C₁-C₆)alkoxy;

or R₅ and R₆ both attached to the same carbon ring atom form, together with the carbon ring atom to which they are attached, a -(C=O)- group;

or R₅ and R₆ both attached to the same carbon ring atom form, together with the carbon ring atom to which they are attached, C=C(R₈)₂;

or R₅ and R₆ both attached to the same carbon ring atom form, together with the carbon ring atom to which they are attached, a 5, 6 or 7 membered saturated or unsaturated carbocyclic ring, wherein said ring is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituent(s) each independently being (C₁-C₆)alkyl, halogen, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy or carboxy;

R₇ is, independently at each occurrence, H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkoxy, aryl or O-, wherein said (C₃-C₇)cycloalkyl or aryl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituent(s) each independently being (C₁-C₆)alkyl, halogen, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy or carboxy;

or R₅ and R₅, R₅ and R₇, or R₇ and R₇ attached to adjacent ring atoms form, together with the ring atoms to which they are attached, a condensed 5, 6 or 7 membered saturated or unsaturated carbocyclic ring or a condensed 5, 6 or 7 membered saturated or unsaturated heterocyclic ring containing 1 or 2 heteroatom(s) selected from N, O and S, wherein said carbo- or heterocyclic ring is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituent(s) each independently being (C₁-C₆)alkyl, halogen, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, carboxy or oxo;

R₈ is, independently at each occurrence, H, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, aryl or aryl(C₁-C₆)alkyl, wherein said aryl as such or as part of another group is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituent(s) each independently being (C₁-C₆)alkyl, halogen, hydroxy, carboxy or (C₁-C₆)alkoxy;

R₉ is, independently at each occurrence, (C₁-C₆)alkyl, (R₈)₂N-, hydroxy or (C₁-C₆)alkoxy;

or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof;

with the proviso that the compound is not 2-benzyl-7-bromo-6-nitro-benzofuran-4,5-diol.

2. A compound as claimed in claim 1, wherein R_2 is in a position *ortho* to R_3 and R_1 is in a position *ortho* to R_2 .
- 5 3. A compound as claimed in claim 1, wherein R_1 is in a position *ortho* to R_3 and R_4 is in a position *ortho* to R_1 .
4. A compound as claimed in any one of claims 1 to 3, wherein R_4 is H, halogen or nitro.
5. A compound as claimed in claim 4, wherein R_4 is H.
- 10 6. A compound as claimed in any one of claims 1 to 5, wherein R_1 is cyano.
7. A compound as claimed in any one of claims 1 to 5, wherein R_1 is nitro.
8. A compound as claimed in any one of claims 1 to 7, wherein one of the dotted lines represents a double bond.
9. A compound as claimed in any one of claims 1 to 8, wherein two of X, Y or Z are $CR_5(R_6)_m$ and one of X, Y or Z is $N(R_7)_n$.
- 15 10. A compound as claimed in any one of claims 1 to 8, wherein one of X, Y or Z is $CR_5(R_6)_m$, one of X, Y or Z is $N(R_7)_n$, and one of X, Y or Z is S.
11. A compound as claimed in any one of claims 1 to 8, wherein two of X, Y or Z are $CR_5(R_6)_m$ and one of X, Y or Z is O.
- 20 12. A compound as claimed in any one of claims 1 to 8, wherein two of X, Y or Z are $CR_5(R_6)_m$ and one of X, Y or Z is S.
- 25 13. A compound as claimed in any one of claims 1 to 10, wherein R_7 is, independently at each occurrence, H, (C_1-C_6) alkyl or aryl, wherein said aryl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituent(s) each independently being halogen.

14. A compound as claimed in any one of claims 1 to 13, wherein

R_5 is, independently at each occurrence, H, (C₁-C₆)alkyl, halogen, halo(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy-(C=O)-, carboxy, aryl, heteroaryl, heterocyclyl-(C=O)- or (R₈)₂N-(C=O)-, wherein said heterocyclyl, aryl or heteroaryl as such or as part of another group is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3

substituent(s) each independently being (C₁-C₆)alkyl or hydroxy;

R_6 is, independently at each occurrence, H; or R_5 and R_6 both attached to the same carbon ring atom form, together with the carbon ring atom to which they are attached, a -(C=O)- group;

R_8 is, independently at each occurrence, (C₁-C₆)alkyl or aryl, wherein said aryl is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituent(s) each independently being carboxy or (C₁-C₆)alkoxy.

15. A compound as claimed in claim 14, wherein

m is, independently at each occurrence, 0;

R_5 is, independently at each occurrence, H, halogen, (C₁-C₈)alkoxy-(C=O)-, carboxy, heterocyclyl-(C=O)- or (R₈)₂N-(C=O)-, wherein said heterocyclyl as part of another group is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituent(s) each independently being (C₁-C₆)alkyl or hydroxy;

R_8 is, independently at each occurrence, (C₁-C₆)alkyl or aryl, wherein said aryl is unsubstituted or substituted with 1 substituent being carboxy or (C₁-C₆)alkoxy.

16. A compound as claimed in claim 1, wherein the compound is 2-(4-chloro-

phenyl)-5,6-dihydroxy-4-nitro-2,3-dihydro-isoindol-1-one, 5,6-dihydroxy-7-nitro-3H-isobenzofuran-1-one, 7-nitro-2-pyridin-4-yl-benzothiazole-5,6-diol, methane sulfonate, 3-chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[b]thiophene-2-

carboxylic acid, 3-chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester, 3-chloro-5,6-dihydroxy-4-nitro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid, 3-chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[b]thiophene, (3-chloro-5,6-

dihydroxy-7-nitro-benzo[b]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone, 3-chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid diethylamide, (3-chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[b]thiophen-2-yl)-piperidin-1-yl-methanone, 3-chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid

14. A compound as claimed in any one of claims 1 to 13, wherein
R₅ is, independently at each occurrence, H, (C₁-C₆)alkyl, halogen,
halo(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy-(C=O)-, carboxy, aryl, heteroaryl, heterocyclyl-
(C=O)- or (R₈)₂N-(C=O)-, wherein said heterocyclyl, aryl or heteroaryl as such or
5 as part of another group is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3
substituent(s) each independently being (C₁-C₆)alkyl or hydroxy;
R₆ is, independently at each occurrence, H;
or R₅ and R₆ both attached to the same carbon ring atom form, together with the
carbon ring atom to which they are attached, a -(C=O)- group;
10 R₈ is, independently at each occurrence, (C₁-C₆)alkyl or aryl, wherein said aryl is
unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituent(s) each independently being
carboxy or (C₁-C₆)alkoxy.
15. A compound as claimed in claim 14, wherein
m is, independently at each occurrence, 0;
15 R₅ is, independently at each occurrence, H, halogen, (C₁-C₈)alkoxy-(C=O)-,
carboxy, heterocyclyl-(C=O)- or (R₈)₂N-(C=O)-, wherein said heterocyclyl as
part of another group is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituent(s)
each independently being (C₁-C₆)alkyl or hydroxy;
R₈ is, independently at each occurrence, (C₁-C₆)alkyl or aryl, wherein said aryl is
20 unsubstituted or substituted with 1 substituent being carboxy or (C₁-C₆)alkoxy.
16. A compound as claimed in claim 1, wherein the compound is 2-(4-chloro-
phenyl)-5,6-dihydroxy-4-nitro-2,3-dihydro-isoindol-1-one, 5,6-dihydroxy-7-
nitro-3H-isobenzofuran-1-one, 7-nitro-2-pyridin-4-yl-benzothiazole-5,6-diol,
methane sulfonate, 3-chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[b]thiophene-2-
25 carboxylic acid, 3-chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic
acid ethyl ester, 3-chloro-5,6-dihydroxy-4-nitro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic
acid, 3-chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[b]thiophene, (3-chloro-5,6-
dihydroxy-7-nitro-benzo[b]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone, 3-chloro-
5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid diethylamide, (3-
30 chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[b]thiophen-2-yl)-piperidin-1-yl-methanone,
3-chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid

phenylamide, 3-[(3-chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophene-2-carbonyl)-amino]-benzoic acid, 4-[(3-chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophene-2-carbonyl)-amino]-benzoic acid, 3-chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid (4-methoxy-phenyl)amide, 2-methyl-7-nitro-benzothiazole-5,6-diol, (5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone, 5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid, 5,6-dihydroxy-7-nitro-benzofuran-2-carboxylic acid, 5,6-dihydroxy-2-methyl-7-nitro-benzo[*d*]isothiazol-3-one, (5,6-dihydroxy-3-methyl-7-nitro-benzo[*b*]thiophen-2-yl)morpholin-4-yl-methanone, 5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester, 5,6-dihydroxy-4-nitro-isobenzofuran-1,3-dione, 5,6-dihydroxy-4-nitro-3H-isobenzofuran-1-one, 5,6-dihydroxy-4,7-dinitro-3H-isobenzofuran-1-one, 7-nitro-2-phenyl-benzothiazole-5,6-diol, 6,7-dihydroxy-5-nitro-benzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid methyl ester, 1-(5,6-dimethoxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-nonan-1-one, (3-chloro-5,6-dihydroxy-4,7-dinitro-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone, (3,4-chloro-5,6-dihydroxy-7-dinitro-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone, (3-chloro-5,6-dihydroxy-4-nitro-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone, (3-chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-(2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)-methanone, (3-chloro-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-methanone, (3-bromomethyl-5,6-dihydroxy-7-nitro-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone, 5,6-dihydroxy-3-methyl-2-(morpholine-4-carbonyl)-benzo[*b*]thiophene-4-carbonitrile or (3-chloro-5,6-dihydroxy-7-cyano-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone.

17. A compound as claimed in any one of claims 1 to 16 for use as a medicament.
18. Use of a compound as claimed in any one of claims 1 to 16, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of a disease or a condition where a COMT inhibiting agent is indicated to be useful.
19. The use as claimed in claim 18, wherein the disease is Parkinson's disease.

72

20. A method for the treatment of a disease or condition where a COMT inhibiting agent is indicated to be useful, which method comprises administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of at least one compound as claimed in any one of claims 1 to 16.
- 5 21. A method as claimed in claim 20, wherein the disease is Parkinson's disease.
22. A method as claimed in claim 21, wherein levodopa therapy is potentiated.
23. A pharmaceutical composition comprising as active ingredient at least one compound as claimed in any one of claims 1 to 16, or a pharmaceutically acceptable ester or salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent and/or excipient.
- 10 24. A pharmaceutical composition as claimed in claim 23, wherein the composition comprises further at least one other active ingredient.
25. A pharmaceutical composition as claimed in claim 23 or 24, wherein the composition comprises levodopa and carbidopa.

NUEVOS COMPUESTOS FARMACÉUTICOS

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se relaciona con heterociclos de cinco miembros benzofusionados farmacológicamente activos, o las sales y esteres farmacéuticamente aceptables de éste, lo mismo que a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso como inhibidores de la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT).

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Generalmente es aceptado y conocido en la técnica que los inhibidores de COMT son útiles en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Los inhibidores de
15 COMT han mostrado ser efectivos en el uso clínico para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson como un adyuvante para la terapia de levodopa. Para poder lograr una concentración de plasma estable del levodopa, es deseable que el inhibidor de COMT tenga una buena biodisponibilidad y una larga duración de acción. Sin embargo, los inhibidores de COMT comercialmente disponibles están
20 asociados con una duración más bien corta de acción y su biodisponibilidad oral es limitada.

Los inhibidores de COMT han sido indicados también como útiles en el tratamiento de, por ejemplo, la hipertensión, la falla cardíaca, y la depresión (ver por ejemplo la
25 US US 5,446,194) lo mismo que los inhibidores para la prevención de la disfunción vascular diabética (ver US 6,207,706). Los inhibidores de COMT han sido divulgados como útiles para tratar y controlar el dolor (ver US 6,723,754) lo mismo

74

que para tratar el síndrome de las piernas sin descanso (RLS), que también es conocida como el síndrome de Ekbom (ver WO 2006/051154). El RLS está caracterizado por una urgencia irresistible de mover las piernas acompañado por otras sensaciones desagradables profundas dentro de las piernas.

5

Algunos compuestos con actividad inhibidora del COMT son conocidos en la técnica. Por ejemplo, los derivados de catecol como inhibidores de COMT han sido divulgados por ejemplo en la US 5,389,653; US 5,446,194; US 6,150,412; US 6,512,136; WO 01/98250; WO 01/98251; WO 02/02548; US 6,903,114, WO 10 2004/112729 y WO 2005/058228. Los derivados de Isoflavona como inhibidores de COMT han sido divulgados en la US 3,973,608.

En cuanto a los heterociclos de cinco miembros benzofusionados, el 2-bencil-7-bromo-6-nitro- benzofuran-4,5-diol ha sido descrito en Lyubchanskaya et al. 15 Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal, 23 (1989) 843.

RESUMEN DE LA INVENCION

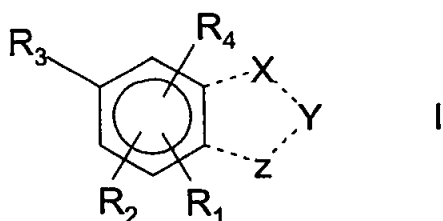
Un objeto de la presente invención es suministrar inhibidores adicionales de la 20 enzima catecol-O-metiltransferasa que puedan ser usados para el tratamiento de enfermedades o condiciones en donde la inhibición del COMT es indicada como útil. De acuerdo a lo anterior, un objeto de la presente invención, es suministrar compuestos adicionales para ser usados como agentes inhibidores del COMT en el tratamiento de mamíferos, incluyendo humanos y animales. Más aún, las 25 composiciones farmacéuticas que contienen los presentes compuestos se suministran.

JS

Debido a la eliminación lenta por vía de la glucuronidación, los inhibidores de COMT de la presente invención tienen una biodisponibilidad mejorada y/o una duración prolongada de acción. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención poseen propiedades farmacológicas principales mejoradas, es decir actividad inhibitoria del COMT. Más aún, los compuestos no desacoplan la fosforilación oxidativa y por lo tanto poseen un perfil de seguridad deseable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 10 La presente invención se relaciona con inhibidores de COMT novedosos que tienen la fórmula general I



- 15 En donde

R₂ está en la posición orto con respecto a R₃ y R₁ está en la posición orto con respecto a R₂

- 20 o R₁ está en una posición orto con respecto a R₃ y R₄ está en la posición orto con respecto a R₁;

R₁ es ciano o nitro;

- 25 R₂ es hidroxil;

R₃ es hidroxí;

R₄ es H, alquilo con (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), ciano, formilo, alquilo (C₁-C₆)-(C=O)-, halógeno o nitro; la línea punteada representa un enlace simple o un
5 doble;

Dos de X, Y o Z son independientemente CR₅(R₆)_n, N(R₇)_n, O o S y uno entre X, Y o Z es N(R₇)_n, O o S;

10 m es, independientemente en cada ocurrencia 0 o 1;

n es, independientemente en cada ocurrencia, 0, 1 o 2; R₅ es, independientemente en cada ocurrencia, H, alquilo (C₁-C₆), alquénilo (C₂-C₆), halógeno, hidroxí, alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-(C=O)-, alcoxi
15 (C₁-C₈)-(C=O)-, ciano, formilo, alquilo (C₁-C₆)-(C=S)-, (R₈)₂N-(C=S)-, R₈-(C=NR₈), carboxi, cicloalquilo (C₃-C₇), heterociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo-(C=O)-, arilalquilo (C₁-C₆), (R₈)₂N-, (R₈)₂N-alquilo (C₁-C₆), (Re)₂N-(C=O)-, alquilo (C₁-C₆)-S-, R₉-(S=O)-, R₉-(O=S=O)-, alcoxi (C₁-C₆) alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquilo (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquilo (C₁-C₆)-, 20 hidroxí alcoxi (C₁-C₆) alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-S-(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-S-(C=O)-, cicloalquilo (C₃-C₇) alquilo (C₁-C₆), ariloxi, ariloxi alquilo (C₁-C₆), arilo alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) o heterociclilo-(C=S)-, en donde dicho cicloalquilo (C₃-C₇), heterociclilo, arilo o heteroarilo como tal o como parte de otro grupo se sustituye o no se sustituye con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno
25 independientemente es alquilo (C₁-C₆), halógeno, hidroxí, carboxi, alcoxi (C₁-C₆) o (R_s)₂N-;

77

R₆ es, independientemente en cada ocurrencia, H, alquilo (C₁-C₆), halógeno, hidroxilo, hidroxilo alquilo (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₆);

o R₅ y R₆ juntos ligados al mismo átomo del anillo de carbono forman junto, con el átomo del anillo de carbono al cual están ligados, un grupo -(C=O)-;

o R₅ y R₆ ligados al mismo átomo del anillo de carbono forman junto, con el átomo del anillo de carbono al cual ellos están ligados, C=C(R₈)₂;

10 o R₅ y R₆ ligados al mismo átomo del anillo de carbono forman junto, con el átomo del anillo de carbono al cual están ligados, un anillo carbocíclico saturado o no saturado de 5, 6 o 7 miembros, en donde dicho anillo es sustituido o no sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente es alquilo (C₁-C₆), halógeno, hidroxilo, alcoxi o carboxi (C₁-C₆);

15

R₇ es, independientemente en cada ocurrencia, H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxi (C₁-C₆), arilo o O", en donde dicho cicloalquilo con (C₃-C₇) o arilo son sustituidos o no sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente es alquilo (C₁-C₆), halógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆) o carboxi;

20

o R₅ y R₅, R₅ y R₇, o R₇ y R₇ ligados a los átomos del anillo adyacente forman, junto con los átomos de anillo al cual están ligados, un anillo carboxílico saturado o no saturado condensado de 5, 6 o 7 miembros o un anillo heterocíclico saturado o no saturado condensado de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en donde dicho anillo carbo o heterocíclico está sustituido o no sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente es alquilo (C₁-C₆), halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi o oxo;

25

R_8 es, independientemente en cada ocurrencia, H, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), arilo o arilalquilo (C_1-C_6), en donde dicho arilo como tal o como parte de otro grupo es sustituido o no sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente
5 desde alquilo (C_1-C_6), halógeno, hidroxilo, carboxi, o alcoxi (C_1-C_6);

R_9 es, independientemente en cada ocurrencia, alquilo (C_1-C_6), $(R_8)_2N-$, hidroxilo o alcoxi (C_1-C_6);

10 O una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo:

Con la condición de que el compuesto no es 2-bencil-7-bromo-6-nitro-benzofuran-4,5-diol.

15 En un subgrupo posible de los compuestos de la fórmula I, R_2 está en una posición orto con respecto a R_3 y R_1 está en una posición orto con respecto a R_2 .

En otro subgrupo posible de compuestos de la fórmula I, R_1 está en una posición orto con respecto a R_3 y R_4 está en una posición orto con respecto a R_1 .

20

En otro subgrupo posible de compuestos de la fórmula I, R_4 es H, halógeno o nitro, por ejemplo, H.

En otro subgrupo posible de compuestos de la fórmula I, R_1 es ciano.

25

En otro subgrupo posible de compuestos de la fórmula I, R_1 es nitro.

Todavía en otro subgrupo posible de compuestos de la fórmula I, una de las líneas punteadas representa un enlace doble.

En un subgrupo posible adicional de compuestos de la fórmula I, Dos de X, Y o Z
5 son $CR_5(R_6)_m$ y uno entre X, Y o Z es N.

En un subgrupo posible adicional de compuestos de fórmula I, uno entre X, Y o Z es $CR_5(R_6)_m$, uno entre X, Y o Z es $N(R_7)_n$, y uno entre X, Y o Z es S.

10 En un subgrupo posible adicional de los compuestos de formula I, Dos de X, Y o Z son $CR_5(R_6)_m$ y uno entre X, Y o Z es O.

En un subgrupo posible adicional de compuestos de la formula I, Dos de X, Y o Z son $CR_5(R_6)_m$ y uno de X, Y o Z es S.

15

En otro subgrupo posible de compuestos de la fórmula I, R_7 es, independientemente en cada ocurrencia, H, es alquilo (C_1-C_6) o arilo, en donde dicho arilo es sustituido o no sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente es halógeno.

20

Todavía en otro subgrupo posible de compuestos de fórmula I, R_5 es, independientemente en cada ocurrencia, H, alquilo (C_1-C_6), halógeno, haloalquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_8)-(C=O)-, carboxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo-(C=O)- o $(R_8)_2N$ -(C=O)-, en donde dicho heterociclilo, arilo o heteroarilo como tal o como
25 parte de otro grupo es sustituido o no sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente es alquilo (C_1-C_6) o hidroxil, R_6 es, independientemente en cada ocurrencia, H, o R_5 y R_6 ligados juntos al mismo átomo del anillo de

carbono forman, junto con el átomo de anillo de carbono al cual están ligados, un grupo $-(C=O)-$, y R_8 es, independientemente en cada ocurrencia, alquilo (C_1-C_6) o arilo, en donde dicho arilo es sustituido o no sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente es carboxi o alcoxi (C_1-C_6), por ejemplo, m es, independientemente en cada ocurrencia, 0, R_5 es, independientemente en cada ocurrencia, H, halógeno, alcoxi (C_1-C_8) $-(C=O)-$, carboxi, heterociclilo- $(C=O)-$ o $(R_8)_2N-(C=O)-$, en donde dicho heterociclilo como parte de otro grupo está sustituido o no sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente es alquilo (C_1-C_6) o hidroxilo, y R_8 es, independientemente en cada ocurrencia, alquilo (C_1-C_6) o arilo, en donde dicho arilo está sustituido o no sustituido con un sustituyente que es carboxi o alcoxi (C_1-C_6).

En subgrupo posible adicional de compuestos de fórmula I, el compuesto es 2-(4-cloro-fenilo)-5,6-dihidroxi-4-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, 5,6-dihidroxi-7-nitro-3H-isobenzofuran-1-ona, 7-nitro-2-piridin-4-il-benzotiazol-5,6-diol, metano sulfonato, 3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico, 3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico etil éster, 3-cloro-5,6-dihidroxi-4-nitro-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico, 3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno, (3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-yl)-morfolin-4-il-metanona, 3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico dietilamida, (3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-yl)-piperidin-1-il-metanona, 3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico feniloamida, 3-[(3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-amino]-ácido benzoico, 4-[(3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-amino]-ácido benzoico, 3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico (4-metoxi-fenilo)amida, 2-metil-7-nitro-benzotiazol-5,6-diol, (5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona, 5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[δ]tiofeno-2-ácido carboxílico, 5,6-dihidroxi-7-

nitro-benzofuran-2-ácido carboxílico, 5,6-dihidroxi-2-metil-7-nitro-benzo[b]isotiazol-3-ona, (5,6-dihidroxi-3-metil-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)morfolin-4-il-metanona, 5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico etil éster, 5,6-dihidroxi-4-nitro-isobenzofuran-1,3-diona, 5,6-dihidroxi-4-nitro-3H-isobenzofuran-1-ona, 5,6-dihidroxi-4,7-dinitro-3H-isobenzofuran-1-ona, 7-nitro-2-fenilo-benzotiazol-5,6-diol, 6,7-dihidroxi-5-nitro-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico metil éster, 1-(5,6-dimetoxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-nona-1-ona, (3-cloro-5,6-dihidroxi-4,7-dinitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona, (3,4-cloro-5,6-dihidroxi-7-dinitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona, (3-cloro-5,6-dihidroxi-4-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona, (3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona, (3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-(4-hidroxi-piperidin-il)-metanona, (3-bromometil-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona, 5,6-dihidroxi-3-metil-2-(morfolina-4-carbonil)-benzo[b]tiofeno-4-carbonitrilo o (3-cloro-5,6-dihidroxi-7-ciano-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona.

Es evidente para una persona versada en la técnica que, en los compuestos de formula I, por lo menos uno de dos enlaces representados por una línea punteada y que tienen un átomo común representado por X, Y o Z es un enlace simple y que el carácter aromático del anillo de seis miembros es mantenido.

Similarmente, es evidente para una persona versada en la técnica que, en los compuestos de fórmula I, cuando el sustituyente R₇ es O⁻, el átomo nitrógeno, al cual dicho sustituyente está ligado, es un átomo de nitrógeno cuaternario cargado positivamente.

Los términos empleados aquí tienen los siguientes significados:

82

El término "ciano", como se emplea aquí, se refiere a un grupo -CN

El término "nitro", como se emplea aquí, se refiere a un grupo -NO₂.

5

El término alquilo (C₁-C₆), como se emplea aquí, es como tal o como parte de otro grupo, se refiere a una cadena recta o ramificada del grupo de hidrocarburo saturado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilo (C₁-C₆) incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-

10 butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, y n-hexilo.

El término "halo" o "halógeno", como se emplea aquí, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

15 El término "halo alquilo (C₁-C₆)", como se emplea aquí, se refiere a por lo menos un halógeno, como se definió aquí, sujetado a la parte molecular pariente mediante un grupo alquilo (C₁-C₆), como se definió aquí. Ejemplos representativos de haloalquilo (C₁-C₆) incluye, pero no se limita a, fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-cloroetilo, 3-bromopropilo, y 2-cloropropilo.

20

El término "formilo", como se emplea aquí, se refiere a un grupo -CHO.

El término "hidroxi", como se emplea aquí, es tal o como parte de otro grupo se refiere a un grupo -OH.

25

El término "alcoxi (C₁-C₆)", como se emplea aquí, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo (C₁-C₆), como se definió aquí sujetado a la

parte molecular pariente mediante un átomo de oxígeno. Ejemplos representativos de alcoxi (C_1-C_6) incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, sec-butoxi, y terc-butoxi.

- 5 El término "alcoxi (C_1-C_8)", como se emplea aquí, como parte de otro grupo, re
refiere a una cadena recta o ramificada de un grupo de hidrocarburo saturado que
tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono colgado o sujetado a la parte
molecular pariente mediante un átomo de oxígeno. Ejemplos representativos de
alcoxi (C_1-C_8) incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, iso-
10 butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, y n-octoxi.

- El término "hidroxi-alcoxi (C_1-C_6)", como se emplea aquí como parte de otro grupo,
se refiere a por lo menos un grupo hidroxilo, como se definió aquí, ligado a la parte
molecular pariente mediante un grupo alcoxi (C_1-C_6), como se definió aquí, como
15 se definió aquí ejemplos representativos de hidroxi-alcoxi (C_1-C_6) incluye, pero no
se limita a hidroximetoxi, dihidroximetoxi, 2-hidroxietoxi, 2-hidroxipropoxi, y 2-
hidroxi-l-metiletoxí.

- El término "cicloalquilo (C_3-C_7)", como se emplea aquí como tal o como parte de
20 otro grupo, se refiere a un grupo de hidrocarburo cíclico saturado que contiene 3,
4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. Ejemplos representativos de cicloalquilo (C_3-C_7)
incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

- El término "alqueno (C_2-C_6)", como se emplea aquí, se refiere a una cadena
25 recta o ramificada de un grupo hidrocarburo que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de
carbono y contiene por lo menos un enlace doble carbono a carbono. Ejemplos

representativos de alquenilo (C_1-C_6), incluyen, pero no se limitan a, etenilo y 2-propenilo.

El término "arilo", como se emplea aquí como tal o como parte de otro grupo, se
5 refiere a un grupo carboxílico aromático mono o bicíclico que contiene 6 o 10 átomos de carbono.

El término "aril alquilo (C_1-C_6)", como se emplea aquí, se refiere a un grupo arilo,
como se definió aquí, ligado a la parte molecular pariente mediante un grupo
10 alquilo (C_1-C_6) como se definió aquí.

Ejemplos representativos de aril alquilo (C_1-C_6) incluye, pero no se limita a fenil metilo, y naft-1-ilmetilo.

15 El término "hidroxi alquilo (C_1-C_6)" como se empleó aquí, se refiere a por lo menos un grupo hidroxilo, como se definió aquí, ligado a la parte molecular pariente mediante un grupo alquilo (C_1-C_6) como se definió aquí. Ejemplos representativos de hidroxi alquilo (C_1-C_6) incluyen, pero no se limitan a hidroxilo metilo, 1-hidroxietilo, 2,2-dihidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxilo- 1-
20 metiletilo, y 1 -hidroxilo- 1-metilpropilo.

El término "heterociclilo", como se emplea aquí como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo cíclico saturado de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos cada uno independientemente seleccionado de N, O, y S.
25 Ejemplos representativos de heterocíclicos incluye, pero no se limita a, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, y azepanilo.

85

El término "carboxi", como se empleó aquí, a un grupo -COOH.

El término "heteroarilo", como se emplea aquí, se refiere a un grupo aromático con 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos cada uno
5 independientemente seleccionado entre N, O, y S.

Ejemplos representativos de heteroarilo incluye, pero no se limita a pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piranilo, y azepinilo.

10

El término "alcoxi (C₁-C₆) alquilo (C₁-C₆)", como se empleó aquí como tal o como parte de otro grupo, se refiere a por lo menos un grupo alcoxi (C₁-C₆), como se definió aquí, ligado a la parte molecular pariente mediante un grupo alquilo (C₁-C₆), como se definió aquí. Ejemplos representativos de alcoxi (C₁-C₆) alquilo (C₁-C₆) incluye, pero no se limita a metoximetilo, propoximetilo, 2-etoxietilo, 2,2-dimetoxietilo, 1-metil-2-propoxietilo y 4-metoxibutilo.

15

El término "arilalcoxi (C₁-C₆)", como se empleó aquí como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo arilo como se definió aquí, ligado a la parte molecular pariente mediante un grupo alcoxi (C₁-C₆), como se definió aquí. Ejemplos representativos de arilalcoxi (C₁-C₆) incluyen, pero no se limitan a, fenilometoxi, 2-feniloetoxi, y 2-naft-2-iletoxi.

20

El término "oxo", como se empleó aquí, se refiere a un grupo =O.

25

Sales farmacéuticamente aceptables, como por ejemplo sales de metal y sales de adición de ácido, con ambos ácidos orgánico e inorgánico, son bien conocidos en

el campo de los farmacéuticos. Ejemplos representativos de sales de metal farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de litio, sodio potasio, calcio, magnesio, aluminio y zinc. Ejemplos representativos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a

5 cloruros, bromuros, sulfatos, nitratos, fosfatos, sulfonatos, metanosulfonatos, formatos, tartratos, maleatos, citratos, benzoatos, salicilatos, y ascorbatos.

Los ésteres farmacéuticamente aceptables, cuando es aplicado pueden ser preparados mediante métodos conocidos usando ácidos farmacéuticamente

10 aceptables que son convencionales en el campo de los farmacéuticos y que retienen las propiedades farmacológicas de la forma libre. Ejemplos no limitativos de estos ésteres incluyen ésteres de alcoholes alifáticos o aromáticos, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, y terc-butilo.

15

La invención incluye dentro de su alcance todos los isómeros geométricos posibles, por ejemplo isómeros Z y E (isómeros cis y trans), de los compuestos lo mismo que todos los posibles isómero ópticos, por ejemplo diastereómeros o enantiómeros de los compuestos. Más aún, la invención incluye en su alcance

20 tanto isómeros individuales como cualquier mezcla de ellos, por ejemplo mezclas racémicas. Los isómeros pueden ser obtenidos usando las formas isoméricas correspondientes del material de partida o pueden ser separados después de la preparación del compuesto final de acuerdo con métodos de separación convencionales. Para la separación de isómeros ópticos, por ejemplo enatiómeros,

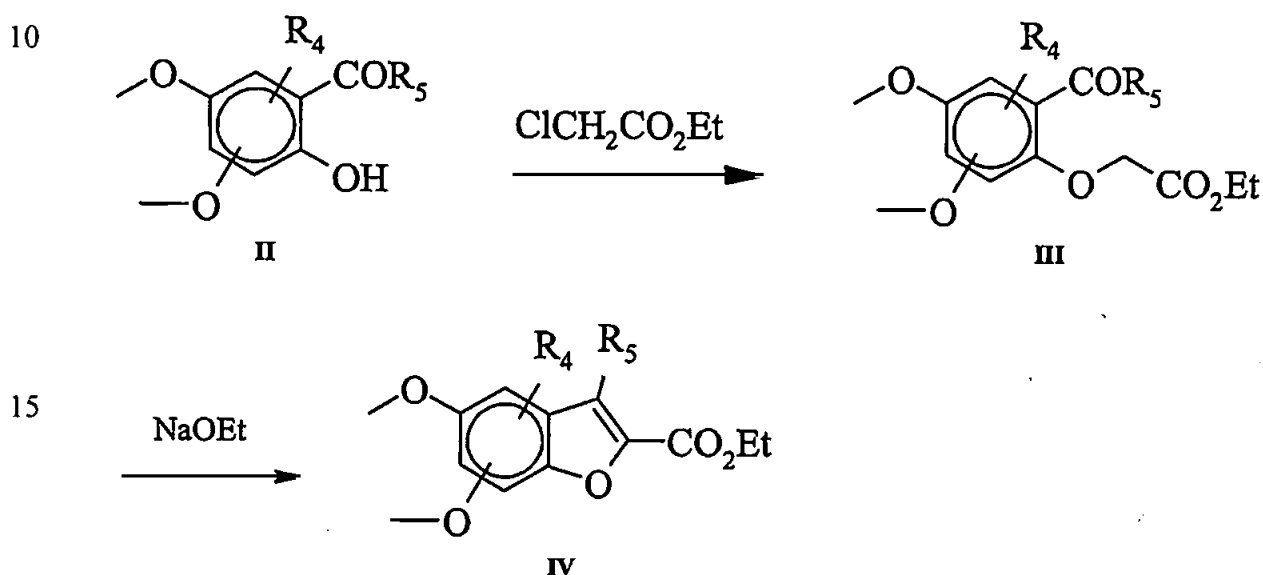
25 de la mezcla del mismo los métodos de resolución convencionales, por ejemplo cristalización fraccional, pueden ser usados.

87

Los compuestos de fórmula I pueden ser preparados mediante una variedad de rutas sintéticas análogas a o de acuerdo con métodos conocidos en la literatura usando materiales de partida adecuados.

- 5 Los derivados del benzofurano pueden ser preparados, por ejemplo, de acuerdo al esquema de reacción 1:

Esquema 1



En el esquema 1 los sustituyentes metoxi están en una posición orto con respecto
20 a cada uno, R_4 es según se definió anteriormente y está en una posición orto con
respecto al sustituyente acilo o al sustituyente hidroxilo en la fórmula II y R_5 es como
se definió anteriormente. Un compuesto de acilfenol es alquilado con un
haloderivado funcionalizado a temperatura ambiente en la presencia de una base
adecuada en un disolvente adecuado, por ejemplo, carbonato de potasio, en N,N-
25 dimetilformamida o hidruro de sodio en tetrahidrofuranó. El grupo metileno
activado es condensado con el carbonilo mediante usar una base adecuada, por
ejemplo etanolato de sodio. En adición al grupo carbetoxi, el grupo metileno puede

ser activado con cualquier grupo activante de metileno como nitro, ciano, acilo, arilo, ariloxi, alquiltio, o arilotio. El grupo carboxi puede entonces ser convertido a otros grupos funcionales, si se desea.

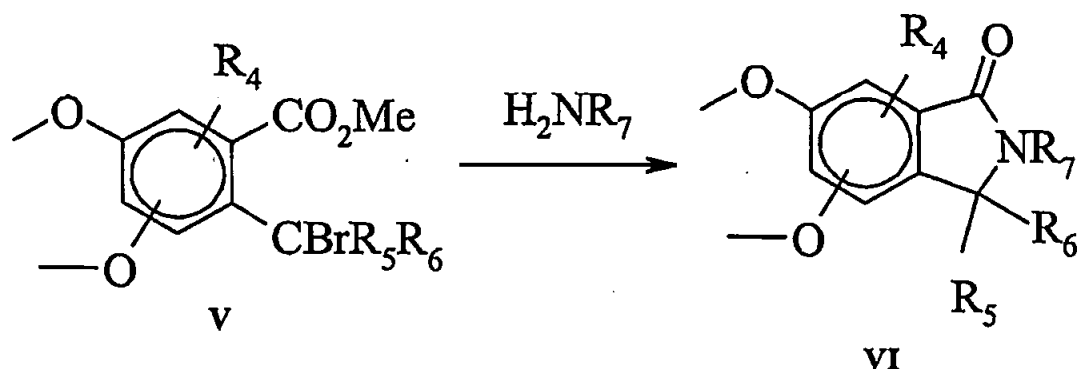
- 5 La preparación de derivados de benzofurano es ejemplificada adicionalmente en el ejemplo 18.

Derivados de 2,3-Dihidro-isoindol-1-ona pueden ser preparados de acuerdo al esquema de reacción 2:

10

Esquema 2

15



20

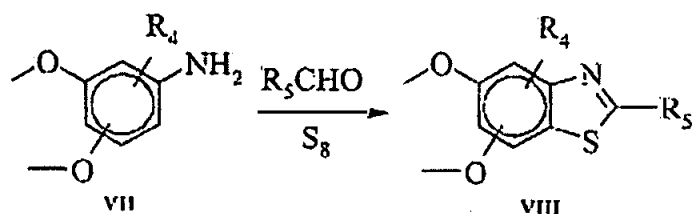
En el esquema 2 los sustituyentes metoxi están en una posición orto uno con respecto al otro, R₄ es según se definió anteriormente y está en una posición orto con respect al sustituyente metoxycarbonilo o al sustituyente CBrR₅R₆- en la fórmula V, y R₅, R₆, y R₇ son como se definió anteriormente. El anillo es formado mediante poner a reflujo un compuesto de fórmula V con un amina en un disolvente adecuado, por ejemplo tolueno.

25

La preparación de los derivados de 2,3-dihidro-isoindol-1-ona es ejemplificada adicionalmente en el Ejemplo 1.

Derivados de benzotiazol pueden ser preparados, por ejemplo, de acuerdo al esquema 3:

5 Esquema 3



- 10 En el esquema 3 los sustituyentes metoxi están en una posición orto con respecto uno al otro, R₄ es según se definió anteriormente y está en una posición 4- o 7 en la fórmula VIII, y R₅ es, por ejemplo, arilo o heteroarilo. El anillo es formado mediante poner a reflujo una anilina con un aldehído y azufre elemental en un disolvente adecuado, por ejemplo dimetil acetamida.

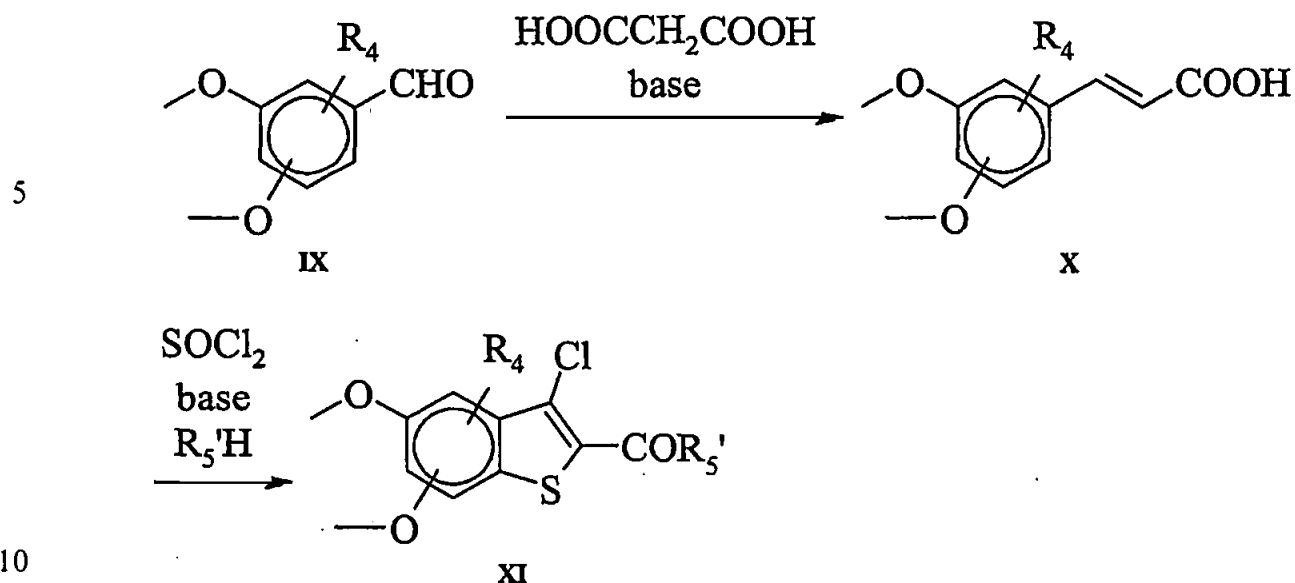
15

La preparación de los derivados de benzotiazol se ejemplifican adicionalmente en los ejemplos 3, 15 y 25.

- 20 Derivados de Benzo[b]tiofeno pueden ser preparados, por ejemplo de acuerdo con el esquema de reacción 4:

25

Esquema 4



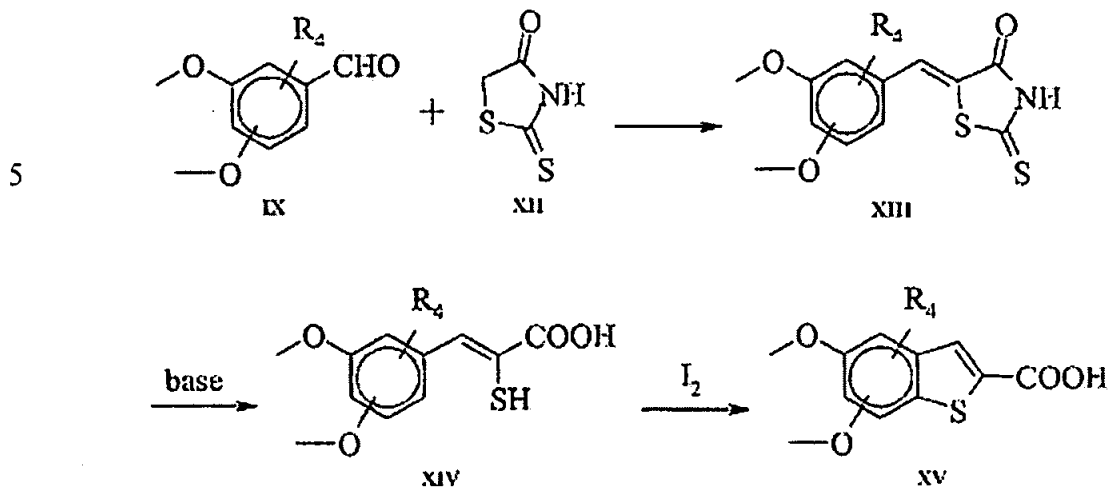
En el esquema 4 los sustituyentes metoxi están en una posición orto una con respecto al otro, R_4 es según se definió anteriormente y está en una posición 4- o 7- en la fórmula XI, y R_5' es, por ejemplo, alcoxi (C_1-C_8), heterociclilo que contiene N o $(R_8)_2N-$, en donde R_8 es como se definió anteriormente. Un benzaldehído es condensado con ácido malónico en un disolvente adecuado, por ejemplo piridina, resultando en un derivado de ácido acrílico. El anillo es formado mediante hacer reaccionar el ácido con un cloruro etionilo en un disolvente adecuado, por ejemplo clorobenceno o tolueno.

20

Otra ruta para preparar derivados de bezo[b]tiofeno se ilustra en el esquema 5:

25

Esquema 5



En el esquema 5 los sustituyentes metoxi están en una posición orto uno con respecto al otro. Un benzaldehído es condensado con rodadina XII en un disolvente adecuado, por ejemplo un ácido carboxílico tal como el ácido acético, resultando en el intermedio XIII. Con la ayuda de una base adecuada, por ejemplo

15

hidróxido de sodio, el intermedio es convertido en un derivado del ácido 2-mercapto-acrílico. El anillo es formado mediante tratar el compuesto mercapto con, por ejemplo, yodo en un disolvente adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano. El grupo carboxi puede entonces ser convertido en otros grupos funcionales, si se desea.

20

La prelación de derivados de benzo[b] tiofeno es ejemplificado adicionalmente en los Ejemplos 4-14, 16-17, 20-21, y 26-35.

25

La desalquilación de los intermedios dialcoxi resultantes lo mismo que la inserción del sustituyente R₁ que es ciano o nitro se describe en los ejemplos de compuesto específicos.

92

Es obvio para una persona versada en la técnica que cualquier material de partida o intermedio en las reacciones descritas anteriormente puede ser protegido, si es necesario de una manera bien conocida en el campo químico. Cualquier funcionalidad protegida puede subsiguientemente ser desprotegida de una manera conocida en la técnica.

Las rutas sintéticas descritas anteriormente están dadas para ilustrar la preparación de los compuestos de Fórmula I y la preparación no es de ninguna manera limitativa del mismo, es decir hay también otros métodos posibles sintéticos que están dentro del conocimiento general de una persona versada en la técnica.

Los compuestos de Fórmula I pueden ser convertidos, si se desea, en sus formas de sales o ésteres farmacéuticamente aceptables usando métodos bien conocidos en la técnica.

La presente invención será explicada en más detalle por los siguientes ejemplos. Los ejemplos tienen el propósito ilustrativo solamente y no limitan el alcance de la invención que se define en las reivindicaciones.

20

EJEMPLO 1: 2-(4-Cloro-fenil)-5,6-dihidroxi-4-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona-2-(4-Cloro-fenil)-5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

Una solución de metil éster de ácido 2-bromometil-4,5-dimetoxi-benzoico (2.9 g), 4- cloroanilina (1.28 g) y trietilamina (1.4 ml) se ponen en reflujo en tolueno durante 6 horas. La mezcla de reacción se agita en un baño de hielo, se filtra y se lava con ácido clorhídrico al 1 M y agua.

Producción: 0.74 g

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 3.85 (s, 3H, CH_3O), 3.88 (s, 3H, CH_3O), 4.89 (s, 2H, CH_2), 7.23 (s, 1H, ArH), 7.24 (s, 1H, ArH), 7.48 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.91 (d, 2H, J = 8.9 Hz).

5

2-(4-Cloro-fenil)-5,6-dihidroxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

2-(4-Cloro-fenil)-5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona-(0.74 g) se desmetila con 4 equivalentes de tribromuro de boro como se describe en el Ejemplo 8.

10 Producción: 0.79 g (material en bruto utilizado como tal en la siguiente etapa)

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 4.80 (s, 2H, CH_2), 6.77 (s, 1H, ArH), 6.82 (s, 1H, ArH), 7.48 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 7.91 (d, 2H, J = 9.1 Hz).

15 **Éster de Ácido 6-acetoxi-2-(4-cloro-fenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il acético**

2-(4-Cloro-fenil)-5,6-dihidroxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona-(0.79 g de material de partida) y anhídrido acético (10 ml) se agita en 80 °C con una gota de ácido sulfúrico como un catalizador durante una hora. La mezcla se vierte en agua hielo, se filtra y se recristaliza a partir de ácido acético.

Producción: 0.5 g

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 2.29 (s, 3H, CH_3COO), 2.34 (s, 3H, CH_3COO), 5.04 (s, 2H, CH_2), 7.51 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.62 (s, 1H, ArH), 7.70 (s, 1H, ArH), 7.92 (d, 2H, J = 8.8 Hz).

25

Éster de Ácido 2-(4-cloro-fenil)-6-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il acético

Una solución de 6-acetoxi-2-(4-cloro-fenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il éster de ácido acético (0.5 g) en N,N-dimetilformamida seca (15 ml) se trata con morfolina (0.13 ml) entre 0-5 °C y se agita luego durante una hora a temperatura ambiente. La reacción se vierte en agua hielo y se filtra.

Producción: 0.34 g

¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 2.29 (s, 3H, CH₃COO), 4.92 (s, 2H, CH₂), 7.14 (s, 1H, ArH), 7.43 (s, 1H, ArH), 7.48 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.90 (d, 2H, J = 8.9 Hz).

10 **éster de Ácido 2-(4-cloro-fenil)-6-hidroxi-7-nitro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il acético**

Una suspensión de 2-(4-cloro-fenil)-6-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il éster de ácido acético (0.34 g) en ácido acético (7 ml) se trata con ácido nítrico al 2M en diclorometano (0.6 ml). Después de una hora la mezcla de reacción se filtra.

Producción: 0.24 g (material en bruto utilizado como tal en la siguiente etapa)

¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 2.35 (s, 3H, CH₃COO), 5.25 (s, 2H, CH₂), 7.50 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.89 (s, 1H, ArH), 7.93 (d, 2H, J = 8.8 Hz).

20

2-(4-Cloro-fenil)-5,6-dihidroxi-4-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

éster de Ácido 2-(4-cloro-fenil)-6-hidroxi-7-nitro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il acético (0.24 g de material de partida) se ponen en reflujo en metanol (15 ml) con tres gotas de ácido clorhídrico concentrado durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfría y se filtra.

Producción: 80 mg

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 5.13 (s, 2H, CH_2), 7.34 (s, 1H, ArH), 7.48 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.91 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 10.4-11.5 (b, 2H, OH).

EJEMPLO 2: 5,6-Dihidroxi-7-nitro-3H-isobenzofuran-1-ona

5

5,6-Dihidroxi-7-nitro-3H-isobenzofuran-1-ona

A una solución de 5,6-dihidroxi-3H-isobenzofuran-1-ona-(0.4 g) en ácido sulfúrico a -30 °C se agrega ácido nítrico al 5M en ácido sulfúrico (0.55 ml). La mezcla de
10 reacción se le permite calentar a temperatura ambiente y luego se vierte en agua hielo. El producto se filtra y se recrystaliza a partir ácido acético.

Producción: 0.2 g

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 5.26 (s, 2H, CH_2), 7.14 (s, 1H, ArH), 10.6 (b, 1H, OH),
11.75 (b, 1H, OH).

15

EJEMPLO 3: metano sulfonato de 7-Nitro-2-piridin-4-il-benzotiazol-5,6-diol

5,6-Dimetoxi-2-piridin-4-il-benzotiazol

20 Una solución de 3,4-dimetoxianilina (6 g) y azufre (5 g) se ponen en reflujo en 4-picolina (15 ml) durante cinco horas. La mezcla de reacción enfriada se vierte en metanol, se mantiene sobre un baño con hielo durante 30 minutos y se filtra. El producto se lava con metanol y disulfuro de carbono.

Producción: 6.14 g

25 ^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 3.88 (s, 3H, CH_3O), 3.89 (s, 3H, CH_3O), 7.67 (s, 1H, ArH), 7.76 (s, 1H, ArH), 7.94 (d, 2H, J = 6.4 Hz), 8.75 (d, 2H, J = 6.4 Hz).

96

5,6-Dimetoxi-4-nitro-2-piridin-4-il-benzotiazol

A una solución de 5,6-dimetoxi-2-piridin-4-il-benzotiazol (1.1 g) en ácido sulfúrico (10 ml) se agrega nitrato de potasio (0.5 g). Después de 60 minutos en temperatura ambiente la mezcla se vierte en agua hielo y se filtra. La recristalización a partir de acetona produjo el producto puro.

Producción: 0.8 g

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 4.05 (s, 3H, CH_3O), 4.07 (s, 3H, CH_3O), 8.07 (d, 2H, J = 6 Hz), 8.25 (s, 1H, ArH), 8.81 (d, 2H, J = 6 Hz).

10

Metano sulfonato de 7-Nitro-2-piridin-4-il-benzotiazol-5,6-diol

Una solución de 5,6-dimetoxi-4-nitro-2-piridin-4-il-benzotiazol (0.4 g) se ponen en reflujo en 48% de HBr (14.5 ml) durante dos horas. Los cristales se filtran, se toman en ácido metanosulfónico (2 ml) mediante calentar y diluir con metanol. Después de agitar en un baño con hielo la sal se filtra.

Producción: 0.44 g

Punto de fusión: $>350^\circ\text{C}$

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 2.37 (s, 3H, CH_3SO_3^-), 7.83 (s, 1H, ArH), 8.42 (d, 2H, J = 6.3 Hz), 8.94 (d, 2H, J = 6.3 Hz).

20

EJEMPLO 4: ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]jiofeno-1-carboxílico**Ácido 3-(3,4-Dimetoxi-fenil) acrílico**

25

3,4-Dimetoxibenzaldehído (5g), ácido malónico (4.7g), piperidina (0.5ml) y piridina (15ml) se ponen en reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se vierte en

agua fría con hielo y se acidifica con ácido clorhídrico al 6M. El sólido resultante se filtra, se lava con agua y se seca bajo vacío.

^1H RMN (DMSO- d_6): δ = 3.80 (d, 6H), 6.44 (d, 1H), 7.20 (q, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 12 (br, 1H).

5

Metil éster de ácido 3-Cloro-5,6-dimetoxi-benzo[6]tiofeno-2-carboxílico

Ácido 3-(3,4-Dimetoxi-fenil) acrílico (1.0 g) se suspende en clorobenceno (25ml) y luego se agrega cloruro de tionilo (1.5ml). La suspensión se agita a temperatura ambiente y después de 30 minutos se agrega piridina (0.1ml). La mezcla de reacción se pone en reflujo durante 24 horas. El sólido resultante se filtra y se disuelve en clorobenceno (20ml) y metanol (20ml). La mezcla de reacción se pone en reflujo durante una hora y luego se enfría. El sólido se filtra, se lava con metanol y se seca bajo vacío.

^1H RMN (DMSO- d_6): δ = 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.68 (s, 1H).

Ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Metil éster de ácido 3-Cloro-5,6-dimetoxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0.2g) se suspende en diclorometano (10ml) bajo nitrógeno, se enfría a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agrega tribromuro de boro (0.4ml). La mezcla resultante se agita a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos y luego en reposo durante la noche. La mezcla se vierte en agua fría con hielo, se extrae con acetato de etilo y se evapora hasta secado. El producto fue utilizado para la siguiente etapa sin ninguna purificación.

Ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico



Ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico se disuelve en acetato de etilo y una solución de ácido nítrico en diclorometano (2M, 0.38ml) se agrega gradualmente a 20 °C. La solución se agita 10 min a temperatura ambiente y luego
5 se vierte en agua fría con hielo y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan, se secan y se evaporan hasta secado. El residuo se recrystaliza a partir ácido acético.

Producción: 94 mg

Punto de fusión: 298-300 °C

10 ¹H RMN (DMSOd₆): δ = 7.49 (s, 1H), 13-14 (br, 1H).

EJEMPLO 5: etil éster de ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

15 **Etil éster de ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico**

Ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-1-carboxílico (70mg) del Ejemplo 4, etanol (2ml) y cloruro de tionilo (0.16ml) se ponen en reflujo durante 4 horas. El etanol se evapora. El residuo se calienta con etanol absoluto y la mezcla
20 caliente se filtra. El producto se seca bajo vacío.

Producción: 34 mg

Punto de fusión: 215 °C

¹H RMN (DMSOd₆): δ = 1.36 (t, 3H), 4.36 (q, 2H) 7.50 (s, 1H).

25 **EJEMPLO 6: ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-4-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico**

Metil éster de ácido 3-Cloro-5-benciloxi-6-metoxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ácido 3-(3-Benciloxi-4-metoxi-fenil) acrílico se convierte en metil éster de ácido 3-cloro-5-benciloxi-6-metoxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico mediante repetir el método del Ejemplo 4, excepto que se utilizó ácido 3-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil) acrílico en lugar de ácido 3-(3,4-dimetoxi-fenil) acrílico . El producto es una mezcla de dos compuestos y fue utilizado para la siguiente etapa sin ninguna purificación.

10 Metil éster de ácido 3-Cloro-5-hidroxi-6-metoxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Metil éster de ácido 3-Cloro-5-benciloxi-6-metoxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0.7g), ácido acético (17.5ml) y ácido clorhídrico concentrado (2.1ml) se ponen en reflujo durante 6 horas. La mezcla se enfría y se evapora hasta secado. La mezcla resultante se extrae primero el dietil éter y luego en una solución de Hidróxido de sodio al 1M. La fase acuosa se acidifica con 6M de ácido clorhídrico. La solución se agita en frío durante dos horas y se filtra. El sólido se lava con agua y se seca bajo vacío. El producto es una mezcla de dos compuestos y fue utilizado para la siguiente etapa sin ninguna purificación.

20

Ácido 3-Cloro-5-hidroxi-6-metoxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

metil éster de ácido 3-Cloro-5-hidroxi-6-metoxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0.5g) se disuelve en metanol (10ml) y se agrega hidróxido de sodio al 5M (10ml). La solución se pone en reflujo durante dos horas. El Metanol se evapora y la solución resultante se acidifica con 2M de ácido clorhídrico. El sólido resultante s se seca

25



bajo vacío. El producto fue utilizado para la siguiente etapa sin ninguna purificación.

Ácido 3-Cloro-5-hidroxi-6-metoxi-4-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

5

Ácido 3-Cloro-5-hidroxi-6-metoxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0.28g) se disuelve en acetato de etilo y una solución de ácido nítrico en diclorometano (2M, 0.75ml) se agrega gradualmente a 20 °C. La solución se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se vierte en agua fría con hielo y se extrae con acetato de etilo y se evapora hasta secado.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 3.98 (s, 3H), 7.90 (s, 1H) 10.9 (br, 1H), 13.4-14.4 (br, 1H).

Ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-4-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

15 A la solución de ácido 3-cloro-5-hidroxi-6-metoxi-4-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0.2g), piridina (6.3ml) en acetato de etilo (5ml) se agrega gradualmente tricloruro de aluminio (0.32g). La mezcla de reacción se pone en reflujo a 90 °C durante dos horas. A la solución de reacción caliente (60 °C) se agrega la mezcla de ácido clorhídrico concentrado y hielo (1:1). El producto se
20 extrae con acetato de etilo, se seca y se evapora. El residuo se trata con dietil éter y el sólido resultante se filtra.

Producción: 32 mg

Punto de fusión: 215-219 °C

¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 7.54 (s, 1H), 10-12 (br, 2H), 13.5-14 (br, 1H)

25

EJEMPLO 7: 3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno

Metil éster de ácido 3-Cloro-6-benciloxi-5-metoxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ácido 3-(4-Benciloxi-3-metoxi-fenil) acrílico se convierte en metil éster de ácido 3-cloro-6-benciloxi-5-metoxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico mediante repetir el método del Ejemplo 4, excepto que se utilizó ácido 3-(4-benciloxi-3-metoxi-fenil) acrílico en lugar de ácido 3-(3,4-dimetoxi-fenil) acrílico.

^1H RMN (DMSO- d_6): δ = 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.20 (s, 2H) 7.32-7.50 (m, 5H), 7.81 (s, 1H).

10

3-Cloro-6-hidroxi-5-metoxi-benzo[b]tiofeno

Metil éster de ácido 3-Cloro-6-benciloxi-5-metoxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (1.33g), metanol (27 ml) y hidróxido de sodio al 5M (27 ml) se ponen en reflujo durante 2.5 horas. El Metanol se evapora y el sólido resultante se filtra. El sólido se disuelve en agua y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agita en un baño de agua con hielo, se filtra y se seca bajo vacío. El sólido resultante, cobre (0.17g) y quinolina (10.6 ml) se calientan a 210 °C durante una hora. A la mezcla enfriada se agrega 10% de ácido clorhídrico (26ml) y se disuelve en acetato de etilo. La solución se lava con 10% de carbonato de sodio y 1M de ácido clorhídrico y luego esta se evapora hasta secado. El residuo, ácido acético (24 ml) y ácido clorhídrico concentrado (3.2 ml) se ponen en reflujo 5 horas. La solución se evapora hasta secado. El residuo se disuelve en dietil éter y luego se extrae con Hidróxido de sodio al 1M. La fase acuosa se acidifica con 6M de ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. La solución se seca, se evapora hasta secado y luego se tritura con dietil éter y se filtra.

25

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 3.89 (s, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.35 (s, 1H) 7.56 (s, 1H), 9.52 (s, 1H).

3-Cloro-6-hidroxi-5-metoxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno

5

3-Cloro-6-hidroxi-5-metoxi-benzo[b]tiofeno (0.39g) se disuelve en acetato de etilo (26 ml). A la solución se agrega gradualmente una solución de ácido nítrico en diclorometano (2M, 0.9ml) a temperatura ambiente. La solución se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se vierte en agua fría con hielo y se extrae con acetato de etilo y se evapora hasta secado. El producto se purifica por cromatografía de columna utilizando tolueno-acetato de etilo- ácido acético 8:1:1 como el eluyente.

10

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 4.02 (s, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.87 (s, 1H).

15

3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno

A la solución de 3-cloro-6-hidroxi-5-metoxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno (0.13g) y piridina (3.3ml) se agrega gradualmente tricloruro de aluminio (0.09g). La mezcla de reacción se calienta a 90 °C durante 2 horas. A la solución de reacción caliente (60 °C) se agrega la mezcla de hielo y ácido clorhídrico concentrado (1:1). El producto se filtra, se lava con 1M de ácido clorhídrico y agua y se seca bajo vacío.

20

Producción: 110 mg

Punto de fusión: 182- 184°C

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 7.49 (s, 1H), 7.83 (s, 1H) 10-12 (br, 2H).

25

EJEMPLO 8: (3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona

(3-Cloro-5,6-dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona

Ácido 3-(3,4-Dimetoxi-fenil) acrílico se convierte en (3-cloro-5,6-dimetoxi-
5 benzo[6]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona mediante repetir el método del Ejemplo
4, excepto que se utilizó morfolina en lugar de metanol.

¹H RMN (DMSOd₆): δ = 3.53 (m, 4H), 3.64 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.21
(s, 1H), 7.67 (s, 1H).

10 (3-Cloro-5,6-dihidroxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona

(3-Cloro-5,6-dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona (8.6g) se
suspende en diclorometano (50ml) bajo nitrógeno, se enfría a -20 °C y se trata en
gotas con 1M de tribromuro de boro (100ml) en diclorometano. La suspensión
15 resultante se agita a -20 °C durante 30 minutos y luego en reposo durante la
noche. La mezcla se vierte en agua fría con hielo y se agita durante 30 minutos a
temperatura ambiente. El producto se filtra y se lava con agua.

¹H RMN (DMSOd₆): δ = 3.40 (br, 4H), 3.62 (br, 4H), 7.11 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 9.5-
10.0 (br, 2H).

20

(3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona

(3-Cloro-5,6-dihidroxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona (7.7g) se disuelve
en acetato de etilo (500ml) y una solución de ácido nítrico en diclorometano (2M,
25 13.6ml) se agrega gradualmente a 20 °C. La solución se agita 30 min a
temperatura ambiente y luego se vierte en agua fría con hielo y el sólido resultante



se filtra y se seca bajo vacío. El producto se recristaliza a partir ácido acético.

Producción: 4.8 g

Punto de fusión: 259°C

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 3.53 (br, 4H), 3.62 (br, 4H), 7.51 (s, 1H), 10-11 (br, 2H).

5

EJEMPLO 9: dietilamida de ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-nitro-benzo[b]tiofeno-1-carboxílico

Ácido 5,6-Diacetoxi-3-cloro-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

10

Ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0.32g) del Ejemplo 4, acetanhídrido (1.6ml) y ácido sulfúrico concentrado (2 gotas) se calientan a 50-60 °C durante una hora. La mezcla de reacción se vierte en agua fría con hielo y se agita en frío. El producto se filtra, se lava con frío agua y se

15

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 2.41 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 13.5-14.5 (br, 1H)

Dietilamida de ácido 5,6-Diacetoxi-3-cloro-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

20

A la solución de ácido 5,6 -diacetoxi-3-cloro-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0.39g) en tolueno (3.9ml) se agrega cloruro de tionilo (0.1 lml) y N,N-dimetilformamida (una gota). La solución se calienta a 80 °C durante una hora y luego esta se evapora hasta secado y se seca bajo vacío. El residuo se disuelve

25

en diclorometano (3.9ml) y la solución de dietilamina (0.12ml) y se agrega N,N-diisopropilamina (0.5ml) en diclorometano (3.9ml). La solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante tres horas. Esta se evapora hasta secado y se

701

agregaron metanol (5ml) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml) en el residuo. El producto se extrae con diclorometano y después de que se lava con agua y la solución de bicarbonato de sodio. La solución se seca y se evapora. El producto fue utilizado para la siguiente etapa sin ninguna purificación.

5

Dietilamida de ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Dietilamida de ácido 5,6-Diacetoxi-3-cloro-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico
10 (0.32g) se disuelve en metanol (16 ml) y una solución de carbonato de potasio (0.6lg) en agua (3 ml) se agrega a la solución de reacción. Esta se agita a temperatura ambiente durante una hora. El Metanol se evapora y el residuo se mantiene en frío y se filtra. El sólido se lava con agua y se recristaliza a partir metanol.

15 Producción: 138 mg

Punto de fusión: 202-205 °C

¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 1.14 (b, 6H), 3.41 (b, 4H), 7.49 (s, 1H), 10-12 (br, 2H).

EJEMPLO 10: (3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-piperidin-1-il-metanona
20

(3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-piperidin-1-il-metanona

El compuesto del título se prepara a partir del producto del Ejemplo 4 mediante
25 repetir el método del Ejemplo 9, excepto que se utilizó piperidina en lugar de dietilamina.

Producción: 192 mg

(12)

Punto de fusión: 254-256 °C

¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 1.55-1.62 (m, 10H), 7.48 (s, 1H), 10-11 (br, 2H).

**EJEMPLO 11: fenilamina de ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-
5 benzo[b]tiofeno-2-carboxílico**

**Fenilamina de ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-
carboxílico**

- 10 El compuesto del título se prepara del producto del Ejemplo 4 mediante repetir el método del Ejemplo 9, excepto que anilina se utilizó en lugar de dietilamina.

Producción: 100 mg

Punto de fusión: 288 °C

- ¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 7.15 (t, 1H), 7.38 (t, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 10.37
15 (s, 1H).

**EJEMPLO 12: Ácido 3-[(3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-
carbonil)-amino]-benzoico**

- 20 **Ácido 3-[(3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-amino]-
benzoico**

- El compuesto del título se prepara a partir del producto del Ejemplo 4 mediante
repetir el método del Ejemplo 9, excepto que se utilizó ácido 3-amino-benzoico en
25 lugar de dietilamina.

Producción: 53 mg

Punto de fusión: 293-294 °C

106

¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 7.50 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.95(d, 1H), 8.36(s, 1H), 10.58 (s, 1H).

EJEMPLO 13: Ácido 4-[(3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)- amino]-benzoico

Ácido 4-[(3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-amino]-benzoico

10 El compuesto del título se prepara a partir del producto del Ejemplo 4 mediante repetir el método del Ejemplo 9, excepto que se utilizó ácido 4-amino-benzoico en lugar de dietilamina.

Producción: 110 mg

Punto de fusión: 298-300 °C ¹H RMN (DMSOd₆): θ = 7.55(s, 1H), 7.84 (d, 2H),
15 7.96 (d, 2H), 10.70 (s, 1H).

EJEMPLO 14: (4-metoxi-fenil) amida de Ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

20 **(4-metoxi-fenil)amida de ácido 3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico**

El compuesto del título se prepara a partir del producto del Ejemplo 4 mediante repetir el método del Ejemplo 9, excepto que se utilizó 4-metoxi-anilina en lugar de
25 dietilamina.

Producción: 94 mg

Punto de fusión: >350°C

107

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 3.74(s, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.92 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 8.46 (br, 2H), 9.82 (br, 1H).

EJEMPLO 15: 2-Metil-7-nitro-benzotiazol-5,6-diol

5

1-Bromo-4,5-dimetoxi-2-nitro-benceno

A la solución de 4-bromoveratrol (20 g) en ácido acético (50ml) se agrega 2M de ácido nítrico (48ml). Este se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego la solución de reacción se vierte en agua. El sólido resultante se filtra, se lava con agua y se seca bajo vacío.

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 3.85 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.38(s, 1H), 7.67 (s, 1H).

5,6-Dimetoxi-2-metil-benzotiazol

15

1-Bromo-4,5-dimetoxi-2-nitro-benceno (10 g) se suspende en etanol (50ml). A la mezcla de reacción se agrega la suspensión de sulfuro de sodio (5g) y azufre (0.65g) en etanol (12ml). La mezcla de reacción se ponen en reflujo 1.5 horas y luego el sólido resultante se filtra y se lava con agua caliente y etanol. El sólido seco se suspende con ácido acético (60ml) y acetanhidrida (35ml). A la suspensión se agrega gradualmente zinc (16.6g) y la suspensión se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos antes del filtrado. El residuo se evapora hasta secado. El producto se purifica por cromatografía de columna utilizando tolueno-acetato de etilo-ácido acético 8:1:1 como el eluyente.

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 2.72 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 7.44(s, 1H), 7.56 (s, 1H).

2-Metil-benzotiazol-5,6-diol

5,6-Dimetoxi-2-metil-benzotiazol (3.9g) se ponen en reflujo con 47% ácido bromhídrico (40ml) durante cuatro horas. El sólido se filtra y se seca bajo vacío.

5 ^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 2.66(s, 3H), 7.21(s, 1H), 7.33(s, 1H), 9.23(s, 2H)

2-Metil-7-nitro-benzotiazol-5,6-diol

2-Metil-benzotiazol-5,6-diol se disuelve en acetato de etilo y una solución de ácido nítrico en diclorometano (2M, 0.38ml) se agrega gradualmente a 20 °C. La solución se agita 10 min a temperatura ambiente y luego se vierte en agua hielo y se extrae con acetato de etilo y se evapora. El producto se purifica por cromatografía de columna utilizando tolueno-acetato de etilo-ácido acético 8:1:1 como el eluyente.

15 Producción: 75 mg

Punto de fusión: 219 °C

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 2.73 (s, 3H), 7.63 (s, 1H), 10.1-10.9 (br, 2H).

EJEMPLO 16: (5,6-Dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona

5-[1-(4-Benciloxi-3-metoxi-fenil)-met-(Z)-ilideno]-2-tioxo tiazolidin-4-ona-

4-Benciloxi-3-metoxi-benzaldehído (29g) se disuelve en ácido acético (16g) y luego se agregó rodanina (16g) y acetato de sodio (36g). La solución se pone en reflujo durante una hora. La solución de reacción se vierte en agua. El sólido se filtra, se lava con agua y se seca bajo vacío.

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 3.83 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.15-7.22 (q, 3H), 7.33-7.46 (m, 5H), 7.60 (s, 1H), 13.0-14.0 (br, 1H).

Ácido (Z)-3-(4-Benciloxi-3-metoxi-fenil)-2-mercapto-acrílico

5

5-[1-(4-Benciloxi-3-metoxi-fenil)-met-(Z)-ilideno]-2-tioxo tiazolidin-4-ona- (38g) y 2.5M de NaOH se calientan a 80 °C durante una hora. Luego la solución se enfría a 10 °C y se vierte lentamente en una solución de HCl al 6M (200ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una hora. El sólido se filtra, se lava con agua y se seca bajo vacío.

10

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 3.80 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 7.14-7.16 (d, 1H), 7.26-7.46 (m, 6H), 7.70 (s, 1H).

Ácido 6-Hidroxi-5-metoxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

15

Ácido (Z)-3-(4-Benciloxi-3-metoxi-fenil)-2-mercapto-acrílico (21 g) y yodo (21 g) en tetrahidrofurano (300ml) se agita en 60 °C durante 15 horas. Luego se vierte en agua (1 l) y se agrega 120 g de bisulfito de sodio. El producto se extrae con etilacetato y luego se extrae con bicarbonato de sodio. La fase acuosa se acidifica mediante ácido clorhídrico concentrado y se agita en temperatura ambiente durante una hora. El sólido se filtra, se lava con agua y se seca bajo vacío.

20

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 3.83 (s, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 9.70 (br, 1H), 12.8-13.3 (br, 1H).

Ácido 6-Hidroxi-5-metoxi-7-nitro-benzo [b] tiofeno-2-carboxílico

25

110

Ácido 6-Hidroxi-5-metoxi-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (3.2g) se disuelve en acetato de etilo (200ml) y una solución de ácido nítrico en diclorometano (2M, 7.7ml) se agrega gradualmente a 0 °C. La solución se agita 30 min a temperatura ambiente y luego se vierte en agua fría con hielo y se filtra. El sólido se lava con acetato de etilo y se seca bajo vacío.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 3.96 (s, 3H), 7.95 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 11.5-12.0 (br, 1H), 12.8- 13.6 (br, 1H).

(6-Hidroxi-5-metoxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona

10

Ácido 6-Hidroxi-5-metoxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (2.7g) se disuelve en tolueno (45ml). Se agrega Cloruro de tionilo (1.2ml) y N,N-dimetilformamida (4 gotas). La solución se agita a 80 °C durante dos horas y luego esta se evapora. El residuo se disuelve en di clorometano (45 ml) y morfolina (1.4 ml) y se agrega trietilamina (1.2ml). La solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La solución de agua y 2M de HCl se agrega a la solución. El sólido se lava con agua y se seca bajo vacío.

20

¹H RMN (DMSOd₆): δ = 3.67 (b, 4H), 3.69 (b, 4H), 3.95 (s, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 11.0-11.8 (br, 1H).

(5,6-Dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona

(6-Hidroxi-5-metoxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-mofolin-4-il-metanona (1,0 g) se disuelve en acetato de etilo (1 lml) y se agrega piridina (14ml). Luego se agrega gradualmente tricloruro de aluminio (0.47g) a la solución. La mezcla de reacción se pone en reflujo durante 2 horas a 110 °C. A la solución de reacción caliente (60 °C) se agrega la mezcla de hielo y ácido clorhídrico concentrado (1:1) y luego se

U

agita a temperatura ambiente durante una hora. El sólido se filtra, se lava con agua y se trata con dietil éter.

Producción: 114 mg

Punto de fusión: 266 °C

5 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 3.65 (b, 4H), 3.68 (b, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 10-11 (br, 2H).

EJEMPLO 17: Ácido 5,6-Dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

10 4-Benciloxi-3-etoxi-benzaldehído

A la solución de 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldehído (83g) en N,N-dimetilformamida (400ml) se agrega gradualmente 10 M de hidróxido de sodio (55 ml) y luego se agrega cloruro de bencilo (60ml) a una temperatura por debajo de 40°C. La
15 mezcla se agita a temperatura ambiente durante media hora y durante 2 horas a 60° C. La solución se vierte en agua fría con hielo (2 l) y se extrae con dietil éter. La fase orgánica se lava con agua y hidróxido de sodio al 5M y luego se seca y se evapora. El producto se recrystaliza a partir tolueno-heptano.

20 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 1.34 (t, 3H), 4.12 (q, 2H), 5.24 (s, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.34-7.53 (m, 7H), 9.83 (s, 1H).

4-Benciloxi-5-etoxi-2-nitro-benzaldehído

4-Benciloxi-3-etoxi-benzaldehído (20g) se disuelve en diclorometano (100ml) y una
25 solución de ácido nítrico en diclorometano (2M, 200ml) se agrega gradualmente a una temperatura por debajo de 30° C. La solución se agita a temperatura ambiente

durante 10 minutos y luego se vierte en agua fría con hielo. La fase orgánica se lava con Hidróxido de sodio al 1M y agua y luego se seca y se evapora.

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 1.37 (t, 3H), 4.25 (q, 2H), 5.34 (s, 2H), 7.36-7.49 (m, 5H), 7.82 (s, 1H), 10.19 (s, 1H)

5

5-Etoxi-4-hidroxi-2-nitro-benzaldehído

4-Benciloxi-5-etoxi-2-nitro-benzaldehído (23g) se disuelve en ácido acético (93ml) y ácido clorhídrico concentrado (10ml). La solución de reacción se pone en reflujo durante 24 horas. Luego la solución se evapora hasta secado y el residuo se disuelve en dietil éter. El producto se extrae con Hidróxido de sodio al 1M y se acidifica con 6M de ácido clorhídrico. El sólido resultante se filtra y se seca bajo vacío.

10

^1R RMN (DMSO-d_6): δ = 1.37 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 10.6-11.2 (br, 1H).

15

5-Etoxi-4-hidroxi-2,3-dinitro-benzaldehído

5-Etoxi-4-hidroxi-2-nitro-benzaldehído (1.6g) se disuelve en diclorometano (30ml) y agrega gradualmente una solución de ácido nítrico en diclorometano (2M, 13ml) se a una temperatura por debajo de 3 0° C. La solución se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se vierte en agua fría con hielo. La fase orgánica se lava con agua y luego esta se seca y se evapora.

20

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 1.41 (t, 3H), 4.32 (q, 2H), 7.56 (s, 1H), 9.93 (s, 1H).

25

4,5-Dietoxi-2,3-dinitro-benzaldehído

5-Etoxi-4-hidroxi-2,3-dinitro-benzaldehído (3.77g), N,N-dimetilformamida (35ml), K_2CO_3 (3.877g) y bromuro de etilo (50ml) se ponen en reflujo 24 horas. A la solución de reacción se agrega dietil éter (100ml) y luego se lava con agua e Hidróxido de sodio al 1M. La solución se seca y se evapora.

- 5 1H RMN ($DMSO-d_6$): δ = 1.26 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 4.36 (m, 6H), 7.70 (s, 1H), 10.05 (s, 1H).

Metil éster de ácido 5,6-Dietoxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

- 10 4,5-Dietoxi-2,3-dinitro-benzaldehído (1.53g) se disuelve en N,N-dimetilformamida (6ml) y luego se agrega metiltioglicolato (1.36ml). Se agrega Trietilamina (2.6ml) en frío a la solución de reacción. La mezcla se agita durante la noche. El sólido se filtra y se lava con N,N-dimetilformamida.

- 1H RMN ($DMSO-d_6$): δ = 1.39 (t, 3H), 1.44 (t, 3H), 4.24 (t, 3H), 4.28 (q, 3H), 8.08
15 (s, 1H), 8.19 (s, 1H).

Ácido 5,6-Dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

- Metil éster de ácido 5,6-Dietoxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (160mg),
20 ácido bromhídrico (8ml) y ácido acético (8ml) se ponen en reflujo durante seis horas y se agita a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se filtra y se lava con una solución de ácido acético y ácido bromhídrico (1:1) y agua. El producto se recristaliza a partir acetonitrilo.

Producción: 90 mg

- 25 1H RMN ($DMSO-d_6$): δ = 7.71 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 10-11 (br, 2H), 13-13.5 (br, 1H).

EJEMPLO 18: Ácido 5,6-Dihidroxi-7-nitro-benzofuran-2-carboxílico

114

2,4-Dihidroxi-5-metoxibenzaldehído

2,4,5-Trimetoxibenzaldehído (20 g) se disuelve en diclorometano (20 ml) y cloruro
5 de aluminio (34.1 g) se agrega en porciones pequeñas. La mezcla resultante se
agita a temperatura ambiente durante 5 horas y luego se vierte en ácido agua con
hielo ácida. La capa de diclorometano se separa y la fase acuosa se extrae con
acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se extraen con 1 N de NaOH.
La fase acuosa se acidifica con HCl y el precipitado se filtra. El producto se
10 recristaliza a partir tolueno.

¹HRMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ - 3.74 (s, 3H), 6.41 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 9.96 (s,
1H), 10.4 (br, 1H), 10.52 (br, 1H).

4-Benciloxi-2-hidroxi-5-metoxibenzaldehído

15

2,4-Dihidroxi-5-metoxibenzaldehído (6.0 g), bromuro de bencilo (9.7 g) y 1,8-
diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (8.6 g) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se
calientan a 100 °C bajo nitrógeno durante 5 horas. Después de enfriar a
temperatura ambiente, se agrega 1 N de NaOH y la mezcla se lava con acetato de
20 etilo. La fase acuosa se acidifica con HCl y el precipitado se filtra.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.74 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 7.17 (s,
1H), 7.36-7.47 (m, 5H), 10.02 (s, 1H), 10.68 (s, 1H).

Etil éster de ácido (5-Benciloxi-2-formil-4-metoxifenoxi) acético

25

4-Benciloxi-2-hidroxi-5-metoxibenzaldehído (2.9 g), bromoacetato de etilo (2.3 g) y
1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (2.1 g) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se

US

calientan a 100° C bajo nitrógeno durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agrega agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Acetato de etilo se lava con 1 N de NaOH y 1N de HCl, se seca con Na₂SO₄ y se evapora hasta secado.

- 5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.20 (t, 3H, J 7.2 Hz), 3.76 (s, 3H), 4.15 (q, 2H, J 7.2 Hz), 4.98 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.36-7.47 (m, 5H), 10.29 (s, 1H).

Etil éster de ácido 6-Benciloxi-5-metoxibenzofuran-2-carboxílico

10

Etil éster de ácido (5-Benciloxi-2-formil-4-metoxifenoxi) acético (1.5 g), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0.33 g) y ácido acético (0.026 g) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se agitan a 100 °C bajo nitrógeno durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se vierte en agua hielo y el precipitado se filtra.

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.32 (t, 3H, J 7.1 Hz), 3.82 (s, 3H), 4.37 (q, 2H, J 7.1 Hz), 5.18 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.33-7.50 (m, 6H), 7.62 (d, 1H, J 0.8 Hz).

Etil éster de ácido 6-Hidroxi-5-metoxi-benzofuran-2-carboxílico

20

Etil éster de ácido 6-Benciloxi-5-metoxibenzofuran-2--carboxílico (7.3 g), ácido acético (45 ml) y HCl concentrado (24 ml) se agitan a 50° C durante 0.5 horas. Se agrega Agua y el pH se ajusta a 3 con NaOH. La mezcla se extrae con acetato de etilo. El Acetato de etilo se seca con Na₂SO₄ y se evapora hasta secado. El producto se recrystaliza a partir tolueno.

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.32 (t, 3H, J 7.1 Hz), 3.82 (s, 3H), 4.31 (q, 2H, J 7.1 Hz), 7.07 (d, 1H, J 0.9 Hz), 7.20 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, J 0.9 Hz).

Etil éster de ácido 6-Hidroxi-5-metoxi-7-nitro-benzofuran-2-carboxílico

Etil éster de ácido 6-Hidroxi-5-metoxibenzofuran-2-carboxílico (1.5 g) se disuelve
5 en diclorometano (30 ml) y la solución se enfría a -20° C. Se agrega 1M de HNO₃
en diclorometano (6.4 ml) y después de 10 minutos la mezcla se vierte en agua
hielo. La capa de diclorometano se separa y la fase acuosa se extrae con acetato
de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan con Na₂SO₄ y se evaporan
hasta secado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.33 (t, 3H, J 7.1 Hz), 3.94 (s,
10 3H, 4.35 (q, 2H, J 7.1 Hz), 7.57 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 11.3 (br, 1H).

Ácido 5,6-Dihidroxi-7-nitro-benzofuran-2-carboxílico

Etil éster de ácido 6-Hidroxi-5-metoxi-7-nitro-benzofuran-2-carboxílico (0.25 g) se
15 disuelve en diclorometano y se enfría a -5° C. Una solución de 1M de tribromuro
de boro en diclorometano (4.5 ml) se agrega y la mezcla se agita a 0 °C durante
24 horas. La mezcla se vierte en agua hielo y la capa de diclorometano se separa.
La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se
secan con Na₂SO₄ y se evaporan hasta secado. El producto se purifica por
20 cromatografía de columna de fase inversa utilizando metanol (1%) en
diclorometano como un eluyente.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.37 (s, 1H), 7.53 (s, 1H).

EJEMPLO 19: 5,6-Dihidroxi-2-metil-7-nitro-benzo[b]isotiazol-3-ona

25

Ácido 2-Mercapto-4,5-dimetoxibenzoico

112

A una solución de ácido 2-amino-4,5-dimetoxibenzoico (10.2 g) en HCl (9 ml de HCl constante y 30 ml de agua) se agrega una solución de NaNO_2 (3.6 g en 20 ml de agua) a 5 °C y se agita durante 2 horas. La solución de diazonio se filtra y el filtrado se agrega a una solución fría de Na_2S_2 preparada a partir de nonahidrato de sulfuro de sodio (11.6 g en 20 ml de agua) y azufre (1.5 g) en solución de NaOH (1.8 g en 20 ml de agua). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche, se filtra y se acidifica con HCl concentrado. El precipitado se filtra. El producto es una mezcla de ácido de 2-mercapto-4,5-dimetoxi-benzoico y el producto dimerizado 4,4',5,5'-tetrametoxi-2,2'-ditiobis(ácido benzoico) y se utilizó para la siguiente etapa sin purificación.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = monómero 3.65 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), producto dimerizado 3.59 (s, 6H), 3.78 (s, 6H), 7.24 (s, 2H), 7.48 (s, 2H).

15 Cloruro de 2-Clorosulfenil-4,5-dimetoxibenzoilo

Ácido 2-Mercapto-4,5-dimetoxibenzoico (12.8 g), tolueno (50 ml) y cloruro de tionilo (100 ml) se calientan a 80 °C durante tres horas. El disolvente y el exceso de SOCl_2 se evaporan. Tolueno se agrega al residuo y la mezcla se evapora de nuevo hasta secado. El residuo se suspende en tolueno (50 ml), se agrega cloruro de sulfurilo (14.3 ml), y la mezcla se calienta a 65 °C durante 2 horas. La mezcla se evapora hasta secado y el residuo se utiliza para la siguiente etapa sin purificación.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.84 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.79 (s, 1H).

5,6-Dimetoxi-2-metilbenzo[d]isotiazol-3-ona

Cloruro de 2-Clorosulfenil-4,5-dimetoxibenzoil (5.0 g) se disuelve en piridina (30 ml) y hidrocloreuro de metilamina (6.0 g) se agrega. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 días. Se agrega Acetato de etilo y la mezcla se lava con 1 N de HCl y agua. El Acetato de etilo se seca con Na₂SO₄ y se evapora hasta secado. El producto crudo se purifica por cromatografía flash eluyendo con heptano-acetato de etilo (1:9).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.30 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3 H), 7.26 (s, 1H), 7.53 (s, 1H).

5,6-Dihidroxi-2-metilbenzo[d]isotiazol-3-ona

A una suspensión de 5,6-dimetoxi-2-metilbenzo[d]isotiazol-3-ona-(0.35 g) en diclorometano (30 ml) tribromuro de boro (3.1 ml, 1 M de solución en diclorometano) se agrega a -40 °C. La mezcla se le permite calentar a -10 °C. Al siguiente día se agrega metanol (30 ml) y la mezcla se evapora hasta secado. Al residuo se agrega solución de sulfito de sodio (9 ml, 5% en agua) y solución salina (9 ml). Después de agitar a 0 °C el precipitado se filtra.

¹H RMN (400 MHz, DMSOd₆): δ = 3.24 (s, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.20 (s, 3H), 9.53 (br, 1H), 10.0 (br, 1H).

6-acetoxi-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-benzo[d]isotiazol-5-il éster de Ácido acético

5,6-Dihidroxi-2-metilbenzo[d]isotiazol-3-ona-(0.23 g) se suspende en N,N-dimetilformamida y trietilamina (0.47 g) y ácido acético anhidrido (0.24 g) se

agregaron a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora la mezcla se vierte en agua hielo y el precipitado se filtra.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.31 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.94 (s, 1H).

5

6-hidroxi-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-benzo[d]isotiazol-5-il éster de Ácido acético

10 A una solución de 6-acetoxi-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-benzo[d]isotiazol-5-il éster de ácido acético (0.21 g) en dimetilformamida morfolina (0.070 g) se agrega a 0 °C. La mezcla se agita a 0 °C durante una hora y luego se vierte en agua hielo. El producto precipitado se filtra.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.27 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 10.72 (s, 1H).

15

6-hidroxi-2-metil-7-nitro-3-oxo-2,3-dihidro-benzo[d]isotiazol-5-il éster de Ácido acético

20 A una solución de 6-hidroxi-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-benzo[d]isotiazol-5-il éster de ácido acético (0.055 g) en ácido acético a 10 °C se agrega ácido nítrico (100% 0.015 g) y se agita en continuo a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se vierte en agua hielo y se extrae con acetato de etilo. El Acetato de etilo se seca y se evapora hasta secado.

¹H RMN (400 MHz, DMSOd₆): δ = 2.29 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 7.73 (s, 1H).

25

5,6-Dihidroxi-2-metil-7-nitro-benzo[d]isotiazol-3-ona

6-hidroxi-2-metil-7-nitro-3-oxo-2,3-dihidro-benzo[d]isotiazol-5-il éster de Ácido acético (0.046 g) en metanol-HCl (14:1, 7 ml) se calienta a 60° C durante tres horas. La mezcla se evapora hasta secado. El producto crudo se purifica por cromatografía flash utilizando acetato de etilo como un eluyente y seguido por
5 cristalización a partir de isopropanol-metanol.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ - 3.30 (s, 3H), 7.49 (s, 1H).

EJEMPLO 20: (5,6-Dihidroxi-3-metil-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)morfolin-4-il-metanona

10

(5,6-Dimetoxi-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)morfolin-4-il-metanona

(3-Cloro-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-il)morfolin-4-il-metanona (3.0 g) del Ejemplo 8, trimetilaluminio (3.2 g) y [1,3- bis(difenilfosfino)propano]dicloroníquel (2) (1.2 g)
15 en 1,2-dimetoxietano (100 ml) se ponen en reflujo bajo argón durante 10 horas. A la mezcla fría se agrega etanol (50 ml), agua y HCl respectivamente y la mezcla se extrae con acetato de etilo. El Acetato de etilo se seca y se evapora hasta secado. El producto crudo se purifica por cromatografía flash eluyendo con heptano-acetato de etilo (5:5).

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.34 (s, 3H), 3.52 (br, 4H), 3.61 (br, 4H), 3.83 (s, 3H)₃ 3.85 (s, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.54 (s, 1H).

(5,6-Dihidroxi-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)morfolin-4-il-metanona

25 A una solución de (5,6-dimetoxi-3-metilbenzo[6]tiofen-2-il)morfolin-4-il-metanona (0.80 g) en diclorometano (8 ml) tribromuro de boro (5.2 ml, 2 M de solución en diclorometano) se agrega a 0 °C. La mezcla se le permite calentar a temperatura

ambiente. Después de 2 horas a temperatura ambiente metanol (16 ml) se agrega y los disolventes se evaporan. Al residuo se agrega una solución de sulfito de sodio (16 ml, 5% en agua) y después de agitar durante 0.5 horas el precipitado se filtra.

- 5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.24 (s, 3H), 3.51 (br, 4H), 3.59 (br, 4H), 7.07 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.42 (s, 1H).

(5,6-Dihidroxi-3-metil-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)morfolin-4-il-metanona

- 10 (5,6-Dihidroxi-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)mofolin-4-il-metanona (0.10 g) se disuelve en acetato de etilo (60 ml). Se agrega Ácido nítrico (2 ac, 2 M de solución en diclorometano) en porciones pequeñas a 55 °C. 15 minutos después de la última adición la mezcla se enfría, se lava con agua, se seca con Na₂SO₄ y se concentra en un volumen pequeño. El producto precipitado se filtra.

- 15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.31 (s, 3H), 3.53 (br, 4H), 3.61 (br, 4H), 7.54 (s, 1H), 10.5 (br, 2H).

EJEMPLO 21: etil éster de ácido 5,6-Dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

20

Etil éster de ácid5,6-Dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

- Ácido 5,6-Dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (50 mg, 0.20 mmol) del Ejemplo 17 y cloruro de tionilo (130 µl) en etanol (2 ml) se ponen en reflujo durante 25 1.5 horas, se evapora hasta secado y se recristaliza a partir etanol.

Producción: 46 mg

¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 8.13 (1H, s), 7.72 (1H, s), 4.34 (2H, q), 1.34 (3H, t).

(22)

EJEMPLO 22: 5,6-Dihidroxi-4-nitro-isobenzofuran-1,3-diona**5,6-Dimetoxi-3H-isobenzofuran-1 -ona**

5

Una mezcla de ácido 3,4-dimetoxi-benzoico (10 g) en 37% de HCl (150 ml) y formaldehído (25 ml, 37 % en peso de solución en agua) se calienta a 90 °C durante 4y tres cuartos. de hora, y luego el material insoluble se remueve mediante filtración. El filtrado se apaga con agua (200 ml) y se extrae tres veces con acetato de etilo (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con NaOH acuoso (40 ml, 2.5 M) y agua (100 ml). El disolvente orgánico se seca bajo Na₂SO₄, anhidro, se filtra y se evapora hasta secado

10

Producción: 8.9 g

¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 7.27 (1H, s), 7.24 (1H, s), 5.28 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.84 (3H, s).

15

Ácido 4,5-Dimetoxi-eftálico

A una mezcla de 5,6-dimetoxi-3H-isobenzofuran-1-ona-(4.5 g) y 7% de NaOH acuoso (47 ml) se agrega KMnO₄ (4.0 g) diluido en agua (125 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 días. El material insoluble se remueve mediante filtración. El filtrado se enfría con un baño de agua con hielo y se acidifica con HCl concentrado. La solución ácida se extrae tres veces con acetato de etilo (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan bajo Na₂SO₄ anhidro y se evaporan.

20

25

Producción: 4.8 g ¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 7.19 (2H, s), 3.83 (6H, s).

123

5,6-Dimetoxi-4-nitro-isobenzofuran-1,3-diona

Ácido 4,5-Dimetoxi-eftálico (1.0 g) se enfría en un baño de agua con hielo. Una mezcla enfriada de ácido sulfúrico (3.0 ml) y ácido nítrico fumante (3.0 ml) se
5 agrega en gotas. La mezcla se agita durante 10 minutos y se deja descansar durante 10 minutos. Se agrega una mezcla de solución salina y hielo (1:1). El sólido se filtra, se lava con agua y se recristaliza a partir etanol.

Producción: 0.46 g

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 8.19 (1H, s), 4.11 (3H, s), 4.05 (3H, s).

10

5-Hidroxi-6-metoxi-4-nitro-isobenzofuran-1,3-diona

5,6-Dimetoxi-4-nitro-isobenzofuran-1,3-diona (346 mg), 48% de bromuro de hidrógeno (1.5 ml), Ácido acético (15 ml) y trietilamonio bromuro de bencilo (37
15 mg) se calientan a 140 °C durante tres horas. El ácido acético y agua se remueven en vacío. El resto se filtra a través de gel de sílice utilizando una mezcla de tolueno, acetato de etilo y metanol (8:1:1) como el eluyente. Las fracciones apropiadas se recolectan y se evaporan.

Producción: 275 mg

20 ^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 7.44 (1H, s), 3.85 (3H, s).

5,6-Dihidroxi-4-nitro-isobenzofuran-1,3-diona

5-Hidroxi-6-metoxi-4-nitro-isobenzofuran-1,3-diona (115 mg), cloruro de aluminio
25 (80 mg) se mezclan con acetato de etilo (3 ml). Se agrega en gotas Piridina (155 μl) en acetato de etilo (2 ml). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 0.5 horas, se calienta a reflujo durante tres horas, y luego se

124

apaga con agua (0.5 ml) y HCl conc.(0.5 ml) a 60 °C. El Acetato de etilo y el agua se remueven en vacío. El resto se mezcla con solución salina (2 ml) y se extrae dos veces con acetato de etilo (15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, anhidro, se filtran, se evaporan y se trituran con dietil éter.

5 Producción: 55 mg

¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 7.42 (1H, s).

EJEMPLO 23: 5,6-Dihidroxi-4-nitro-3H-isobenzofuran-1-ona

10 **5,6-Dihidroxi-3H-isobenzofuran-1-ona**

5,6-Dimetoxi-3H-isobenzofuran-1-ona-(2.91 g) se disuelve en diclorometano (150 ml) seguido al enfriar a -50 °C. Se agrega en gotas Tribromuro de boro (34.9 ml, 1.0M de solución en diclorometano) agrega en gotas bajo atmósfera de nitrógeno.

15 La mezcla se le permite lentamente calentarse durante la noche a temperatura ambiente y agitación continua durante tres horas. La reacción se apaga con metanol seguido por evaporación hasta secado. El resto se mezcla con 5% de Na₂SO₃ acuoso (20 ml) y solución salina (20 ml) y se filtra.

Producción: 2.31 g

20 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 10.22 (1H, bs), 9.70 (1H, bs), 7.09 (1H, s), 6.93 (1H, s), 5.17 (2H, s).

6-acetoxi-3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il éster de Ácido acético (8).

25 5,6-Dihidroxi-3H-isobenzofuran-1-ona-(2.26 g), anhídrido acético (25 ml) y piridina (2.31 ml) se agitan durante 5 horas a temperatura ambiente. El Anhídrido acético

se remueve en vacío y el resto se mezcla con agua (20 ml), se filtra y se lava con agua.

Producción: 3.35 g

¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 7.81 (1H, s), 7.64 (1H, s), 5.42 (2H, s), 2.34 (3H, s), 2.32
5 (3H, s).

6-hidroxi-3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il éster de Ácido acético

6-acetoxi-3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il éster de Ácido acético (5.0 g) se
10 disuelve en N,N-dimetilformamida (100 ml) seguido por la adición de morfolina
(1.78 ml). La solución se agita a temperatura ambiente durante la noche seguido
por concentración en presión reducida. Se agrega Acetato de etilo (200 ml) al
resto. La fase orgánica se lava dos veces con una mezcla de HCl acuosa (50 ml,
2M) y solución salina (50 ml). El disolvente orgánico se seca sobre Na₂SO₄,
15 anhidro, se filtra y se evapora hasta secado.

Producción: 3.96 g

¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 11.01 (1H, bs), 7.51 (1H, s), 7.12 (1H, s), 5.29 (2H, s),
2.28 (3H, s)-

20 6-hidroxi-7-nitro-3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il éster de Ácido acético

6-hidroxi-3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il éster de Ácido acético (3.8 g) se
mezcla con ácido acético (150 ml) seguido por la adición de 65% de ácido nítrico
(2.5 ml). Luego de la disolución la mezcla se agita a temperatura ambiente durante
25 2 horas seguida por la remoción del ácido acético y agua en vacío. El resto se
filtra a través de gel de sílice utilizando una mezcla de tolueno, acetato de etilo y

metanol (8:1:1) como el eluyente. Las fracciones apropiadas se recolectan y se evapora hasta secado.

Producción: 4.1 g

$^1\text{H RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 7.91$ (1H, s), 5.59 (2H, s), 2.33 (3H, s).

5

5,6-Dihidroxi-4-nitro-3H-isobenzofuran-1-ona

6-hidroxi-7-nitro-3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il éster de Ácido acético (4.1 g) se suspende en metanol (150 ml) y 37% de HCl (20 ml) seguido por agitación a temperatura ambiente durante tres días. El precipitado se filtra y se lava con metanol.

10

Producción: 2.25 g

$^1\text{H RMN}$ ($\text{DMSO}d_6$): $\delta = 7.32$ (1H, s), 5.50 (2H, s).

15

EJEMPLO 24: 5,6-Dihidroxi-4,7-dinitro-3H-isobenzofuran-1-ona

5,6-Dimetoxi-4,7-dinitro-3H-isobenzofuran-1-ona

5,6-Dimetoxi-3H-isobenzofuran-1-ona (582 mg) se enfria en un baño de agua con hielo. Una mezcla enfriada de ácido sulfúrico (2 ml) y ácido nítrico fumante (2 ml) se agrega en gotas. La mezcla se agita durante 15 minutos y se deja descansar durante 45 minutos. La reacción se apaga con hielo. La fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo (30 ml) y se lava con solución salina (15 ml). El disolvente orgánico se seca sobre Na_2SO_4 , anhidro, se filtra y se evapora hasta secado.

25

Producción: 586 mg

$^1\text{H RMN}$ ($\text{DMSO}d_6$): $\delta = 5.67$ (2H, s), 4.12 (3H, s), 4.00 (3H, s).

12A

5-Hidroxi-6-metoxi-4,7-dinitro-3H-isobenzofurani-1-ona

5,6-Dimetoxi-4,7-dinitro-3H-isobenzofuran-1-ona (450 mg), ácido acético (15 ml) y
5 37% de HCl acuoso (3 ml) se ponen en reflujo durante 7.25 horas. El ácido acético
y el agua se evaporan en vacío. El residuo se purifica por cromatografía de
columna (tolueno-acetato de etilo-metanol 8:1:1).

Producción: 215 mg

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 5.48 (2H, s), 3.86 (3H, s).

10

5,6-Dihidroxi-4,7-dinitro-3H-isobenzofuran-1-ona

5-Hidroxi-6-metoxi-4,7-dinitro-3H-isobenzofuran-1-ona (210 mg) se disuelve en
acetato de etilo (2.5 ml) seguido por la adición de cloruro de aluminio (132 mg) en
15 atmósfera de nitrógeno. Se agrega en gotas Piridina (265 μl , 3.28 mmol). La
mezcla resultante se calienta a reflujo durante 2 horas, y luego se apaga con agua
(0.5 ml) y HCl conc. (0.5 ml) a 75 °C. Se agrega Acetato de etilo (15 ml) y las fases
se separan. La capa acuosa se extrae once con acetato de etilo (15 ml). Las
capas orgánicas combinadas se secan Na_2SO_4 anhidro. El producto se filtra, se
20 evapora hasta secado y se recristaliza a partir heptano-tolueno-acetato de etilo.

Producción: 76 mg

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 5.41 (2H, s).

EJEMPLO 25: 7-Nitro-2-fenil-benzotiazol-5,6-diol

25

Catecol ciclohexilideno cetal

128

Catecol (55 g), ciclohexanona (65 ml), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0.50 ml) y tolueno (500 ml) se ponen en reflujo en un aparato Dean-Stark durante 4.5 horas. La mezcla de reacción se lava con solución de NaOH y agua, se seca y se evapora hasta secado.

5 Producción: 90 g

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 1.46 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.85 (t, 4H, J 6.2), 6.75-6.85 (m, 4H)

4-Nitrocatecol ciclohexilideno cetal

10

A una solución de catecol ciclohexilideno cetal (87.3 g) en cloruro de metileno (900 ml) se agrega una solución de ácido nítrico en cloruro de metileno (2 M, 250 ml) a una rata para mantener la temperatura a aproximadamente 25° C con el uso de un baño de agua. La mezcla del producto se lava con hidróxido de sodio (1 M, 500 ml). La fase orgánica se separa, se seca y se evapora.

Producción: 106 g

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 1.49 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 1.95 (t, 4H, J 6.2), 7.08 (d, 1H, J 8.8 Hz), 7.70 (d, 1H, J 2.4 Hz), 7.86 (dd, 1H, J 2.4 y 8.8).

20 4-Aminocatecol ciclohexilideno cetal

4-Nitrocatecol ciclohexilideno cetal (2 g) se hidrogena en acetato de etilo (12 ml) con Pd-C (0.2 g) como un catalizador.

Producción: 1.77 g

25 ^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 1.45 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.79 (m, 4H), 4.62 (br, 2H), 5.94 (dd, 1H, J 3.1 y 12.2 Hz), 6.14 (d, 1H, J 3.1), 6.48 (d, 1H, J 12.2 Hz).

2-Fenil-benzotiazol-5,6-diol ciclohexilideno cetal

4-Aniinocatecol ciclohexilideno cetal (1.77 g), benzaldehído (0.82 ml) y azufre (0.55 g) se ponen en reflujo en dimetil acetamida (8.6 ml) durante dos horas. La
5 mezcla de reacción se vierte en agua (100 ml) y se extrae con éter (100 ml), se seca se evapora y se recristaliza a partir acetonitrilo.

Producción: 0.93 g

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 1.49 (m, 2H), 1.69 (m, 4H), 1.94 (m, 4H), 7.50-7.57 (m, 5H), 7.99-8.01 (m, 2H).

10

7-Nitro-2-fenil-benzotiazol-5,6-diol ciclohexilideno cetal

A una solución de the 2-fenil-benzotiazol-5,6-diol ciclohexilideno cetal (0.93 g) en ácido acético (25 ml) se agrega ácido nítrico concentrado (1.5 ml). La mezcla de
15 reacción se filtra. Se agrega agua al filtrado y el precipitado se filtra. El último producto se recristaliza a partir acetonitrilo.

Producción: 0.40 g

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 1.57 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 2.10 (m, 4H), 7.58-7.60 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 8.09-8.11 (m, 2H).

20

7-Nitro-2-fenil-benzotiazol-5,6-diol

7-Nitro-2-fenil-benzotiazol-5,6-diol ciclohexilideno cetal (0.35 g), ácido acético (8.8 ml) y ácido clorhídrico concentrado (3.5 ml) se ponen en reflujo durante dos horas.

25 El producto se filtra y se lava con ácido acético.

Producción: 0.27 g

Punto de fusión: 221 -224° C

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 7.55-7.58 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 8.07-8.09 (m, 2H), 10.6 (br, 2H).

EJEMPLO 26: metil éster de ácido 6,7-Dihidroxi-5-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

4-Hidroxi-3-metoxi-5-nitrobenzaldehído

A una solución de ácido nítrico concentrado (900 ml) y agua (900 ml) se agrega 4-hidroxi- 3-metoxibenzaldehído (300 g) a una temperatura por debajo de 10° C. Después de agitar 1 hora a 0 °C el precipitado se filtra y se lava con agua.

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 3.90 (s, 3H), 7.64 (d, 1H, J 1.8 Hz), 8.09 (d, 1H, J 1.8 Hz), 9.88 (s, 1H).

2-Bromo-3,4-dihidroxi-5-nitrobenzaldehído

El producto de la etapa de reacción previa, ácido bromhídrico concentrado (2 l) y ácido acético (2 l) se ponen en reflujo durante 2 días. Agua (1 l) y solución de Na_2SO_4 (1 l) se agregaron y la mezcla se extrae con éter. La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 y se evapora hasta un volumen pequeño. El producto precipitado se filtra.

^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 7.92 (s, 1H), 10.3 (s, 1H).

2-Bromo-3,4-dietoxi-5-nitrobenzaldehído

25

2-Bromo-3,4-dihidroxi-5-nitrobenzaldehído (5.2 g), bromuro de etilo (4.5 ml) y N,N-diisopropiletilamina (10.5 ml) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se agitan a 70 °C

durante 2 días. La mezcla se vierte en agua y se extrae con éter. La fase orgánica se lava con solución de NaOH, se seca con Na₂SO₄ y se evapora hasta secado. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 1.33 (t, 3H, J 8.0 Hz), 1.40 (t, 3H, J 8.0 Hz), 4.15 (q, 2H, 8.0 Hz), 4.30 (q, 2H, J 8.0 Hz), 8.09 (s, 1H), 10.2 (s, 1H).

5

Metil éster de ácido 6,7-Dietoxi-5-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

A una solución de 2-bromo-3,4-dietoxi-5-nitrobenzaldehído (1.5 g) en N,N-dietilformamida (5 ml) se agregó metil tioglicolato (1.5 g) y trietilamina (2.2 ml) a 10 0° C. Se agita en continuo a temperatura ambiente durante la noche. Se agrega 1 M de HCl y el producto se extrae con éter. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y se evapora. El producto crudo se tritura con metanol.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 1.34 (t, 3H, J 7.8 Hz), 1.39 (t, 3H, J 7.8 Hz), 3.92 (s, 3H), 4.22 (q, 2H, J 7.8 Hz), 4.31 (q, 2H, J 7.8 Hz), 8.30 (s, 1H), 8.82 (s, 1H).

15

Metil éster de ácido 6,7-Dihidroxi-5-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Metil éster de ácido 6,7-Dietoxi-5-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0.77 g) cloruro de zinc (5.0 g) y HCl concentrado (1.3 ml) se mezclan y se calientan a 100° 20 C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría. Se agrega agua (20 ml) y el precipitado se filtra. El producto crudo se recristaliza dos veces a partir de metanol.

Punto de fusión: 216-218°C

¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 3.84 (s, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 10.2 (br, 2H).

25

EJEMPLO 27: 1-(5,6-Dimetoxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-nonan-1-ona

32

1-(5,6-Dimetoxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-nonan-1-ona

Ácido 5,6-Dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0.1 g) del Ejemplo 17, 1-octanol (2ml) y ácido sulfúrico concentrado (una gota) se ponen en reflujo a 120° C durante tres horas. El producto se purifica por cromatografía de columna utilizando tolueno-acetato de etilo- ácido acético 8:1:1 como el eluyente.

Punto de fusión: 115-117 °C.

Producción: 62.4 mg

¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 0.83-0.87 (m, 3H), 1.26-1.39 (m, 10H), 1.68-1.73 (m, 2H), 4.26- 4.30 (q, 2H), 7.69 (s, 1H), 8.11 (s, 1H).

EJEMPLO 28: (3-Cloro-5,6-dihidroxi-4,7-dinitro-benzo[b]tiofen-2-il)- morfolin-4-il-metanona**(3-Cloro-5,6-dihidroxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona**

Cloruro de aluminio (6.62g) se agrega gradualmente en acetonitrilo frío (14.7ml) a 10° C y luego se agrega yoduro de sodio (5.57g). La solución se agita a temperatura ambiente 30 min. Se agrega (3-Cloro-5, 6-dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-mofolin-4-il-metanona (2.g) del Ejemplo 8. La solución se agita a 50° C cinco horas y a temperatura ambiente durante la noche. 2N de HCl (8.4ml) se agrega en la solución de reacción fresca y luego sulfito de sodio (1.58g) y agua (35ml). La mezcla se agita a 40° C 30 min. El producto se filtra, se lava con agua y se seca bajo vacío.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 3.52 (m, 4H), 3.63 (m, 4H), 7.11 (1H), 7.32 (1H), 9.63 (1H), 9.70 (1H).

(3-Cloro-5,6-dihidroxi-4,7-dinitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il- metanona

(3-Cloro-5,6-dihidroxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona (1.0g) se suspende en ácido metanosulfónico (20ml) y luego se agrega gradualmente nitrato de potasio (0.73g). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente y después de 15 min se vierte en agua hielo (100ml). El producto se filtra, se lava con agua y metanol y se seca bajo vacío.

Punto de fusión: 233-235° C

¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 3.52 (m, 4H), 3.62 (m, 4H), 9.6-10.4 (br, 2H).

10

EJEMPLO 29: (3,4-Cloro-5,6-dihidroxi-7-dinitro-benzo[b]tiofen-2-il)- morfolin-4-il-metanona**(3,4-Cloro-5,6-dihidroxi-7-dinitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il- metanona**

(3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-dinitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona (0.5g) del Ejemplo 8, cloruro de cobre (II) (0.9g) y cloruro de litio (0.3g) en ácido acético (5ml) se ponen en reflujo durante cinco horas. Se agrega agua a la mezcla de reacción. El sólido resultante se filtra, se lava con agua y se seca bajo vacío.

Punto de fusión: 273-279° C

¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 3.64 (m, 8H), 8.8-10.8 (br, 2H).

20

EJEMPLO 30: (3-Cloro-5,6-dihidroxi-4-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4- il-metanona

(3-Cloro-5,6-dihidroxi-4-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona

25

(3-Cloro-5,6-dihidroxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona (2.0g) del Ejemplo 28 se suspende en ácido metanosulfónico (40ml) y luego nitrato de potasio (0.64g) se agrega gradualmente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente y después de 15 minutos se vierte en agua hielo (100ml). El sólido se filtra, se lava con agua (50ml) y se seca bajo vacío. El sólido resultante se disuelve en DMF (6.2ml) y luego etanol (18.4ml) se agrega. El producto se filtra y se lava con metanol (15ml).

Punto de fusión: 216° C

¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 3.43 (m, 4H), 3.62 (m, 4H), 7.59 (s, 1H), 10.55 (b, 1H), 11.21 (br, 1H).

EJEMPLO 31: (3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona

(3-Cloro-5,6-dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)- metanona

Cloruro de 3-Cloro-5,6-dimemoxi-benzo[b]tiofeno-2-carbonil (2.0 g) y 2,6-dimetilmorfolina (1.82 g) se suspende en tetrahidrofurano (15 ml) y trietilamina (0.96 ml) se agrega y agita continuamente a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se agrega agua, el pH se ajusta a 3 mediante HCl, y el precipitado se filtra.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.10 (s, 6H), 2.6-4.5 (br, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.68 (s, 1H).

(3-Cloro-5,6-dihidroxi-benzo[b]tiofen-2-il)-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)- metanona

Yoduro de sodio (1.62 g) se agrega a una solución de cloruro de aluminio (2.16 g) en acetonitrilo (5 ml). Después de 30 minutos agitando se agrega (3-cloro-5,6-dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona y la mezcla se calienta a 50 °C durante 12 horas. A la mezcla se agrega 2 N de HCl (4 ml),
5 Na₂SO₃ (0.68 g) y agua y la mezcla se calienta a 60° C durante 30 minutos y luego se enfría a temperatura ambiente. El precipitado se filtra.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.09 (s, 6H), 2.6-4.4 (br, 6H), 7.11 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.70 (s, 1H).

10 **(3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona**

(3-Cloro-5,6-dihidroxi-benzo[b]tiofen-2-il)-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona (0.20 g) se disuelve en acetato de etilo y se agrega una solución¹ de N HNO₃ en
15 diclorometano (0.64 ml). Se agita en continuo durante 4 horas. La mezcla se concentra hasta un volumen pequeño y el precipitado se filtra y se lava con agua. El producto crudo se recristaliza a partir N,N-dimetilformamida/etanol (25:75).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.09 (s, 6H), 2.6-4.5 (br, 6H), 7.49 (s, 1H).

20 **EJEMPLO 32: (3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona**

(3-Cloro-5,6-dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona

25 Cloruro de 3-Cloro-5,6-dimetoxi-benzo[b]tiofeno-2-carbonilo (2.0 g) y 4-hidroxi-piperidina (1.60 g) se suspenden en tetrahidrofurano (15 ml) y se agrega trietilamina (0.96 ml) y se agita continuamente a temperatura ambiente durante

dos horas. Se agrega agua, el pH se ajusta a 3 mediante HCl y el precipitado se filtra.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.38-1.42 (m, 2H), 1.72-1.85 (m, 2H), 3.2-3.3 (m, 2H), 3.4-4.2 (br, 2H) 3.7-3.8 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.81 (d, 1H, J= 4.1), 7.21 (s, 1H), 7.67 (s, 1H).

(3-Cloro-5,6-dihidroxi-benzo[b]tiofen-2-il)-(4-hidroxi-piperidin-1-il)- metanona

Yoduro de sodio (1.62 g) se agrega a una solución de cloruro de aluminio (2.52 g) en acetonitrilo (7 ml). Después de 30 minutos agitando se agrega (3-cloro-5,6-dimemoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-(4- hidroxi-piperidin-1-il)-metanona (0.96 g) y la mezcla se calienta a 50 °C durante 12 horas. A la mezcla se agrega 2 N de HCl (4 ml), Na₂SO₃ (0.68 g) y agua y la mezcla se calienta a 60 °C durante 30 minutos y luego se enfría a temperatura ambiente. El precipitado se filtra.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.35-1.45 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 2H), 3.18-3.30 (m, 2H), 3.4-4.2 (br, 2H), 3.7-3.8 (m, 1H), 4.80 (d, 1H, J= 4.1 Hz), 7.10 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.68 (s, 1H).

(3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-(4-hidroxi-piperidin-1-il)- metanona

Una solución de 1 M de HNO₃ en diclorometano (0.67 ml) se agrega a una solución de (3-cloro- 5,6-dihidroxi-benzo[b]tiofen-2-il)-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona (0.17 g) en acetato de etilo (10 ml). Se agita en continuo a 60 °C durante tres horas y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentra hasta un volumen pequeño y el precipitado se filtra y se lava con agua. El producto crudo se recristaliza a partir N,N- dimetilformamida/etanol (25:75).

VBT

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.35-1.45 (m, 2H), 1.70-1.85 (br, 2H), 3.1-4.0 (br, 6H), 7.49 (s, 1H).

**EJEMPLO 33: (3-Bromometil-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-
5 morfolin-4-il-metanona**

(3-Bromometil-5,6-dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona

(5,6-Dimetoxi-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)morfolin-4-il-metanona (2.0 g) del Ejemplo
10 20, N-bromosuccinimida (1.18 g) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (40 mg) en
tetracloruro de carbono (6 ml) se ponen en reflujo bajo argón durante 4 horas. La
mezcla se enfría y se filtra y el filtrado se evapora hasta secado. El producto es
una mezcla de (4-bromo- 5,6-dimetoxi-3-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-
metanona y (3-bromometil-5,6-dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona.
15 Los compuestos se separan por cromatografía flash utilizando acetato de
etilo/heptano (1:4) como un eluyente.

(3-Bromometil-5,6-dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona: ^1H
RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.53 (br, 4H), 3.64 (br, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.86 (s,
20 3H), 4.91 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.61 (s, 1H).

(4-Bromo-5,6-dimetoxi-3-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona: ^1H
RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.56 (s, 3H), 3.51 (br, 4H), 3.57 (br, 4H), 3.76 (s,
3H), 3.89 (s, 3H), 7.73 (s, 1H).

25

(3-Bromometil-5,6-dihidroxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona

Una solución de 1 N de tribromuro de boro en diclorometano (3.4 ml) se agrega a una solución de (3-bromometil-5,6-dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona (0.46 g) en diclorometano (10 ml) a -20° C. Se agita en continuo a 0°C durante una hora. El metanol se agrega y la mezcla se evapora hasta secado. Al residuo se agrega 5 % de solución de Na₂SO₃ (5 ml), la mezcla se acidifica y el precipitado se filtra.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.52 (br, 4H), 3.61 (br, 4H), 4.78 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.56 (s, 1H).

(3-Bromometil-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona

Una solución de 1 M de HNO₃ en diclorometano (1.02 ml) se agrega a una solución de (3- bromometil-5,6-dihidroxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona (0.35 g) en acetato de etilo (50 ml) y se agita continuamente a 60 °C durante 2 horas. La mezcla enfriada se lava con agua, se seca y se evapora hasta secado. El producto se recrystaliza a partir acetona.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.68 (br, 4H), 3.78 (br, 4H), 4.70 (s, 2H), 5.94 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 11.6 (s, 1H).

EJEMPLO 34: 5,6-Dihidroxi-3-metil-2-(morfolina-4-carbonil)- benzo [b] tiofeno-4-carbonitrilo

5,6-Dimetoxi-3-metil-2-(morfolina-4-carbonil)-benzo[b]tiofeno-4-carbonitrilo

(4-Bromo-5,6-dimetoxi-3-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona (0.42 g) del Ejemplo 33 y cianuro de cobre (I) (2.0 g) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se irradian en un horno microondas a 150° C durante 1.5 horas. A la mezcla se

agrega agua y el producto se extrae con acetato de etilo. El Acetato de etilo se seca y se evapora hasta secado.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.66 (s, 3H), 3.5-3.8 (br, 8H), 3.96 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 7.46 (s, 1H). NOESY RMN indica que el grupo ciano está en la posición 4.

5

5,6-Dihidroxi-3-metil-2-(morfolina-4-carbonil)-benzo[b]tiofeno-4-carbonitrilo

Una solución de 1 N de tribromuro de boro en diclorometano (3.4 ml) se agrega a una solución de 5,6-dimetoxi-3-metil-2-(morfolina-4-carbonil)-benzo[b]tiofeno-4-carbonitrilo (0.19 g) en diclorometano (40 ml) a 0° C. La mezcla se le permite permanecer a 6 °C durante dos días. Se agrega Metanol y la mezcla se evapora hasta secado. Al residuo 0.1 N de HCl se agrega y el producto se extrae con acetato de etilo. El Acetato de etilo se seca y se evapora hasta secado. El compuesto se recrystaliza a partir isopropanol.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 2.49 (s, 3H), 3.51 (br, 4H), 3.60 (br, 4H), 7.54 (s, 1H).

EJEMPLO 35: (3-Cloro-5,6-dihidroxi-7-ciano-benzo[b]tiofen-2-il-morfolin-4-il-metanona

20

(3-Cloro-6-hidroxi-5-metoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona

(3-Cloro-5,6-dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona (11.8g) del Ejemplo 8 se suspende en diclorometano (250ml) y cloruro de aluminio (33g) se agrega gradualmente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Luego 6M de ácido clorhídrico (96ml) se agrega gradualmente. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se evapora y se seca bajo vacío.

140

El producto es una mezcla de dos compuestos y fue utilizado para la siguiente etapa sin ninguna purificación.

(7-Bromo-3-cloro-6-hidroxi-5-metoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-

5 metanona

(3-Cloro-6-hidroxi-5-metoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona (6.9g) se suspende en ácido acético. Una solución de bromo (3.51g) en ácido acético (31ml) se agrega gradualmente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente y después de se agrega 15 minutos agua (125 ml). La mezcla de reacción se agita en frío durante 1.5 horas. El sólido se filtra y se seca bajo vacío. El producto es una mezcla de dos compuestos y fue utilizado para la siguiente etapa sin ninguna purificación.

15 (7-Bromo-3-cloro-5,6-dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona

(7-Bromo-3-cloro-6-hidroxi-5-metoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il- metanona (7.0g) se disuelve en 1-metil-2-pirrolidinona (35ml) y se agrega gradualmente diisopropiletilamina. La solución de reacción se calienta a 80 °C durante tres horas. Luego se agrega agua (350 ml). La solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 1M de ácido clorhídrico y una solución de sulfato de sodio, se evapora y se seca bajo vacío. El producto se purifica por cromatografía flash utilizando heptano-acetato de etilo como un eluyente.

25 ^1H RMN (DMSO-d_6): δ = 3.46 (br, 4H), 3.64 (br, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.39 (s, 1H).

M

(3-Cloro-7-ciano-5,6-dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona

(7-Bromo-3-cloro-5,6-dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona (0.7g) y cianuro de cobre (I) (2.3g) en N,N-dimetilformamida se irradian en un horno microondas a 180 °C durante 1.5 horas. A la mezcla se agrega agua (40ml) y acetato de etilo (40ml). El sólido se filtra y la fase orgánica se evapora y se seca bajo vacío. El producto se purifica por cromatografía flash utilizando heptano-acetato de etilo como un eluyente.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 3.65 (br, 8H), 4.00 (m, 3H), 4.05 (m, 3H), 7.39 (s, 1H).

10

(3-Cloro-7-ciano-5,6-dihidroxi -benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona

(3-Cloro-7-ciano-5,6-dimetoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona (0.05g) se suspende en diclorometano bajo nitrógeno, se enfría a -20 °C y se trata en gotas con una solución de 1M de tribromuro de boro en diclorometano. La suspensión se agita a -20 °C durante 30 minutos y en reposo durante la noche. La mezcla se vierte en agua fría con hielo y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto se filtra y se purifica mediante una placa preparativa (fase inversa) utilizando una mezcla de tolueno, acetato de etilo y ácido acético (8:1:1) como un eluyente.

20

¹H RMN (DMSO-d₆): δ = 3.52 (m, 4H), 3.63 (br, 4H), 7.02 (s, 1H).

Como ya mencionó anteriormente aquí, los compuestos de Fórmula I muestran propiedades farmacológicas interesantes, particularmente ellos exhiben una actividad inhibitoria mejorada de la enzima caracol-O- metiltransferasa (COMT) y tienen una biodisponibilidad mejorada y/o una duración prolongada de acción debido a la lenta eliminación vía la glucorinación. Más aún, ellos no desacoplan la

25

fosforilación oxidativa. Dichas propiedades quedan demostradas con los ensayos farmacológicos presentados adelante.

EXPERIMENTO 1: Determinación de la actividad inhibitoria del COMT in Vitro

5

Los valores K_i se determinaron mediante la medición de la actividad COMT con varias concentraciones del fármaco usando la forma soluble recombinante humana del COMT (hS-COMT). El hS-COMT se pre-incuba con 25 μ M de S-adenosil-1-metionina (SAM) y el inhibidor de COMT en 100 μ M de Na_2HPO_4 como amortiguador (pH 7.4) que contiene 5 μ M de MgCl_2 durante 5 min a 37°C. La reacción se inicia mediante agregar el sustrato de esculetina (10 μ M). La producción de esculetina O-metilada fue medida como la fluorescencia resulta en el tiempo (excitación en 355 nm, emisión en 460 nm) utilizando un fluorómetro FlexStation (Molecular Probes, USA). El ensayo se llevó a cabo sobre placas de 15 96 pozos. La constante de inhibición de ligado fuerte K_i , fue resuelta a partir de la reacción de los cinéticos observados al variar las concentraciones de inhibidor usando el software PlateKi (BioKin, USA).

Los resultados se muestran en la tabla 1. Los resultados muestran que los 20 compuestos de la Fórmula I son capaces de inhibir la actividad COMT in Vitro con una eficacia mejor que o igual al entacapone.

Compuesto	K/nM
Compuesto del Ejemplo 4	0.5
Compuesto del Ejemplo 5	1.5
Compuesto del Ejemplo 7	1.5
Compuesto del Ejemplo 8	0.6

Compuesto del Ejemplo 12	0.6
Compuesto del Ejemplo 13	0.2
Compuesto del Ejemplo 16	0.9
Compuesto del Ejemplo 23	2.0
Entacapone	1.9

Tabla 1. Actividad inhibitoria del COMT in Vitro

EXPERIMENTO 2: Determinación de la estabilidad metabólica in Vitro

La estabilidad metabólica fue estudiada mediante incubar los compuestos junto
5 con microsomas de hígado humano (Human Biologies Inc.) utilizando ácido
uridina-5'-difosfoglucurónico (UDPGA, Sigma) como un cofactor. La incubación se
llevó a cabo en 100 mM de amortiguador de fosfato (pH 7.4) que contiene 5 mM
de MgCl₂. La concentración de la sustancia del tallo final fue de 100 µM y la
cantidad de proteína microsomal fue de 0.4 mg/ml. Después de 5 minutos de pre-
10 incubación la reacción fue hincada con UDPGA precalentado, concentración final
5 mM. La mezcla se incuba en cubos Eppendorf durante 60 min a 37° C, y la
reacción determina sea mediante agregar metanol o ácido perclórico/metanol
(1:9). Después de la precipitación de la proteína la glucuronida formada fue
separada mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). El área de la
15 glucuronida con el cromatograma HPLC se compara con aquella formada del
entacapone en las mismas condiciones experimentales para obtener un valor de
glucorunidación relativa para cadun compuesto.

Los resultados se muestran en la tabla 2. Los resultados muestran que los
20 compuestos de Fórmula I poseen estabilidad metabólica incrementada en
comparación con el entacapone con respecto a la glucurunidación. La
glucurunidación ha mostrado ser la vía de eliminación principal del entacapone y

144

por lo tanto los compuestos de Fórmula I tienen una biodisponibilidad mejorada y/o una duración prolongada de acción

Compuesto	Glucuronidación relativa
Compuesto del Ejemplo 4	<0.01
Compuesto del Ejemplo 12	0.03
Compuesto del Ejemplo 16	<0.01
Compuesto del Ejemplo 23	0.26
Entacapone	1.00

Tabla 2. Estabilidad metabólica in Vitro (glucuronidación relativa; entacapone = 1.00).

EXPERIMENTO 3: Determinación del desacople de la fosforilación oxidativa in Vitro

El desacople de la fosforilación oxidativa fue estudiado en mitocondria de hígado de rata aislado midiendo el consumo de oxígeno mediante una técnica fluorescente.

Las preparaciones mitocondriales fueron hechas como se describió en Nissinen et al. European Journal de Pharmacology, 340 (1997) 287. De manera muy rápida, una rata fue decapitada, el hígado fue cortado, lavado en hielo frío con 0.9 % de NaCl y cortado en pedazos. El tejido se coloca en amortiguador de homogenización de 40 ml que contiene 2 mM de Tris-HCl, 0.25 M de sacarosa, 0,1 mM de EDTA pH 6.8 (1:4 p/vol) y homogenizado con 5-20 golpes (800 rpm) en un homogenizador de ajuste de medio de teflón en vidrio Braun. El homogenato fue centrifugado a 1000 g durante 10 minutos a 4° C. El sobrenadante fue recolectado y centrifugado

a 8200 g durante 10 minutos a 4° C. El sobrenadante fue descartado y el gránulo fue lavado dos veces con 10 ml de amortiguador de homogenización. La suspensión se centrifuga a 8200 g durante 10 minutos a 4° C. El sobrenadante se descarta y los gránulos se suspenden en 2 ml de amortiguador de homogenización y mantenidos en hielo hasta su uso (de 2 a 6 horas). La concentración de proteína fue medida.

Placas de 96 micro pozos BD™ oxigen Biosensor fueron usadas para medir el consumo de oxígeno de la mitocondria. Las placas de micropozos tienen un compuesto fluorescente sensible al oxígeno (rutenio (2) cloruro de Tris 1,7-difenil-1,10-fenantrolina) embebido en el gas permeable al fondo del pozo. El oxígeno inhibe la fluorescencia de la tintura de modo que el consumo de oxígeno de la mitocondria es detectado como un incremento en la fluorescencia

Los compuestos de ensayo fueron agregados dentro de la placa de ensayo a diversas concentraciones finales (1, 2.5, 5, 10, 25, 50 μ M). Un desacoplador conocido de la fosforilación oxidativa mitocondrial, dinitrofenol (DNP; 10 μ M), se utilizó como compuesto de referencia (cf. Hemker Biochimica et Biophysica Acta, 81 (1964) 1, Nissinen et al. European Journal de Pharmacology, 340 (1997) 287). El control contiene solamente 2% de DMSO. Una solución de partida de mitocondria (0.72 ml = 4 mg/proteína/ml) se agrega en 2.28 ml de amortiguador respiratorio (37° C) que contiene 250 mM de sacarosa, 5 mM de Na_2HPO_4 , 2 mM de MgCl_2 , 1 mM de EGTA, 5 mM de succinato de sodio y 10 mM de MOPS pH 7.0. Las medidas se iniciaron con la adición de la suspensión mitocondrial (50 μ l/pozo) a los pozos. La placa fue agita durante 20 S y la fluorescencia en los pozos fue medida durante 10 min usando intervalos de 9 S, excitación en 485 nm, emisión

146

en 630 nm y emisión de corte en 610 nm. El tubo fotomultiplicador de la opción de estabilidad fue establecido en “bajo”.

El factor dependiente de cada medida de consumo de oxígeno fue determinado.

5 Las medias de dos replicados fueron divididas por las medias de 6 valores de control, y los valores umbrales del desacople fueron determinados para los compuestos. Las proporciones DNP/Control describe la actividad de la mitocondria.

10 Si una proporción dependiente muestra/control excede 2, esta es interpretada como desacople de la fosforilación oxidativa. Como un control para la calidad del ensayo, las proporciones DNP/Control fueron calculadas, las cuales dan la actividad de la mitocondria. Solamente ensayos en donde la proporción DNP/Control era mayor a 4 fueron considerados aceptables y usados en los
15 ensayos.

Los resultados se muestran en la tabla 3. Los resultados muestran que los compuestos de la Fórmula I no desacoplan la fosforilación oxidativa. Los compuestos de Fórmula I poseen por lo tanto un perfil de seguridad deseable.

20

Compuesto	Desacople/ μ M
Compuesto del Ejemplo 4	>50
Compuesto del Ejemplo 12	>50
Compuesto del Ejemplo 13	>50
Compuesto del Ejemplo 23	>50
DNP	10
Tolcapone	2.6

VYA

Tabla 3. Desacoplamiento de la fosforilación oxidativa in Vitro.

Los compuestos de la Fórmula I exhiben una actividad inhibitoria del COMT. La presente invención por lo tanto suministran compuestos, o sales o ésteres de los mismos, para uso como medicamentos. Adicionalmente, un método para el tratamiento de enfermedades o condiciones en donde los agentes que inhiben el COMT son indicados como útiles se suministran. Por ejemplo, un método para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, tal como la potenciación de la terapia de levodopa o terapia con otro precursor de dopamina se suministra. En dicho método una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de Fórmula I es administrada a un sujeto que necesita tal tratamiento. El uso de los compuestos de Fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o condiciones en donde los agentes que inhiben el COMT son indicados como útiles, por ejemplo la enfermedad de Parkinson también se suministra.

Los compuestos de Fórmula I pueden ser administrados, por ejemplo, entérica, tópica, o parenteralmente por medio de cualquier formulación farmacéutica útil para dicha administración y que contiene por lo menos un compuesto activo de Fórmula I en cantidades aceptables y efectivas farmacéuticamente junto diluyentes, portadores, y/o excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica.

La dosis terapéutica para ser dada a un paciente que necesita del tratamiento variará dependiendo del compuesto a ser administrado, la edad y sexo del sujeto a ser tratado, la condición particular a ser tratada, los mismo que la ruta y método de administración, y es determinado fácilmente por una persona versada en la

técnica. De acuerdo a lo anterior, la dosificación típica para la administración oral es de 5 µg/kg a 100 mg/kg por día y para la administración parenteral desde 0.5 µg/kg a 10 mg/kg para un mamífero adulto.

- 5 Los compuestos de acuerdo con la invención se da un paciente como tal o en combinación con uno o más ingredientes activos y/o excipientes farmacéuticos adecuados. El último grupo comprende convencionalmente excipientes usados y auxiliares de formulación, tal como rellenos, aglomerantes, agentes reintegrantes, lubricantes, disolventes, agentes formadores de gel, emulsificantes, estabilizantes, colorantes y/o preservativos.

Los compuestos de Fórmula I son formulados en formas de dosificación que usan los métodos de fabricación farmacéutica comúnmente conocidos. Las formas de dosificación pueden ser por ejemplo tabletas, cápsulas, gránulos, supositorios, emulsiones, suspensiones o soluciones. Dependiendo de la ruta de administración y de la forma galénica, la cantidad de ingrediente activo en una formulación puede típicamente variar entre 0.01% y 100% (p/p).

Para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson los compuestos de Fórmula I pueden darse junto con levodopa u otro precursor de dopamina, cada uno en su propia composición o combinado en una composición única. También un inhibidor de dopa decarboxilasa (DDC), tal como dencerasida o carbidopa y/o un inhibidor tipo B de mono amina oxidasa (MAO-B), tal como lazabemida, rasagilina, safmamida o selegilina, pueden estar presentes. La cantidad de levodopa puede estar entre 50 mg a 400 mg, por ejemplo de 50 mg a 300 mg, tal como de 50 mg a 200 mg. La cantidad de carbidopa puede estar de 5 mg a 200 mg, por ejemplo de 5 mg a 100 mg, tal como de 5 mg a 50 mg.

El inhibidor DDC y el precursor de dopamina, tal como levodopa, son administrados típicamente en una proporción desde 1:1 a 1:40, por ejemplo de 1:4 a 1:10.

5

La dosis diaria de lazabemida es típicamente entre 100 mg a 800 mg, por ejemplo, entre 100 mg a 200 mg, dividido en 1 a 10 dosis individuales, por ejemplo, 1 a 2 dosis individuales. La dosis diaria de rasagiline está típicamente entre 0.1 mg a 5 mg, por ejemplo, entre 0.5 mg a 2 mg, dividido en 1 a 10 dosis individuales, por ejemplo, 1 a 2 dosis individuales. La dosis diaria de safmamida está típicamente entre 10 mg a 600 mg, por ejemplo, entre 50 mg a 150 mg, dividido en 1 a 10 dosis individuales, por ejemplo, 1 a 2 dosis individuales. La dosis diaria de selegiline está típicamente entre 1 mg a 20 mg, por ejemplo, entre 2 mg a 10 mg, dividido en 1 a 10 dosis individuales, por ejemplo, 1 a 2 dosis individuales.

10

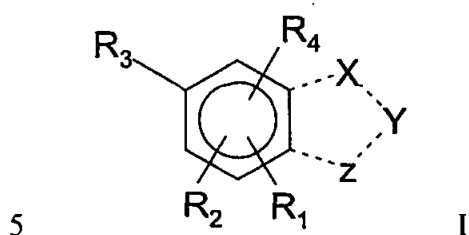
15

Una persona versada en la técnica podrá apreciar que las modalidades descritas en esta solicitud pueden ser modificadas sin salirse del concepto inventivo. Una persona versada en la técnica también entiende que la invención no está limitada a las modalidades particulares descritas sino que tiene el propósito también de cubrir modificaciones de las modalidades que están dentro del espíritu y alcance de la invención

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula I,



En donde

R₂ está en la posición orto con respecto a R₃ y R₁ está en la posición orto con respecto a R₂

- 10 o R₁ está en una posición orto con respecto a R₃ y R₄ está en la posición orto con respecto a R₁;

R₁ es ciano o nitro;

R₂ es hidroxí;

R₃ es hidroxí;

- 15 R₄ es H, alquilo con (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), ciano, formilo, alquilo (C₁-C₆)-(C=O)-, halógeno o nitro; la línea punteada representa un enlace simple o un doble;

Dos de X, Y o Z son independientemente CR₅(R₆)_n, N(R₇)_n, O o S y uno entre X, Y o Z es N(R₇)_n, O o S;

- 20 m es, independientemente en cada ocurrencia 0 o 1;

n es, independientemente en cada ocurrencia, 0, 1 o 2; R₅ es, independientemente en cada ocurrencia, H, alquilo (C₁-C₆), alquénilo (C₂-C₆), halógeno, hidroxí, alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-(C=O)-, alcoxi (C₁-C₈)-(C=O)-, ciano, formilo, alquilo (C₁-C₆)-(C=S)-, (R₈)₂N-(C=S)-, R₈-(C=NR₈),

51

- carboxi, cicloalquilo (C₃-C₇), heterociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo-(C=O)-, arilalquilo (C₁-C₆), (R₈)₂N-, (R₈)₂N-alquilo (C₁-C₆), (R₈)₂N-(C=O)-, alquilo (C₁-C₆) - S-, R₉-(S=O)-, R₉-(O=S=O)-, alcoxi (C₁-C₆) alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) -(C=O)- alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquilo (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquilo (C₁-C₆)-,
- 5 hidroxialcoxi (C₁-C₆) alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-S-(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-S-(C=O)-, cicloalquilo (C₃-C₇) alquilo (C₁-C₆), ariloxi, ariloxialquilo (C₁-C₆), aril alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) o heterociclilo-(C=S)-, en donde dicho cicloalquilo (C₃-C₇), heterociclilo, arilo o heteroarilo como tal o como parte de otro grupo se sustituye o no se sustituye con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente es alquilo
- 10 (C₁-C₆), halógeno, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxi (C₁-C₆) o (R₈)₂N-;
- R₆ es, independientemente en cada ocurrencia, H, alquilo (C₁-C₆), halógeno, hidroxialcoxi, hidroxialquilo (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₆);
- o R₅ y R₆ ligados al mismo átomo del anillo de carbono forman junto, con el átomo del anillo de carbono al cual están ligados, un grupo -(C=O)-;
- 15 o R₅ y R₆ ligados al mismo átomo del anillo de carbono forman junto, con el átomo del anillo de carbono al cual ellos están ligados, C=C(R₈)₂;
- o R₅ y R₆ ligados al mismo átomo del anillo de carbono forman junto, con el átomo del anillo de carbono al cual están ligados, un anillo carbocíclico saturado o no saturado de 5, 6 o 7 miembros, en donde dicho anillo es sustituido o no sustituido
- 20 con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente es alquilo (C₁-C₆), halógeno, hidroxialcoxi o carboxi (C₁-C₆);
- R₇ es, independientemente en cada ocurrencia, H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxi (C₁-C₆), arilo o O-, en donde dicho cicloalquilo (C₃-C₇) o arilo son sustituidos o no sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno
- 25 independientemente es alquilo (C₁-C₆), halógeno, hidroxialcoxi, alcoxi (C₁-C₆) o carboxi;
- o R₅ y R₅, R₅ y R₇, o R₇ y R₇ ligados a los átomos del anillo adyacente forman, junto con los átomos de anillo al cual están ligados, un anillo carboxíclico saturado

152

o no saturado condensado de 5, 6 o 7 miembros o un anillo heterocíclico saturado o no saturado condensado de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en donde dicho anillo carbo o heterocíclico está

5 sustituido o no sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente es alquilo (C₁-C₆), halógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), carboxi o oxo;

R₈ es, independientemente en cada ocurrencia, H, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), arilo o arilalquilo (C₁-C₆), en donde dicho arilo como tal o como parte de otro grupo es sustituido o no sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente es alquilo (C₁-C₆), halógeno, hidroxilo, carboxi, o alcoxi (C₁-C₆);

10 R₉ es, independientemente en cada ocurrencia, alquilo (C₁-C₆), (R₈)₂N-, hidroxilo o alcoxi (C₁-C₆);

O una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo;

15 Con la condición de que el compuesto no es 2-bencil-7-bromo-6-nitro-benzofuran-4,5-diol.

2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde R₂ está en una posición orto con respecto a R₃ y R₁ está en una posición orto con respecto
20 a R₂.

3. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde R₁ está en una posición orto con respecto a R₃ y R₄ está en una posición orto con respecto a R₁.

25

4. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R₄ es H, halógeno o nitro.

183

5. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 4, en donde R_4 es H.
6. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R_1 es ciano.
7. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R_1 es nitro.
8. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde una de las líneas punteadas representan un enlace doble.
9. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde dos de X, Y o Z son $CR_5(R_6)_m$ y uno de X, Y o Z es $N(R_7)_n$.
10. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde uno de X, Y o Z es $CR_5(R_6)_m$, uno de X, Y o Z es $N(R_7)_n$, y uno de X, Y o Z es S.
11. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde dos de X, Y o Z son $CR_5(R_6)_m$ y uno de X, Y o Z es O.
12. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde dos de X, Y o Z son $CR_5(R_6)_m$ y uno de X, Y o Z es S.
13. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R_7 es, independientemente en cada ocurrencia, H, alquilo (C_1 - C_6)

184

o arilo, en donde dicho arilo es sustituido o no sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente es halógeno.

14. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde R_5 es, independientemente en cada ocurrencia, H, alquilo (C_1-C_6), halógeno, haloalquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_8)-(C=O)-, carboxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo-(C=O)- o $(R_8)_2N$ -(C=O)-, en donde dicho heterociclilo, arilo o heteroarilo como tal o como parte de otro grupo es sustituido o no sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente es alquilo (C_1-C_6) o hidroxí;

10

R_6 es, independientemente en cada ocurrencia, H;

- o R_5 y R_6 ligados juntos al mismo átomo del anillo de carbono forman, junto con el átomo de anillo de carbono al cual están ligados, un grupo -(C=O)-, y R_8 es, independientemente en cada ocurrencia, alquilo (C_1-C_6) o arilo, en donde dicho arilo es sustituido o no sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente es carboxi o alcoxi (C_1-C_6), por ejemplo, m es, independientemente en cada ocurrencia,

15. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 14, en donde

m es, independientemente en cada ocurrencia, 0;

- R_5 es, independientemente en cada ocurrencia, H, halógeno, alcoxi (C_1-C_8)-(C=O)-, carboxi, heterociclilo-(C=O)- o $(R_8)_2N$ -(C=O)-, en donde dicho heterociclilo como parte de otro grupo está sustituido o no sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente es alquilo (C_1-C_6) o hidroxí;

25

R₈ es, independientemente en cada ocurrencia, alquilo (C₁-C₆) o arilo, en donde dicho arilo está sustituido o no sustituido con un sustituyente que es carboxi o alcoxi (C₁-C₆).

5

16. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el compuesto es es 2-(4-cloro-fenilo)-5,6-dihidroxi-4-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, 5,6-dihidroxi-7-nitro-3H- isobenzofuran-1-ona, 7-nitro-2-piridin-4-il-benzotiazol-5,6-diol, metano sulfonato, 3- cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico, 3-cloro-5,6-dihidroxi- 7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico etil éster, 3-cloro-5,6-dihidroxi-4-nitro- benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico, 3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno, (3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-yl)-morfolin-4-il-metanona, 3- cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico dietilamida, (3-cloro- 5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-yl)-piperidin-1-il-metanona, 3-cloro-5,6- dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico feniloamida, 3-[(3-cloro-5,6- dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-amino]-ácido benzoico, 4-[(3-cloro-5,6- dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-amino]-ácido benzoico, 3-cloro-5,6- dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico (4-metoxi-fenilo)amida, 2- metil-7-nitro-benzotiazol-5,6-diol, (5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)- morfolin-4-il-metanona, 5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[δ]tiofeno-2-ácido carboxílico, 5,6-dihidroxi-7-nitro-benzofuran-2-ácido carboxílico, 5,6-dihidroxi-2-metil-7-nitro- benzo[b]isotiazol-3-ona, (5,6-dihidroxi-3-metil-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)morfolin-4-il-metanona, 5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico etil éster, 5,6-dihidroxi-4-nitro-isobenzofuran-1,3-diona, 5,6-dihidroxi-4-nitro-3H- isobenzofuran-1-ona, 5,6-dihidroxi-4,7-dinitro-3H-isobenzofuran-1-ona, 7-nitro-2-fenilo- benzotiazol-5,6-diol, 6,7-dihidroxi-5-nitro-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico metil éster, 1-(5,6-dimetoxi-7-nitro-

25

benzo[b]tiofen-2-il)-nona-l-ona, (3-cloro-5,6- dihidroxi-4,7-dinitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona, (3,4-cloro-5,6- dihidroxi-7-dinitro-benzo[ó]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona, (3-cloro-5,6- dihidroxi-4-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona, (3-cloro-5,6- dihidroxi-7-nitro-benzo[ó]tiofen-2-il)-(2,6-dimetil-
5 morfolin-4-il)-metanona, (3- cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-(4-hidroxi-piperidin-il)-metanona, (3-bromometil-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il- metanona, 5,6-dihidroxi-3-metil-2-(morfolina-4-carbonil)-benzo[b]tiofeno-4- carbonitrilo o (3-cloro-5,6-dihidroxi-7-ciano-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il- metanona.

10

17. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para uso como un medicamento

18. Uso de un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las
15 reivindicaciones 1 a 16, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición en donde un agente que inhibe el COMT es indicado como útil.

19. El uso como se reivindica en la reivindicación 18, en donde la enfermedad
20 es la enfermedad de Parkinson.

20. Un método para el tratamiento de una enfermedad o condición en donde un agente que inhibe el COMT es indicado como útil, dicho método comprende administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad efectiva de
25 por lo menos un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

LSA

21. Un método como se reivindica en la reivindicación 20, en donde la enfermedad es la enfermedad de Parkinson.

22. Un método como se reivindica en la reivindicación 21, en donde la terapia
5 de levodopa es potenciada.

23. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo por lo menos un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o un éster o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
10 y un portador, diluyente, y/o excipiente farmacéuticamente aceptable .

24. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 23, en donde la composición comprende adicionalmente por lo menos otro ingrediente activo.

15

25. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 23 o 24, en donde la composición comprende levodopa o carbidopa.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FI2006/000257

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D307/82 C07D277/02 C07D333/62 A61K31/343 A61K31/381
A61K31/428 A61P25/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BORCHARD, R.T.; ET AL.: J. MED. CHEM., vol. 25, no. 3, 1982, pages 263-271, XP002412641 the whole document	1-25
Y	WO 02/22551 A1 (ORION CORPORATION, FINLAND) 21 March 2002 (2002-03-21) the whole document	1-25
Y	WO 02/02548 A1 (ORION CORPORATION, FINLAND) 10 January 2002 (2002-01-10) the whole document	1-25
A	WO 96/37456 A1 (ORION-YHTYMAE OY, FINLAND; PYSTYNEN, JARMO; LUIRO, ANNE; LOTTA, TIMO;) 28 November 1996 (1996-11-28) the whole document	1-25
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

8 document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 January 2007

Date of mailing of the international search report

05/02/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zellner, Armin

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FI2006/000257

189

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LEARMORTH, D.A.; ET AL.: J. MED. CHEM., vol. 47, no. 25, 2004, pages 6207-6217, XP002412642 the whole document	1-25
A	----- DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; LYUBCHANSKAYA, V. M. ET AL: "2-Benzyl(isobutyl)-5-hydroxybenzofuran derivatives: synthesis and antiviral activity" XP002414771 retrieved from STN Database accession no. 1990:35594 cited in the application abstract	1-25
P,X	----- LEARMONTH, DAVID A. ET AL: "Synthesis and Biological Evaluation of a Novel Series of "Ortho-Nitrated" Inhibitors of Catechol-O-methyltransferase" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 48(25), 8070-8078 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2005, XP002412643 the whole document	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FI2006/000257

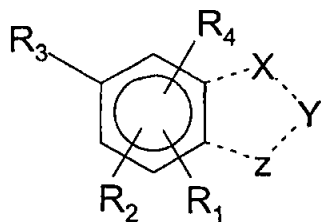
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0222551	A1	21-03-2002	AU 8776901 A	26-03-2002
			EP 1317411 A1	11-06-2003
			US 2004034011 A1	19-02-2004
WO 0202548	A1	10-01-2002	AT 260268 T	15-03-2004
			AU 7259701 A	14-01-2002
			BG 107513 A	30-06-2003
			BR 0111969 A	01-07-2003
			CA 2414787 A1	10-01-2002
			CN 1440399 A	03-09-2003
			DE 60102161 D1	01-04-2004
			DE 60102161 T2	16-09-2004
			DK 1301503 T3	28-06-2004
			EE 200300008 A	16-08-2004
			EP 1301503 A1	16-04-2003
			ES 2215919 T3	16-10-2004
			FI 20001593 A	04-01-2002
			HU 0301706 A2	29-09-2003
			JP 2004502684 T	29-01-2004
			MX PA02012657 A	14-05-2003
			NO 20026095 A	03-03-2003
			NZ 523121 A	27-08-2004
			PL 359068 A1	23-08-2004
			PT 1301503 T	30-06-2004
			RU 2282627 C2	27-08-2006
			SK 18452002 A3	06-04-2004
			TR 200400802 T4	21-07-2004
			US 2003186975 A1	02-10-2003
			ZA 200210161 A	15-03-2004
WO 9637456	A1	28-11-1996	AU 5821096 A	11-12-1996
			JP 11505821 T	25-05-1999
			US 6150412 A	21-11-2000

161

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 307/082	
22) Fecha de solicitud:		(71)Solicitante(s) ORION CORPORATION	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 60/699,898	(32) Fecha 18/07/2005	(33) País US
		(72) Inventor(es) MARKO AHLMARK Y OTROS	
		(74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 18/02/2008		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 25/01/2007
	Fecha de presentación de la solicitud: 17/07/2006		N° publicación: WO 2007/010085 A3
	No. de solicitud PCT/FI2006/000257		
(54) Titulo: NUEVOS COMPUESTOS FARMACEUTICOS			

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de formula I,



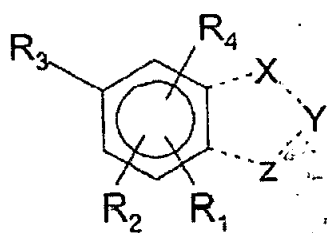
En donde

R₂ está en la posición orto con respecto a R₃ y R₁ está en la posición orto con respecto a R₂
o R₁ está en una posición orto con respecto a R₃ y R₄ está en la posición orto con respecto a R₁;
R₁ es ciano o nitro;
R₂ es hidroxil;
R₃ es hidroxil;
R₄ es H, alquilo con (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), ciano, formilo, alquilo (C₁-C₆)-(C=O)-, halógeno o nitro; la línea punteada representa un enlace simple o un doble;
Dos de X, Y o Z son independientemente CR₅(R₆)_n, N(R₇)_n, O o S y uno entre X, Y o Z es N(R₇)_n, O o S;
m es, independientemente en cada ocurrencia 0 o 1;
n es, independientemente en cada ocurrencia, 0, 1 o 2; R₅ es, independientemente en cada ocurrencia, H, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), halógeno, hidroxil, alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroalquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-(C=O)-, alcoxi (C₁-C₆)-(C=O)-, ciano, formilo, alquilo (C₁-C₆)-(C=S)-, (R₈)₂N-(C=S)-, R₈-(C=NR₈), carboxil, cicloalquilo (C₃-C₇), heterociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo-(C=O)-, arilalquilo (C₁-C₆), (R₈)₂N-, (R₈)₂N-alquilo (C₁-C₆), (R₈)₂N-(C=O)-, alquilo (C₁-C₆)-S-, R₉-(S=O)-, R₉-(O=S=O)-, alcoxi (C₁-C₆) alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-(C=O)- alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquilo (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquilo (C₁-C₆)-, hidroxil alcoxi (C₁-C₆) alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-S-(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-S-(C=O)-, cicloalquilo (C₃-C₇) alquilo (C₁-C₆), ariloxil, ariloxil alquilo (C₁-C₆), aril alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) o heterociclilo-(C=S)-, en donde dicho cicloalquilo (C₃-C₇), heterociclilo, arilo o heteroarilo como tal o como parte de otro grupo se sustituye o no se sustituye con 1, 2 o 3 sustituyentes

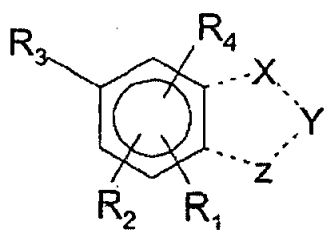
cada uno independientemente es alquilo (C₁-C₆), halógeno, hidroxil, carboxil, alcoxi (C₁-C₆) o (R₈)₂N-;
R₆ es, independientemente en cada ocurrencia, H, alquilo (C₁-C₆), halógeno, hidroxil, hidroalquilo (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₆);
o R₅ y R₆ ligados al mismo átomo del anillo de carbono forman junto, con el átomo del anillo de carbono al cual están ligados, un grupo -(C=O)-;
o R₅ y R₆ ligados al mismo átomo del anillo de carbono forman junto, con el átomo del anillo de carbono al cual ellos están ligados, C=C(R₆)₂;
o R₅ y R₆ ligados al mismo átomo del anillo de carbono forman junto, con el átomo del anillo de carbono al cual están ligados, un anillo carbocíclico saturado o no saturado de 5, 6 o 7 miembros, en donde dicho anillo es sustituido o no sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente es alquilo (C₁-C₆), halógeno, hidroxil, alcoxi o carboxil (C₁-C₆);
R₇ es, independientemente en cada ocurrencia, H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxi (C₁-C₆), arilo o O-, en donde dicho cicloalquilo (C₃-C₇) o arilo son sustituidos o no sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente es alquilo (C₁-C₆), halógeno, hidroxil, alcoxi (C₁-C₆) o carboxil;
o R₅ y R₅, R₅ y R₇, o R₇ y R₇ ligados a los átomos del anillo adyacente forman, junto con los átomos de anillo al cual están ligados, un anillo carboxíclico saturado o no saturado condensado de 5, 6 o 7 miembros o un anillo heterocíclico saturado o no saturado condensado de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en donde dicho anillo carbo o heterocíclico está sustituido o no sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente es alquilo (C₁-C₆), halógeno, hidroxil, alcoxi (C₁-C₆), carboxil o oxo;
R₈ es, independientemente en cada ocurrencia, H, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), arilo o arilalquilo (C₁-C₆), en donde dicho arilo como tal o como parte de otro grupo es sustituido o no sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente es alquilo (C₁-C₆), halógeno, hidroxil, carboxil, o alcoxi (C₁-C₆);
R₉ es, independientemente en cada ocurrencia, alquilo (C₁-C₆), (R₈)₂N-, hidroxil o alcoxi (C₁-C₆);

O una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo;

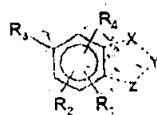
Con la condición de que el compuesto no es 2-bencil-7-bromo-6-nitro-benzofuran-4,5-diol.



(I)



(II)



(I)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 9,459
FECHA : FEBRERO 4 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-012299-00000-0000

Fecha: 2008-02-07 16:52:24 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 163

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2678327	04/02/2008	51,244,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cblo 08962-841003-0



No. 08-012299- -00000-0000

Fecha: 2008-02-07 16:52:24 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 163

Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

☒MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒INCOMPLETA ☐DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
ORION CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	8 12299
	Solicitud internacional	PCT/FI2006/000257
	Fecha inicio fase nacional	18/02/2008
	Trámite	11
	Evento	378.
	Actuación	430
	Oficio No.	3130

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 FEB. 2008
jfernand