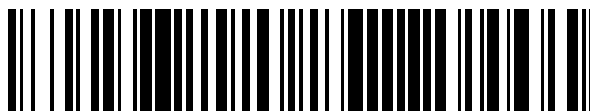


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 456 067**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2007** **E 07826329 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2014** **EP 2076519**

54 Título: **Nuevas ditiolopirrolonas y sus aplicaciones terapéuticas**

30 Prioridad:

29.09.2006 US 847919 P

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

21.04.2014

73 Titular/es:

**CELESTIAL PHARMACEUTICALS (SHENZHEN)
LTD. (50.0%)**

**Room 502, Wuzi Dasha Renmin Bei Lu Luohu
District**

**Shenzen, Guangdong 518001, CN y
WELICHEM BIOTECH INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**GUO, YINGPING;
CHEN, GENHUI y
LI, BIN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 456 067 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevas ditiolopirrolonas y sus aplicaciones terapéuticas

Descripción de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos de ditiolopirrolona y sus sales, que estimulan la producción de glóbulos blancos y son útiles como prevención y tratamientos para infecciones microbianas, tales como infección por VIH y trastornos de la sangre, tales como neutropenia y otras enfermedades relacionadas. La presente invención también proporciona composiciones terapéuticas que comprenden tipos particularmente útiles de ditiolopirrolonas, las sales de las mismas y procedimientos y uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades.

Antecedentes de la invención

El sistema de formación de sangre humana (hematopoyético) está comprendido de diversos glóbulos blancos (incluyendo neutrófilos, macrófagos, basófilos, mastocitos, eosinófilos, linfocitos T y B), glóbulos rojos (eritrocitos) y células formadoras de coágulos (megacariocitos, plaquetas).

Se entiende que determinados factores de crecimiento hematopoyéticos, tales como sustancias químicas y proteínas de origen natural en el interior de los animales son responsables de la diferenciación de un número pequeño de "células madre" en diversos progenitores de células sanguíneas para la tremenda proliferación de dichas células y para la diferenciación última de las células sanguíneas maduras a partir de dichas líneas. El sistema regenerativo hematopoyético funciona bien en condiciones normales. No obstante, en condiciones de tensión por quimioterapia, radiación o trastornos mielodisplásicos naturales se produce un periodo resultante durante el cual los pacientes están leucopénicos, anémicos o trombocitopénicos. La neutropenia es un nivel anormalmente bajo de neutrófilos en sangre. Los neutrófilos son glóbulos blancos (WBC) producidos en la médula ósea y comprenden aproximadamente el 60% de la sangre. Estas células tienen una importancia crítica para una respuesta inmunitaria y migran desde la sangre a los tejidos durante una infección. Ingieren y destruyen partículas y gérmenes. Los gérmenes son microorganismos tales como bacterias, protozoos, virus y hongos que producen enfermedades. La neutropenia es un trastorno especialmente grave para los pacientes de cáncer que pueden tener reducidas las funciones inmunitarias porque el trastorno hace que el cuerpo esté vulnerable a infecciones víricas, bacterianas y fúngicas. Los glóbulos blancos son especialmente sensibles a la quimioterapia. El número de células muertas durante la radioterapia y la quimioterapia depende de la dosis y la frecuencia del tratamiento.

La neutropenia es un trastorno sanguíneo en el que el número de neutrófilos en sangre es anormalmente bajo según la evaluación realizada mediante un recuento absoluto de neutrófilos (RAN). Una deficiencia de neutrófilos corresponde a un incremento del riesgo de infección microbiana. La sangre de adultos humanos sanos contiene de aproximadamente 2.500 a 6.000 neutrófilos por mm^3 . En niños menores de seis años de edad, el recuento puede ser menor. Varias fuentes han establecido el umbral para el diagnóstico de neutropenia a diferentes niveles medidos de neutrófilos, que varían desde un RAN de aproximadamente 2.000 neutrófilos por mm^3 a aproximadamente 1.500 por mm^3 . Véase The Merck Manual 18th Ed. 2006, Section 11, la totalidad de cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia. La neutropenia grave se diagnostica cuando el RAN desciende por debajo de 500 neutrófilos por mm^3 . Los síntomas del riesgo incrementado de infección dependen de la gravedad de la neutropenia y de la duración del trastorno.

La neutropenia tratable con compuestos y procedimientos de la presente invención puede ser un trastorno crónico. La neutropenia como trastorno crónico se puede clasificar además como neutropenia congénita, cíclica e idiopática. La neutropenia congénita crónica es heredada por un número pequeño de individuos. La forma más grave de neutropenia congénita es el síndrome de Kostmann y hay otras variaciones más leves. Los síntomas incluyen infecciones frecuentes y fiebre,

La neutropenia cíclica es el resultado de un defecto regulador a nivel de las células madre hematopoyéticas que produce oscilaciones en la producción de neutrófilos, así como otros tipos de células sanguíneas. Los individuos con este trastorno tendrán recuentos de neutrófilos de aproximadamente 100 neutrófilos por mm^3 durante de tres a seis días de cada ciclo. El recuento de neutrófilos varía desde niveles moderados de neutropenia hasta la mayor parte del ciclo.

La neutropenia idiopática crónica hace referencia a la neutropenia crónica que no entra claramente en ninguna de las clasificaciones anteriores. Los individuos que sufren neutropenia idiopática crónica normalmente adquieren el trastorno después de haber presentado recuentos de neutrófilos normales anteriormente. Se ha estimado que la neutropenia se puede producir como un trastorno congénito o idiopático con una frecuencia estimada de uno por 200.000 en la población.

La neutropenia también se puede producir secundaria a otra afección, tal como cáncer o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La neutropenia también se puede producir secundaria a un acontecimiento tal como una terapia farmacológica. Por tanto, la neutropenia puede ser el resultado de trastornos fisiológicos que afecten directamente al sistema inmunológico. Por ejemplo, cuando la leucemia, el mieloma, el linfoma o un tumor

sólido metastático tal como, por ejemplo, cáncer de mama o de próstata, infiltran y sustituyen a la médula ósea puede tener lugar una disminución de la producción de neutrófilos. A menudo la neutropenia transitoria se asocia con infecciones virales. A menudo la neutropenia crónica se asocia con inmunodeficiencia resultante de una infección viral, por ejemplo SIDA causado por infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La neutropenia autoinmunitaria se puede asociar con los anticuerpos antineutrófilos circulantes.

Una causa mucho más frecuente es la neutropenia como efecto secundario de la terapia farmacológica, en particular quimioterapia por cáncer, radioterapia por cáncer y trasplante de médula ósea asociado con la terapia para el cáncer. Por tanto, la neutropenia secundaria a terapia farmacológica se puede subdividir en dos grupos. El primero abarca la neutropenia mediada por el sistema inmunológica que puede producirse por fármacos que actúan como haptenos para estimular la formación de anticuerpos. Las reacciones de hipersensibilidad aguda como las causadas por difenilhidantoína y fenobarbital pueden durar unos días. No obstante, las reacciones de hipersensibilidad crónica pueden durar meses o años. Véase The Merck Manual, 18th Ed.

La segunda área de neutropenia inducida por fármacos implica la neutropenia grave que se produce de forma predecible después de dosis grandes de fármacos citoreductores para el cáncer y que también acompaña a la radioterapia ionizante. Estas terapias citotóxicas inducen neutropenia por la naturaleza proliferativa de las células precursoras de neutrófilos y la tasa de recambio rápido normal de los neutrófilos circulantes. Véase The Merck Manual, 18th Ed. El riesgo de neutropenia secundaria a la quimioterapia del cáncer o a la radioterapia depende del tipo y el estadio del cáncer y del tipo, la dosis y la pauta del tratamiento del cáncer. Cada año, más de 1,5 millones de pacientes de cáncer en EE.UU. han recibido quimioterapia. Aproximadamente la mitad de los pacientes de quimioterapia desarrolla neutropenia. En la actualidad, menos del 10% de los pacientes de quimioterapia reciben tratamiento profiláctico para prevenir la neutropenia.

La terapia que actualmente existe para los trastornos hematopoyéticos incluye el uso de factores hematopoyéticos proteínicos tales como EPO, G-CSF, GM-CSF, CSF-1, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IGF-I o LIF (factor inhibidor leucémico) y otras sustancias químicas. La terapia para elevar los niveles de neutrófilos consiste principalmente en filgrastim (Nupogen®) y más recientemente en pegfilgrastim (Neulasta™), un derivado de acción más prolongada de filgrastim. Filgrastim es una versión recombinante de una proteína humana, el G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos), que estimula de forma selectiva la producción de glóbulos blancos. Actualmente, el G-CSF es el fármaco de elección para la neutropenia. Dado que los dos fármacos son proteínas recombinantes no son activos por vía oral y deben administrarse mediante inyección. Además, los fármacos basados en proteínas a menudo son objeto de un metabolismo rápido.

Se necesitan agentes nuevos, en particular, fármacos basados en proteínas que sean útiles en el tratamiento de la neutropenia. En particular, se necesitan agentes que demuestran actividad biológica cuando se administran por otras vías distintas a la inyección. En particular, se necesitan agentes que puedan ser activos por vía oral, ya que pueden servir para potenciar el cumplimiento del paciente.

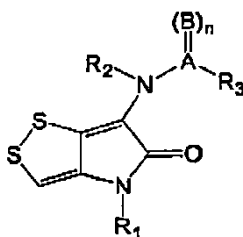
Las ditiopirrolonas son un grupo de compuestos con un anillo de 1,2-ditio[4,3-b]pirrol-5 (4H)-ona. Los compuestos portadores de esta característica básica se ha conocido en la técnica con una amplia gama de actividades, incluyendo antimicrobiana, quimiopreventiva (Sharma *et al.*, 1994) y anticancerosa (documentos WO 99/12543, WO2003/080624, ambos de Webster *et al.*). No obstante, las sorprendentes nuevas actividades de incremento de los glóbulos blancos en animales no se conocían hasta ahora. Se han divulgado determinadas ditiopirrolonas sintéticas y sus actividades antimicrobianas D.S. Bhat & Y. M. Sambray, 1963. Hindustan, Antibiotic Bulletin 6 (1): 17 - 18; Katsuaki Hagio *et al.* Bull. Chem. Soc. Jpn 1974, 47, 1484 - 1489; Broom *et al.* Documento WO 9505384 y Godfrey & Dell, GB2170498, Webster *et al.* documentos WO 99/12543, WO2003/080624).

El documento JP63 - 284181 divulga el compuesto 3- (N-Metil-metoxycarbonilamino)-5-metil-4-oxo-4, 5-dihidro-1,2-ditio-[4,5-b]pirrol y recomienda su uso como germicida agrícola y hortícola.

El documento JP 11 - 279179 divulga una clase de compuestos bicíclicos, por ejemplo 3- (N-metil-N-metoxycarbonilamino)-4-oxo-5-formil-4,5-dihidro-1,2- ditio- (4,3-b)pirrol, que son útiles en la protección de plantas para agricultura y horticultura y como controladores de insectos nocivos, y un procedimiento para obtener estos compuestos. La presente invención se refiere a nuevas ditiopirrolonas, a sus nuevas actividades en el incremento de los glóbulos blancos y a su uso en la estimulación de glóbulos blancos, en la prevención y tratamiento de infecciones microbianas y de trastornos de la sangre, tales como neutropenia.

Sumario de la invención

En un aspecto, la invención proporciona compuestos y composiciones para usar en el tratamiento de trastornos de la sangre, tales como neutropenia. En otro aspecto, la invención trata con composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de las estructuras mostradas más adelante. En otro aspecto, la invención incluye nuevos compuestos químicos de las estructuras mostradas en la fórmula I siguiente.



Fórmula I

En la presente divulgación, las ditiopirrolonas de la fórmula I se denominan “tipos de ditiopirrolonas” de acuerdo con la invención o con expresiones similares, y se hace referencia a los compuestos individuales divulgados en el presente documento con las expresiones “ditiopirrolonas específicas”, “compuestos específicos”, “compuestos concretos” o “compuestos de la invención” o expresiones similares.

La expresión “cantidad eficaz”, cuando se usa para describir la terapia de un individuo hace referencia a una cantidad de un compuesto de fórmula I que tiene como resultado incremento de glóbulos blancos, en particular producción de neutrófilos medida por el recuento absoluto de neutrófilos de la sangre del individuo. Una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I para la prevención y el tratamiento de infecciones microbianas y neutropenia es una cantidad que eleva el recuento absoluto de neutrófilos en un individuo afectado. Una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I para la prevención de neutropenia es una cantidad que mantiene el recuento absoluto de neutrófilos del individuo por encima de un nivel de aproximadamente 500 neutrófilos por mm^3 en un individuo durante un intervalo de tiempo que coincide con un incremento del riesgo de neutropenia. Las afecciones que se asocian con un incremento del riesgo de neutropenia incluyen, por ejemplo, un régimen presente o próximo de la quimioterapia para el cáncer.

El término “individuo” o “sujeto” incluye seres humanos y animales no humanos. Con respecto a los procedimientos divulgados de incrementar la producción de glóbulos blancos (neutrófilos), estos términos hacen referencia, a menos que el contexto indique lo contrario, a: (a) un organismo que esté afectado por un trastorno caracterizado por niveles de EBC bajos, incluyendo neutropenia; o (b) un organismo con un riesgo mayor de desarrollo de neutropenia debido a, por ejemplo, una próxima quimioterapia para el cáncer. La selección de un individuo con mayor riesgo de desarrollar neutropenia puede tener en cuenta la presencia de factores de riesgo conocidos. Dichos factores pueden incluir, por ejemplo, cáncer que requiere quimioterapia o radiación ionizante terapéutica; una enfermedad que afecta al sistema inmunológico directamente, tal como, por ejemplo, SIDA; o la presencia de un virus tal como VIH, que se sabe que produce SIDA.

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la presente invención, las ditiopirrolonas de fórmula I, y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, se pueden usar para aumentar los niveles de WBC, en concreto los niveles de neutrófilos en un individuo medidos mediante un recuento de sangre.

Las ditiopirrolonas de fórmula I útiles en la presente invención se pueden preparar mediante uno de varios procedimientos. Generalmente, estos procedimientos siguen las estrategias y procedimientos de síntesis usados en la síntesis de estos divulgados por Webster et al. (documento WO2003/080624) y referencias citadas en el mismo.

Los tipos de ditiopirrolonas y ditiopirrolonas específicas de la invención sujeto se preparan mediante los procedimientos descritos más adelante junto con la estructura de cada compuesto de ditiopirrolona para la que se proporciona información estructural y se ha confirmado mediante RMN y espectroscopia EM.

Los químicos expertos podrán usar procedimientos como se divulga en el presente documento y otros para producir estos tipos de ditiopirrolonas y ditiopirrolonas específicas de sustancias madre disponibles comercialmente. Al llevar a cabo dichas operaciones, los expertos en la técnica podrían usar técnicas cromatográficas y otras técnicas de purificación. Una comprensión más completa de la invención se puede obtener mediante referencia a realizaciones de la invención preferidas, que se ilustran mediante los siguientes ejemplos y procedimientos específicos de la invención. Será evidente para los expertos en la técnica que los ejemplos implican el uso de materiales y reactivos que están disponibles comercialmente en empresas químicas, por lo que no se proporcionan detalles sobre ellos.

Los compuestos usados en los procedimientos de la presente invención pueden tomar la forma de sales farmacéuticamente aceptables. El término “sales” abarca sales de uso habitual para formar sales de metales alcalinos y formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” hace referencia a sales que poseen perfiles de toxicidad dentro de un intervalo de forma que tenga utilidad en aplicaciones farmacéuticas. Sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Ejemplos de dichos ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Ácidos orgánicos adecuados se pueden seleccionar

de las clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos carboxílicos y sulfónicos, ejemplos de los cuales son fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, salicíclico, salicíclico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxietanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexalminosulfónico, esteárico, algínico, beta-hidroxibutírico, salicíclico, galactárico y galacturónico.

Sales de adición de base adecuadas de compuestos de fórmula I útiles en procedimientos de la invención incluyen, por ejemplo, sales metálicas hechas de calcio, magnesio, potasio, sodio y cinc o sales orgánicas hechas de cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Todas estas sales se pueden preparar por medios convencionales a partir del correspondiente compuesto de fórmula I haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o base adecuado con el compuesto de fórmula I.

El uso de compuestos de fórmula I para elevar los niveles de WBC se puede asociar con uno o más de diversos objetivos terapéuticos. La terapia para elevar los niveles de WBC puede tratar trastornos relacionados con WBC, tales como neutropenia que existe como un estado de enfermedad primaria. Como alternativa, la terapia de acuerdo con el uso y procedimientos de la invención puede tratar trastornos que son secundarios a otro factor. Dichos factores incluyen, por ejemplo, infecciones microbianas, cáncer o terapia con un fármaco que produce estas afecciones. Las infecciones microbianas incluyen las causadas por virus, bacterias y hongos,

La terapia para elevar los niveles de WBC mediante procedimientos de la presente invención también puede prevenir la neutropenia en los casos en los que un individuo está en riesgo de desarrollar neutropenia. Dichos casos incluyen, por ejemplo, un individuo que prevé comenzar terapia farmacológica usando un fármaco que se sabe o se sospecha que produce neutropenia.

Se ha demostrado que numerosos fármacos producen neutropenia como efecto secundario. Dichos efectos secundarios se han observado en fármacos en diversas clases, incluyendo, por ejemplo, inhibidores del tiroides, antibióticos, neuropsicóticos, medicamentos cardiovasculares, analgésicos, antipalúdicos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antihistamínicos y combinaciones de los mismos. Véase Lee, Wintrobe's Hematology, Lippincott, p. 1862 - 1869, y van der Klauw, M. M et al., Arch. Intern. Med., 1999, 159 (4), la totalidad de cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia. La neutropenia inducida por cualquiera de los fármacos mencionados anteriormente se puede tratar o prevenir de acuerdo con la presente invención,

Una fuente más frecuente de neutropenia inducida por fármacos implica la neutropenia grave que se produce de forma predecible después de dosis grandes de fármacos citoreductores para el cáncer y que también acompaña a la radioterapia ionizante. La predecibilidad de la neutropenia en un individuo sometido a quimioterapia para cáncer proporciona una base para los procedimientos de la presente invención para proporcionar administración profiláctica. Véase The Merck Manual, 18th Ed., 2006, Section 11 "Hematology and Oncology", la totalidad de cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia.

Los compuestos de la invención se pueden administrar a individuos (mamíferos, incluyendo animales y seres humanos) para el tratamiento o la prevención de la reducción de glóbulos blancos y trastornos relacionados, tales como neutropenia.

Los casos en los que se puede prevenir la neutropenia incluyen la administración a individuos que están recibiendo quimioterapia para cáncer o a individuos en preparación para una inminente quimioterapia para cáncer. Los procedimientos de la invención también incluyen la administración a un individuo en asociación con, o en preparación de, otros acontecimientos que se ha demostrado que incrementan el riesgo del individuo a desarrollar después neutropenia. Dichos factores incluyen, entre otros: Radioterapia terapéutica; terapias farmacológicas aparte de la quimioterapia para el cáncer en la que se sabe o se sospecha que el individuo tiene una sensibilidad a la terapia que aumenta el riesgo de desarrollar neutropenia; terapias farmacológicas a parte de la quimioterapia para el cáncer en la que el fármaco se asocia con una elevada incidencia de neutropenia, una inmunodeficiencia tal como SIDA; o un virus que se sabe que produce inmunodeficiencia, tal como, por ejemplo, VIH.

Los compuestos de la invención se pueden administrar a individuos (mamíferos, incluyendo animales y seres humanos) para el tratamiento de la reducción de glóbulos blancos para prevenir o tratar infecciones microbianas. Se sabe que una de las principales funciones de los glóbulos blancos es luchar contra las infecciones microbianas, tales como virus, bacterias y hongos. La actividad de incrementar los glóbulos blancos encuentra uso y utilidad en la prevención y el tratamiento de infecciones microbianas. Los expertos podrán usar procedimientos que podrían usar los expertos en la técnica. Véase The Merck Manual, 18th Ed., 2006, la totalidad de cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia.

La presente invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas que contienen un ingrediente activo de estos compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de interés o un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de un tipo de ditiolopirrolona de la invención, así como el procedimiento para la preparación de dicha composición farmacéutica.

Ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier composición sólida (comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvo etc.) o líquida (soluciones, suspensiones o emulsiones) en una composición adecuada para administración oral, tópica parenteral. Estas formulaciones pueden contener el compuesto puro, o la sal del mismo, o estar en combinación con un vehículo o algún otro compuesto farmacéuticamente activo. Estas composiciones

5 pueden tener que estar estériles cuando se administran por vía parenteral.

Para tratar o prevenir la infección y la neutropenia, la dosis específica de compuesto de acuerdo con la invención para obtener beneficio terapéutico vendrá determinada por las circunstancias concretas de cada paciente individual, incluyendo el tamaño, el peso, la edad y el sexo del paciente. También será determinante la naturaleza y el estado de la enfermedad y la vía de administración. Por ejemplo, se puede usar una dosis diaria de aproximadamente 100 a

10 1.500 mg/día. Preferentemente se puede usar una dosis diaria de aproximadamente 100 a 1.000 mg/día. Más preferentemente se puede usar una dosis diaria de aproximadamente 100 a 500 mg/día. También se contemplan dosis mayores o menores. Los niveles de neutrófilos se pueden monitorizar en el paciente y el régimen terapéutico se puede mantener hasta que los niveles de neutrófilos alcancen un intervalo normal.

Para administración preventiva, los compuestos útiles en la práctica de los procedimientos de la invención se

15 deberán administrar lo bastante antes de un acontecimiento conocido que aumente el riesgo de neutropenia de forma que el compuesto pueda alcanzar el lugar de la acción en una concentración suficiente para ejercer efecto terapéutico. La farmacocinética de compuestos específicos se puede determinar por medios conocidos en la técnica y los niveles tisulares de un compuesto en un individuo concreto se pueden determinar mediante análisis convencionales.

Uno o más compuestos útiles en la práctica de las presentes invenciones se pueden administrar de forma simultánea o diferentes ditiolpirrolonas útiles en la práctica de la presente invención se pueden administrar a

20 tiempos diferentes durante el tratamiento o la terapia de prevención.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de una composición farmacéutica en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El ingrediente activo en dichas formulaciones puede comprender de 0,1 por ciento a 99,99 por ciento en peso. Por "farmacéuticamente aceptable" se quiere decir cualquier vehículo, diluyente o excipiente que es compatible con los otros ingredientes de la formulación y que no es perjudicial para el receptor.

25 Los compuestos de la invención se pueden administrar para un efecto terapéutico por cualquier vía, por ejemplo administración enteral (p. ej., oral, rectal, intranasal, tópica etc.) y parenteral. La administración parenteral incluye,

por ejemplo, administración intravenosa, intramuscular, intraarterial, intraperitoneal, intravaginal, intravesical (p. ej., en la vejiga urinaria), intradérmica, tópica o subcutánea. También se contempla dentro del alcance de la invención es la instilación de fármaco en el cuerpo del paciente en una formulación controlada, con liberación sistémica o local del fármaco más tarde. Para el uso de incrementar los niveles de WBC, tal como los niveles de neutrófilos, el fármaco se puede localizar en un depot para la liberación controlada en la circulación.

30 Preferentemente, el agente activo se administra con un vehículo farmacéutico seleccionado en base a la vía de administración seleccionada y la práctica farmacéutica convencional. El agente activo se puede formular en formas de dosificación de acuerdo con las prácticas estándar en el campo de las preparaciones farmacéuticas. Véase Alphonso Gennaro, ed., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (1990) Mack Publishing Co., Easton, Pa. Las formas de dosificación adecuadas pueden comprender, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, soluciones,

soluciones parenterales, trociscos, supositorios o suspensiones.

35 Para administración parenteral, el agente activo se puede mezclar con un vehículo o diluyente adecuado, tal como agua, un aceite (particularmente un aceite vegetal), etanol, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcar relacionadas, glicerol o un glicol, tal como propilenglicol o polietilenglicol. Las soluciones para administración parenteral contienen, preferentemente, una sal hidrosoluble farmacéuticamente aceptable del agente

activo. También se pueden añadir agentes estabilizantes, agentes oxidantes y conservantes. Agentes antioxidantes adecuados incluyen sulfito, ácido ascórbico, ácido cítrico y sus sales, EDTA sódico. Conservantes adecuados incluyen cloruro de benzalconio, metil o propilparaben y clorobutanol. La composición para administración parenteral puede tomar la forma de una solución acuosa o no acuosa, dispersión, suspensión o emulsión.

45 Para administración oral, el agente activo se puede combinar con uno o más ingredientes inactivos sólidos para la preparación de comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos u otras formas de dosificación oral. Por ejemplo, el agente activo se puede combinar con al menos un excipiente tales como cargas, aglutinantes, humectantes, agentes disgregantes, retardantes de la solución, aceleradores de la absorción, agentes humectantes, absorbentes o agentes lubricantes. De acuerdo con una realización de comprimidos, el agente activo se puede combinar con carboximetilcelulosa cálcica, estearato de magnesio, manitol y almidón, y después conformar comprimidos mediante

procedimientos de formación de comprimidos convencionales.

50 Las composiciones de la presente invención también se pueden formular para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en las mismas. En general, una preparación de liberación controlada es una composición capaz de liberar el ingrediente activo a la velocidad requerida para mantener una actividad

farmacológica constante durante un periodo de tiempo deseable. Dichas formas de dosificación pueden proporcionar un suministro de un fármaco al cuerpo durante un periodo predeterminado de tiempo y, por tanto, mantener los niveles de fármaco en el intervalo terapéutico durante periodos de tiempo más largos que otras formulaciones no controladas.

- 5 La liberación controlada del ingrediente activo se puede estimular mediante varios inductores, por ejemplo pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones o compuestos fisiológicos. Existen varios mecanismos de liberación de fármaco. Por ejemplo, en una realización, el componente de liberación controlada puede hincharse y formar aberturas porosas lo bastante grandes para liberar el ingrediente activo tras la administración a un paciente. La expresión "componente de liberación controlada" en el contexto de la presente invención se define en el presente documento como un compuesto o compuestos, tales como polímeros, matrices poliméricas, geles, membranas permeables, liposomas y/o microesferas, que facilitan la liberación controlada del ingrediente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en la composición farmacéutica. En otra realización, el componente de liberación controlada es biodegradable, inducido por exposición al ambiente acuoso, pH, temperatura o enzimas en el cuerpo. En otra realización se pueden usar soles-geles, en los que el ingrediente activo se incorpora en una matriz de sol-gel que es un sólido a temperatura ambiente. Esta matriz se implanta en un paciente, preferentemente un mamífero, que tiene una temperatura corporal lo bastante alta para inducir la formación de gel de la matriz sol-gel, de modo que se libera el ingrediente activo en el paciente.

La práctica de la invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1. Actividad del incremento de glóbulos blancos (WBC) en ratones.

- 20 Esta actividad se determinó usando ratones macho CDF1 (18 – 20 g): los ratones se agruparon como: Vehículo, 30 mg/kg de ciclofosfamida (CTX), 15 mg/kg de los compuestos de ensayo. Se trató a los ratones mediante inyección IP: compuestos de ensayo el día 1, 3 y 5 para tres dosis, vehículo y CTX al día durante 6 días. El día 7 se obtuvieron muestras de sangre periférica y se contaron las células sanguíneas.

Resultados: Los compuestos de ensayo aumentaron significativamente los glóbulos blancos periféricos (Tabla 1).

25 Tabla 1. Efecto sobre los glóbulos blancos periféricos de ratón

Grupo	N	WBC ($\times 10^9/l$)
Vehículo	14	4,1 $\pm$ 0,9
0058	13	23,9 $\pm$ 8,9
0227	13	13,7 $\pm$ 3,1
0230	13	11,3 $\pm$ 2,6
0249	13	18,2 $\pm$ 1,8
0253	13	10,5 $\pm$ 2,3
CTX	11	1,41 $\pm$ 0,50

Ejemplo 2. Actividad de incremento de WBC en perros

El efecto de los compuestos de ensayo se analizó en perros Beagle con una inyección i.v. diaria a diferentes dosis durante cuatro días. El recuento sanguíneo se realizó el día 5.

- 30 Resultados: **0058** aumentó significativamente los recuentos de glóbulos blancos en perros con una respuesta clara a la dosis (Tabla 2 y 3).

Tabla 2. Efecto de **0058** sobre los glóbulos blancos de perros Beagle

Dosis (mg/kg)	WBC ($\times 10^9/l$)	% de incremento
1	13,0 $\pm$ 2,0	15,9
2	16,8 $\pm$ 1,0	48,2
4	21,5 $\pm$ 4,1	90,3
8	28,8 $\pm$ 7,0	154,9
* datos comparados con el control		

Ejemplo 3. Efecto terapéutico sobre los glóbulos blancos de ratones.

Esta actividad se determinó usando ratones macho CDF1: Los ratones se agruparon y trataron con una inyección i.p. diaria de CTX de 30 mg/kg durante 6 días. Los tratamientos terapéuticos comenzaron al 7º día, cuando el recuento de glóbulos blancos disminuyó significativamente con el compuesto de ensayo a 15 mg/kg al día durante 3 días. El grupo control positivo se trató con una inyección subcutánea diaria de 20 µg/kg de G-CSF. Se extrajeron muestras de sangre periférica y las células sanguíneas se contaron al décimo día.

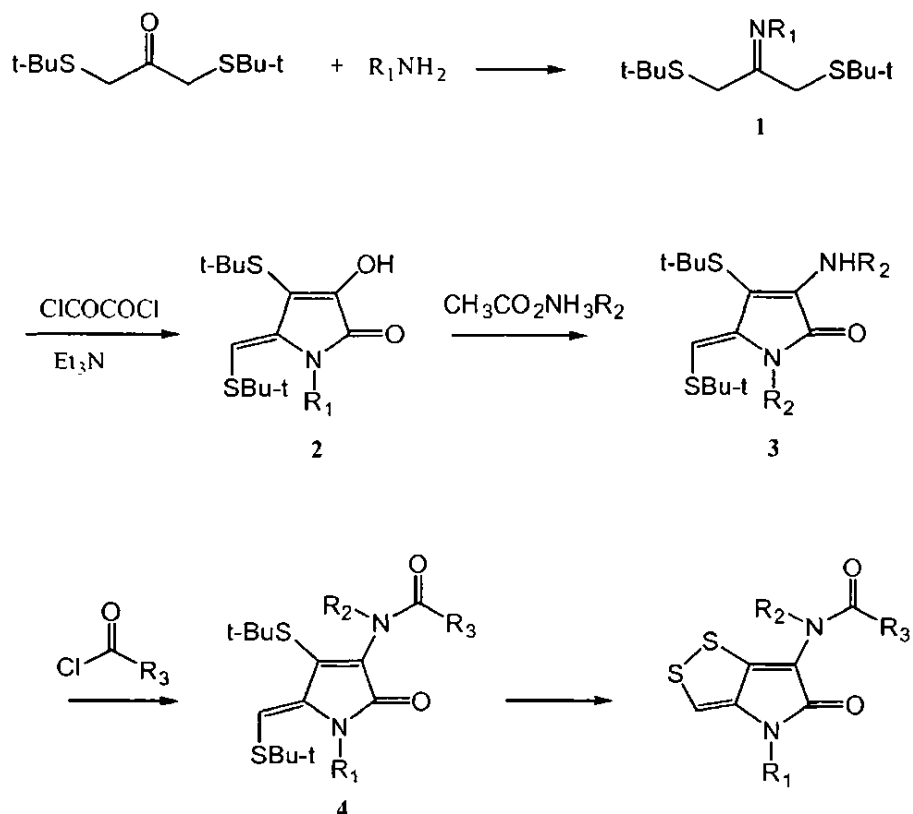
Resultados: Los compuestos de ensayo tienen una actividad terapéutica significativa en los glóbulos blancos en ratones (Tabla 4).

Tabla 4. Efecto terapéutico sobre los glóbulos blancos. Expresados como número de glóbulos blancos ($\times 10^9/l$).

Grupo	Día 6	Día 10
Vehículo	$5,1 \pm 1,0$	$5,0 \pm 0,9$
CTX	$1,5 \pm 0,2$	$4,8 \pm 0,8$
G-CSF	$1,8 \pm 0,7$	$14,7 \pm 1,8$
0058	$2,1 \pm 0,8$	$16,2 \pm 2,1$
0227	$1,6 \pm 0,4$	$17,3 \pm 1,2$
0230	$1,7 \pm 0,5$	$13,1 \pm 1,5$

Ejemplo 4 Síntesis de compuestos de la presente invención

Los compuestos de la presente invención se preparan de acuerdo con el siguiente esquema sintético (Esquema 1):
Los compuestos de la presente invención se preparan de acuerdo con el siguiente esquema sintético (Esquema 1):

**Esquema I**

Los intermedios preparados de acuerdo con el procedimiento del esquema sintético anterior (Esquema 1) y usados para las síntesis posteriores se enumeran en la tabla siguiente.

Intermedio		R ₁	R ₂	R ₃
1 y 2	a	2,4-dimetoxifenilo		
	b	1-etilpirazol-5-ilo		
	c	3,4,5-trimetoxifenilo		
	d	bencilo		
	e	fenilo		
	f	4-metilfenilo		
	g	4-metoxifenilo		
	h	4-isobutilfenilo		
	i	4-isopropanilfenilo		
	j	metilo		
3	a	2,4-dimetoxifenilo	H	
	b	1-etilpirazol-5-ilo	H	
	d	bencilo	H	
	e	fenilo	H	
	f	4-metilfenilo	H	
	g	4-metoxifenilo	H	
	h	4-isobutilfenilo	H	
	i	4-isopropanilfenilo	H	
	j	metilo	H	
	k	H	H	
	l	4-metoxifenilo	bencilo	
	m	4-hidroxifenilo	bencilo	
	n	2,4-dimetoxifenilo	metilo	
4	a	2,4-dimetoxifenilo	H	acetilo
	b	2,4-dimetoxifenilo	H	nicotinoílo
	c	2,4-dimetoxifenilo	H	trifluoroacetilo
	d	2,4-dimetoxifenilo	metilo	metilo
	e	2,4-dimetoxifenilo	metilsulfonilo	metilsulfonilo
	f	2,4-dimetoxifenilo	2-tiofenocarbonilo	2-tiofenocarbonilo
	g	2,4-dimetoxifenilo	H	α -hidroxiacetilo
	h	H	H	nicotinoílo
	i	4-metoxifenilo	acetilo	acetilo
	j	4-metoxifenilo	H	trifluoroacetilo
	k	4-metoxifenilo	trifluoroacetilo	bencilo
	l	4-hidroxifenilo	trifluoroacetilo	bencilo
	m	3,4,5-trimetoxifenilo	H	acetilo
	n	4-metilfenilo	H	acetilo
	o	1-etilpirazol-5-ilo	H	trifluoroacetilo
	p	4-metiloxifenilo	H	acetilo
	c	4-isobutilfenilo	H	trifluoroacetilo
	r	4-isopropanilfenilo	H	trifluoroacetilo
	s	metilo	H	trifluoroacetilo
	t	bencilo	H	trifluoroacetilo
	u	2,4-dimetoxifenilo	metilo	trifluoroacetilo

Síntesis detallada:

Síntesis de los compuestos **1a-j**: A una solución bien agitada de 1,3-bis (t-butiltio)-acetona (10 mmol), R¹NH₂ (10 mmol) y trietilamina Et₃N (20 mmol) en THF seco (100 ml), gota a gota se añadió una solución de TiCl₄ (5,5 mmol) en 15 ml de hexanos secos en 30 min a 0 - 5 °C en N₂. Después de la adición, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas. Los compuestos de imina obtenidos de este modo se usaron para la siguiente etapa sin purificación del compuesto **1**.

Síntesis de los compuestos **2a-j**: A -10°C , a la solución obtenida en la etapa anterior se añadió cloruro de oxalilo (0,84 ml, 10 mmol). A la misma temperatura y en agitación se añadió, gota a gota, Et_3N (20 mmol) en 100 ml de THF en 30 minutos. Después, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. El precipitado se filtró y se lavó con éter (250 ml). La solución orgánica se lavó con agua tres veces y el disolvente se evaporó, dando un polvo marrón oscuro. Se recristalizó en acetato de etilo y hexanos, dando un cristal amarillo claro del compuesto **2**. Todos los compuestos **2a-j** se pueden preparar del mismo modo que se ha descrito en estas dos etapas. El rendimiento total de estas dos etapas para cada uno de los compuestos fue de aproximadamente 60 - 70%.

Síntesis de los compuestos **3a-k**: Un matraz de tres bocas de 250 ml con 50 g de acetato amónico se calentó en un baño de aceite en N_2 hasta fundir el $\text{NH}_4^+\text{OAc}^-$. El compuesto **2** (5 mmol) se añadió al matraz y la solución resultante se agitó durante una hora. La temperatura de reacción estaba dentro de 140°C a 165°C en función de las propiedades del compuesto **2**. Una hora después se detuvo el calentamiento y la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se disolvió en 100 ml de agua y se extrajo con 100 ml de éter tres veces. Los extractos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice, dando el compuesto **3**. Los rendimientos para **3a-i** fueron de aproximadamente 50 - 60%. El compuesto **3k** se obtuvo como subproducto en las preparaciones del compuesto **3a-j** y sus rendimientos dependían de la temperatura de reacción y la duración del tiempo de reacción.

Síntesis de los compuestos **3l** y **3m**: Un matraz de 150 ml con acetato de bencilamina, 30 g, y el compuesto **2g** (2 mmol) se calentó hasta 170°C en N_2 . La mezcla se agitó a esta temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Cuando se enfrió se añadieron 50 ml de agua y se extrajo con 50 ml de éter dos veces. El disolvente orgánico se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó con gel de sílice. Se obtuvieron dos compuestos **3l** y **3m** con rendimientos del 25% y 15% respectivamente.

Síntesis de los compuestos **3n**: Un matraz de 100 ml con acetato de metilamina 20g, y el compuesto **2a** (1 mmol) se calentó hasta 170°C en N_2 . La mezcla se agitó a esta temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Cuando se enfrió se añadieron 50 ml de agua y se extrajo con 50 ml de éter dos veces. El disolvente orgánico se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó con gel de sílice. Se obtuvo **3n** con rendimientos del 40%.

Síntesis de **4a**: A una solución bien agitada de 200 mg (0,474 mmol) de **3a** en 10 ml de anhídrido acético se añadieron 20 mg de H_2SO_4 concentrado. Media hora después, la solución se transfirió a una columna de gel de sílice y se desarrolló con 200 ml de CH_2Cl_2 , después con 500 ml de éter al 20% en CH_2Cl_2 , dando **4a** 190 mg (0,41 mmol), 86%).

Síntesis de **4b**: Una solución de **3a** 100 mg (0,24 mmol), cloruro de nicotinoilo clorhidrato 200 mg (1,12 mmol) y trietilamina 250 mg (2,47 mmol) en 10 ml de THF se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Después, se añadieron 50 ml de éter y la solución se lavó con agua tres veces. Después, se secó sobre Na_2SO_4 , el disolvente se evaporó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, dando **4b** 90 mg (0,171 mmol, 72%).

Síntesis de **4c**: A una solución de **3a** 100 mg (0,24 mmol) en 5ml de diclorometano se añadieron 300 mg de anhídrido trifluoroacético. La solución resultante se agitó durante media hora y después el disolvente se evaporó a presión reducida para dar **4c** 122 mg (0,237 mmol, 100%).

Síntesis de **4d**: En 5 ml de acetonitrilo 211 mg **3a** (0,5 mmol), 1 ml de formalina se mezcló con 100 mg de NaCNBH_3 . En agitación, gota a gota se añadieron 0,1 ml de ácido acético glacial en 30 minutos. Esta mezcla de reacción se agitó durante 4 horas y se añadieron otros 0,1 ml de ácido acético glacial en medio del curso. Se diluyó con 50 ml de éter y se extrajo con NaOH 1N, así como con agua. Después de secar y evaporar al vacío, el residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice, 150 mg (0,33 mmol) de **4d** con un rendimiento del 67%.

Síntesis de **4e**: A una solución de **3a** 100 mg (0,24 mmol) y cloruro de metilsulfonilo 300 mg en 5 ml de THF seco, gota a gota se añadieron 300 mg de trietilamina a temperatura ambiente en un minuto. Esta solución se agitó durante media hora y se añadieron 50 ml de éter y la solución se lavó con agua tres veces. Después de secar sobre Na_2SO_4 , el disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice **4e** 110 mg (0,19 mmol, 80%).

Síntesis de **4f**: Una solución de **3a** 100 mg (0,24 mmol), cloruro de 2-tiofenocarbonilo 200 mg (1,37 mmol) y trietilamina 200 mg (1,98 mmol) en 10 ml de THF se sometió a reflujo durante 10 horas. Después, se añadieron 50 ml de éter y la solución se lavó con agua tres veces. Después de secar sobre Na_2SO_4 , el disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice **4f** 120 mg (0,187 mmol, 79%).

Síntesis de **4g**: Una solución de **3a** 100 mg (0,24 mmol), cloruro de acetoxiacetilo 118 mg (1,0 mmol) y trietilamina 120 mg (1,19 mmol) en 10 ml de THF se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Después, se añadieron 50 ml de éter y la solución se lavó con agua tres veces. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en una solución de hidróxido sódico 0,1N 1 ml en 10 ml de metanol. Esta solución se agitó durante 1 hora. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice, dando **4g** 105 mg (0,22 mmol, 91%).

Síntesis de **4h**: Una solución de **3j** 100 mg (0,35 mmol), cloruro de nicotinoilo clorhidrato 250 mg (1,40 mmol) y trietilamina 350 mg (3,46 mmol) en 10 ml de THF se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Después, se añadieron 50 ml de éter y la solución se lavó con agua tres veces. Después de secar sobre Na_2SO_4 , el

disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice **4h** 100 mg (0,256 mmol, 73%).

Síntesis de **4i**: Una solución de **3g** 100 mg (0,255 mmol), cloruro de acetilo 100 mg (1,28 mmol) y trietilamina 260 mg (2,56 mmol) en 10 ml de THF se agitó a 50 °C durante 12 horas. Después, se añadieron 50 ml de éter y la solución se lavó con agua tres veces. Después de secar sobre Na₂SO₄, el disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice **4i** 110 mg (0,231 mmol, 90%).

Síntesis de **4j**: A una solución de **3g** 100 mg (0,255 mmol) en 5ml de diclorometano se añadieron 300 mg de anhídrido trifluoroacético. La solución se agitó durante media hora y después el disolvente se evaporó a presión reducida para dar **4j** 125 mg (0,255 mmol, 100%).

Síntesis de **4k**: A una solución de **3i** 50 mg (0,104 mmol) en 5 ml de diclorometano se añadieron 150 mg de anhídrido trifluoroacético. La solución se agitó durante media hora y después el disolvente se evaporó a presión reducida para dar **4k** 60 mg (0,104 mmol, 100%).

Síntesis de **4l**: A una solución de **3m** 50 mg (0,107 mmol) en 5ml de diclorometano se añadieron 200 mg de anhídrido trifluoroacético. La solución se agitó durante media hora y después el disolvente se evaporó a presión reducida para dar **4l** 60 mg (0,107 mmol, 100%).

Síntesis de **4m**: Una solución de **3c** 100 mg (0,22 mmol), cloruro de acetilo 70 mg (0,9 mmol) y trietilamina 100 mg (0,99 mmol) en 10 ml de THF se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Después, se añadieron 50 ml de éter y la solución se lavó con agua tres veces. Después de secar sobre Na₂SO₄, el disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice **4h** 80 mg (0,162 mmol, 73%).

Síntesis de **4n**: Una solución de **3f** 100 mg (0,266 mmol), cloruro de acetilo 70 mg (0,9 mmol) y trietilamina 100 mg (0,99 mmol) en 10 ml de THF se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Después, se añadieron 50 ml de éter y la solución se lavó con agua tres veces. Después de secar sobre Na₂SO₄, el disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice **4n** 90 mg (0,215 mmol, 81%).

Síntesis de **4o**: A una solución de **3b** 80 mg 100 mg (0,210 mmol) en 5ml de diclorometano se añadieron 300 mg de anhídrido trifluoroacético. La solución se agitó durante media hora y después el disolvente se evaporó a presión reducida para dar **4o** 100 mg (0,107 mmol, 100%).

Síntesis de **4p**: Una solución de **3g** 100 mg (0,255 mmol), cloruro de acetilo 50 mg (0,64 mmol) y trietilamina 1.300 mg (1,28 mmol) en 10 ml de THF se agitó a 25 °C durante 24 horas. Después, se añadieron 50 ml de éter y la solución se lavó con agua tres veces. Después de secar sobre Na₂SO₄, el disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice **4p** 90 mg (0,19 mmol, 70%).

Síntesis de **4q**: A una solución de **3h** 100 mg (0,24 mmol) en 5ml de diclorometano se añadieron 300 mg de anhídrido trifluoroacético. La solución se agitó durante media hora y después el disolvente se evaporó a presión reducida para dar **4q** 120 mg (0,107 mmol, 100%).

Síntesis de **4r**: A una solución de **3i** 50 mg (0,124 mmol) en 5ml de diclorometano se añadieron 200 mg de anhídrido trifluoroacético. La solución se agitó durante media hora y después el disolvente se evaporó a presión reducida para dar **4r** 57 mg (0,124 mmol, 100%).

Síntesis de **4s**: A una solución de **3j** 50 mg en 5 ml de diclorometano se añadieron 200 mg de anhídrido trifluoroacético. La solución se agitó durante media hora y después el disolvente se evaporó a presión reducida para dar **4s** 66 mg. Rendimiento: 100%.

Síntesis de **4t**: A una solución de **3d** 50 mg en 5 ml de diclorometano se añadieron 200 mg de anhídrido trifluoroacético. La solución se agitó durante media hora y después el disolvente se evaporó a presión reducida para dar **4s** 65 mg. Rendimiento: 100%.

Síntesis de **4u**: A una solución de **3n** 50 mg en 5 ml de diclorometano se añadieron 200 mg de anhídrido trifluoroacético. La solución se agitó durante media hora y después el disolvente se evaporó a presión reducida para dar **4s** 62 mg. Rendimiento: 100%.

Los derivados de ditiolopirrolona preparados usando estos intermedios anteriores se enumeran en la Tabla 5.

Tabla 5. Derivados de ditiolopirrolona de fórmula I. En A = C, B = O, n = 1.

Código	R ₁	R ₂	R ₃
0003	4-metoxifenilo	H	Metilo
0004	4-metoxifenilo	Acetilo	Metilo
0005	4-metoxifenilo	H	Trifluorometilo
0007	2,4-dimetoxifenilo	H	CH ₂ CH ₂ COOH
0008	4-metilfenilo	H	Metilo
0012	4-metoxifenilo	Bencilo	Trifluorometilo
0013	4-hidroxifenilo	Bencilo	Trifluorometilo
0014	2,4-dimetoxifenilo	H	Metilo
0017	3,4,5-trimetoxifenilo	H	Metilo
0018	2,4-dimetoxifenilo	H	3-piridilo
0019	2,4-dimetoxifenilo	H	Cloruro de N-metil-3-piridinio
0020	2,4-dimetoxifenilo	H	Trifluorometilo

(continuación)

Código	R ₁	R ₂	R ₃
0022	1-etilpirazol-5-ilo	H	Trifluorometilo
0030	2,4-dimetoxifenilo	H	Hidroximetilo
0039	2,4-Dihidroxifenilo	H	metilo
CSL-25	Fenilo	H	Metilo
CSL-26	Bencilo	H	Fenilo
CSL-28	H	H	3-piridilo

Síntesis de **0003**: Una solución de 90 mg de **4p** (0,19 mmol) y 6,8 mg (0,19 mmol) de Hg (OAc)₂ en 10 ml de TFA se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de evaporar el TFA a presión reducida, el residuo se disolvió en 100 ml de CH₃CN. Se introdujo H₂S en burbujas en la solución. Una hora después, se introdujo N₂ en burbujas en la solución para alejar los restos de H₂S, después, a la solución se añadió 0,20 mmol de I₂ en 10 ml de CH₂Cl₂. Media hora después, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice, dando **003** 43 mg. Rendimiento 67%. RMN de ¹H (100 MHz, CDCl₃) δ 2,2 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 6,7 (s, 1H), 7,0 - 7,4 (dd, 4H), 7,8 (s, 1H).

Síntesis de **0004**: **0004** se sintetizó a partir de **4i** mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0003**. Rendimiento 60%. RMN de ¹H (100 MHz, CDCl₃) δ 2,5 (s, 6H), 3,9 (s, 3H), 6,95 (s, 1H), 7,0 - 7,5 (dd, 4H), MS (CI): 363 (M+1).

Síntesis de **0005**: **0005** se sintetizó a partir de **4j** mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0003**. Rendimiento 75%. RMN de ¹H (100 MHz, CDCl₃) δ 3,9 (s, 3H), 6,82 (s, 1H), 7,0 - 7,4 (dd, 4H), 8,3 (s, 1H).

Síntesis de **0008**: **0008** se sintetizó a partir de **4n** mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0003**. Rendimiento: 70%. RMN de ¹H (100 MHz, CDCl₃) δ 2,1 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 6,7 (s, 1H), 7,3 (s, 4H), 8,0 (s, 1H).

Síntesis de **0012**: **0012** se sintetizó a partir de **4k** mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0003**. Rendimiento: 72%. RMN de ¹H (100 MHz, CDCl₃) δ 3,9 (s, 3H), 4,2 - 5,8 (dd, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,0 - 7,4 (dd, 4H), 7,4 (s, 5H). EM (CI): 465 (M+1).

Síntesis de **0013**: **0013** se sintetizó a partir de **4l** mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0003**. Rendimiento: 65%. RMN de ¹H (100 MHz, CDCl₃) δ 4,2 - 5,8 (dd, 2H), 6,6 (s, 1H), 7,1 - 7,5 (pico ancho, 9H), 7,4 (s, 5H).

Síntesis de **0014**: **0014** se sintetizó a partir de **4** mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0003**. Rendimiento: 77%. RMN de ¹H (100 MHz, CDCl₃) δ 2,73 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,6 (s, 1H), 6,4 - 7,3 (multi, 3H), 8,0 (pico ancho, 1H) EM: 350 (M)

Síntesis de **0017**: **0017** se sintetizó a partir de **4m** mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0003**. Rendimiento: 55%. RMN de ¹H (100 MHz, CDCl₃) δ 3,8 (s, 6H), 3,9 (s, 3H), 6,7 (s, 1H), 7,4 (s, 2H), 7,9 (pico ancho, 1H). EM: 380 (M)

Síntesis de **0018**: **0018** se sintetizó a partir de **4b** mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0003**. Rendimiento: 45%. RMN de ¹H (100 MHz, CD₃OD) δ 3,8 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 6,7 (s, 1H), 6,6 - 9,2 (multi, 7H).

Síntesis de **0019**: 10 mg (0,024 mmol) de **0018** se disolvieron en 1 ml de CH₃I y la solución se dejó a temperatura ambiente durante 10 horas. En la solución se formaron cristales rojos, que se filtraron y se obtuvieron 9 mg (0,016 mmol) de **0019** en un 67%. RMN de ¹H (100 MHz, CD₃OD) δ 3,7 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 4,4 (s, 3H), 6,9 (s, 1H), 6,5 - 9,4 (multi, 7H).

Síntesis de **0020**: **0020** se sintetizó a partir de **4c** mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0003**. Rendimiento: 83%. RMN de ¹H (100 MHz, CD₃OD) δ 3,8 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 6,6 (multi, 3H), 7,2 (d, 1H), 8,4 (s, 1H). EM: CI 405 (M+1).

Síntesis de **0022**: **0022** se sintetizó a partir de **4o** mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0003**. Rendimiento: 6,6%. RMN de ¹H (100 MHz, CDCl₃) δ 1,5 (t, 3H), 4,0 (q, 2H), 6,3 (d, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 8,4 (s, 1H). EM: CI 363 (M+1).

Síntesis de **0024**: **0024** se sintetizó a partir de **4d** mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0003**. 19%. RMN de ¹H (100 MHz, CD₃OD) δ 2,6 (s, 6H), 3,8 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (s, 1H), 6,5 (multi, 2H), 7,2 (d, 1H). EM: 337 (M+1).

Síntesis de **0028**: **0028** se sintetizó a partir de **4f** mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0003**. Rendimiento: 43%. RMN de ¹H (100 MHz, CDCl₃) δ 3,8 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 6,5 (s, 1H), 6,65 (multi, 4H), 7,2 (multi, 2H), 7,7 (multi, 3H). EM: 529 (M+1).

Síntesis de **0030**: **0030** se sintetizó a partir de **4g** mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0003**. Rendimiento: 41%. RMN de ¹H (100 MHz, CDCl₃) δ 3,8 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 4,3 (s, 2H), 6,5 (s, 1H), 6,65 (multi, 2H), 7,2 (d, 1H), 8,35 (s, 1H). EM: 367 (M+1).

Síntesis de **CSL-25**: **CSL-25** se sintetizó usando el procedimiento del Esquema 1. **CSL-25** tiene las siguientes características: RMN de ¹H (100 MHz, CDCl₃) δ 2,2 (s, 3H), 6,8 (s, 1H), 7,4 - 7,6 (multi, 5H), 7,8 (s, 1H).

Síntesis de **CSL-26**: **CSL-26** se sintetizó usando el procedimiento del Esquema 1. **CSL-26** tiene las siguientes características: RMN de ¹H (100 MHz, CDCl₃) δ 5,1 (s, 2H), 6,5 (s, 1H), 7,2 - 8,0 (multi, 10H), 8,3 (s, 1H).

Síntesis de **CSL-28**: **CSL-28** se sintetizó a partir de **4h** mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0003**. Rendimiento: 43%. RMN de ¹H (100 MHz, CDCl₃) δ 6,8 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,1 - 9,2 (multi 4H), EM: CI, 278 (M+1).

Síntesis de **0050**: **0050** se sintetizó a partir de **4q** mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0003**. Rendimiento: 80%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 0,9 (t, 3H), 1,3 (d, 3H), 1,65 (multi, 2H), 2,7 (multi, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,3 (s, 4H), 8,4 (s, 1H).

Síntesis de **0061**: **0061** se sintetizó a partir de **4s** mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0003**. Rendimiento: 82%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) 2,8 (s, 3H), 6,6 (s, 1H), 8,4 (s, 1H).

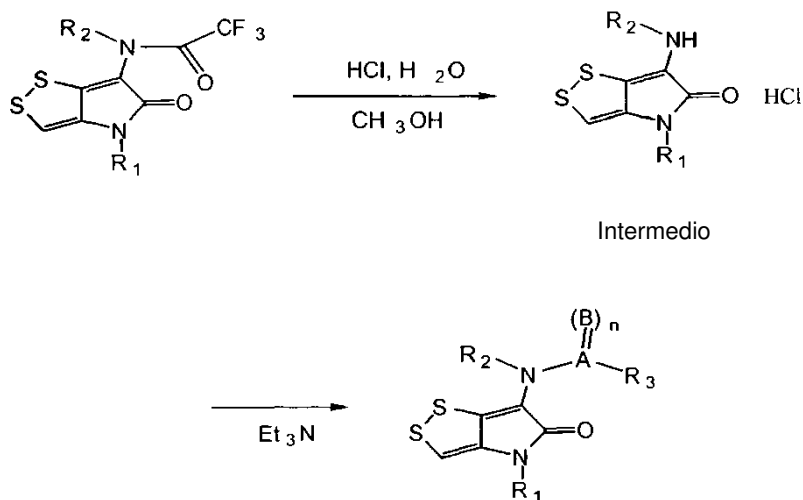
Síntesis de **0092**: **0092** se sintetizó a partir de **4r** mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0003**. Rendimiento: 77%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (d, 6H), 3,0 (multi, 1H), 6,7 (s, 1H), 7,35 (s, 4H), 8,6 (s, 1H).

Síntesis de **0103**: **0103** se sintetizó a partir de **4t** mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0003**. Rendimiento: 85%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) 4,3 (s, 2H), 6,6 (s, 1H), 7,3 (s, 5H), 8,4 (s, 1H).

Síntesis de **0119**: **0119** se sintetizó a partir de **4u** mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0003**. Rendimiento: 85%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 2,7 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,55 (s, 1H), 6,6 (multi, 2H), 7,2 (d, 1H), 8,4 (s, 1H).

La siguiente vía de síntesis (Esquema 2) es un modo eficaz de sintetizar análogos cuando R_3 es el grupo de $-\text{NR}_4\text{R}_5$, $-\text{OR}_6$ y $-\text{NHSO}_2\text{R}_6$, arilo, heterocíclico o algunos grupos que son inestables en condiciones de reacción de la última etapa en el Esquema 1.

Los siguientes compuestos se preparan de acuerdo con el siguiente esquema sintético (Esquema 2):



Esquema 2

Mediante el procedimiento descrito en el Esquema 2 se sintetizan algunos intermedios y se enumeran en la tabla 6.

Tabla 6. intermedios para la síntesis de derivados de ditiolpirrolona

Código	R_1	R_2
0021	2,4-dimetoxifenilo	H
0051	4-isobutilfenilo	H
0079	Metilo	H
0093	4-isopropanilfenilo	H
0104	Bencilo	H
0120	2,4-dimetoxifenilo	Metilo

Síntesis de **0021** **0020** (1g) se disolvió en una solución de 5 ml de ácido clorhídrico en 150 ml de metanol. La solución se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de evaporar el disolvente al vacío se recogió **0021** (0,76 g) como un polvo verde oscuro.

Los intermedios **0051**, **0079**, **0093**, **0104**, y **0120** se sintetizaron mediante el mismo procedimiento usado en la síntesis de **0021** a partir de los materiales de partida de **0050**, **0061**, **0092**, **0103** y **0119** respectivamente.

Los derivados de ditiolpirrolona preparados mediante el procedimiento descrito en el Esquema 2 se enumeran en la Tabla 7.

Tabla 7. Derivados de ditiolopirrolona de fórmula I. Cuando A = C, B = O, n = 1.

Código	R ₁	R ₂	R ₃
0023	2,4-dimetoxifenilo	H	2-furilo
0025	2,4-dimetoxifenilo	H	2,4-dimetoxifenilo
0026	2,4-dimetoxifenilo	H	4-Trifluorometilfenilo
0029	2,4-dimetoxifenilo	H	2-tiofenilo
0032	2,4-dimetoxifenilo	H	3, 5-difluorofenilo
0033	2,4-dimetoxifenilo	H	2,3,4-trifluorofenilo
0036	2,4-dimetoxifenilo	H	4-fluorofenilo
0037	2,4-dimetoxifenilo	H	Tiofeno-2-metilo
0038	2,4-dimetoxifenilo	H	4-nitrofenilo
0040	2,4-dimetoxifenilo	H	4-N,N-Dimetilaminafenilo
0041	2,4-dimetoxifenilo	H	4-aminofenilo
0042	2,4-dimetoxifenilo	H	2,2,5,5-Tetrametil-tetrahidro-1,3,4,6,8-pentaoxa-ciclopenta[a]inden-8a-ilo
0043	2,4-dimetoxifenilo	H	6-Hidroxi-5-hidroximetil-2,2-dimetil-dihidro-furo[2,3-d][1,3]dioxol-3a-ilo
0044	2,4-dimetoxifenilo	H	2,3,4-Trihidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-2-ilo
0047	2,4-dimetoxifenilo	H	3-Trifluorometilfenilo
0052	2,4-dimetoxifenilo	H	4-Morfolin-4-ilmetilo
0046	2,4-dimetoxifenilo	H	1,2,3,4,5-Pentahidroxipentilo
0054	4-iso-butilfenilo	H	4-Trifluorometilfenilo
0055	4-iso-butilfenilo	H	2-furilo
0056	4-iso-butilfenilo	H	2-tiofenilo
0057	4-iso-butilfenilo	H	3-Trifluorometilfenilo
0058	2,4-dimetoxifenilo	H	3,5-di-trifluorometilfenilo
0059	4-iso-butilfenilo	H	3,5-di-trifluorometilfenilo
0062	2,4-dimetoxifenilo	H	4-Piperazin-1-ilmetilo
0066	2,4-dimetoxifenilo	H	4-Morfolin-4-ilmetil-fenilo
0068	2,4-dimetoxifenilo	H	4- (4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilo
0069	2,4-dimetoxifenilo	H	4-Piperaziin-1-ilmetil-fenilo
0185	4-isopropilfenilo	H	4- (4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilo
0187	4-isobutilfenilo	H	4- (4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilo
0189	metilo	H	4- (4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilo
0096	4-isopropanilfenilo	H	3,5-dihidroxi-4-isopropanil-fenilo
0102	2,4-dimetoxifenilo	H	3,5-dihidroxi-4-isopropanil-fenilo
0107	Bencilo	H	3,5-dihidroxi-4-isopropanil-fenilo
0110	metilo	H	3,5-dihidroxi-4-isopropanil-fenilo
0113	Bencilo	H	2-tiofenilo
0116	Bencilo	H	4-Morfolin-4-ilmetil-fenilo
0122	2,4-dimetoxifenilo	metilo	4-Morfolin-4-ilmetil-fenilo
0125	4-isopropanilfenilo	H	3-Morfolin-4-ilmetil-fenilo
0126	2,4-dimetoxifenilo	H	3-Morfolin-4-ilmetil-fenilo
0128	4-isopropanilfenilo	H	Piridin-3-ilo
0135	Bencilo	H	Piridin-3-ilo
0136	Bencilo	H	3- (4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilo
0137	Bencilo	H	3-Morfolin-4-ilmetil-fenilo

(continuación)

Código	R ₁	R ₂	R ₃
0211	2,4-dimetoxifenilo	H	3,5-Bis-trifluorometil-fenilamino
0212	2,4-dimetoxifenilo	H	Tolueno-4-sulfonilamino
0213	2,4-dimetoxifenilo	H	2,4-difluoro-fenilamino
0227	2,4-dimetoxifenilo	H	fenoxi
0228	2,4-dimetoxifenilo	H	2-metilpropoxi
0229	2,4-dimetoxifenilo	H	benzoxi
0230	2,4-dimetoxifenilo	H	etoxi
0231	2,4-dimetoxifenilo	H	metoxi
0232	2,4-dimetoxifenilo	H	H
0233	2,4-dimetoxifenilo	H	isopropoxi
0234	2,4-dimetoxifenilo	H	propoxi
0235	2,4-dimetoxifenilo	H	propoxi
0236	2,4-dimetoxifenilo	H	4-metoxifenoxi
0237	2,4-dimetoxifenilo	H	n-pentanoxi
0238	2,4-dimetoxifenilo	H	piranilmetoxi
0239	2,4-dimetoxifenilo	H	n-butoxi
0240	2,4-dimetoxifenilo	H	ciclopentanoxi
0241	2,4-dimetoxifenilo	H	n-heptoxi
0242	2,4-dimetoxifenilo	H	2-cloro-fenoxi
0243	2,4-dimetoxifenilo	H	4-cloro-fenoxi
0244	2,4-dimetoxifenilo	H	4-p-Toliloxi
0245	2,4-dimetoxifenilo	H	2-furilmetoxi
0246	2,4-dimetoxifenilo	H	1-feniletoxi
0247	2,4-dimetoxifenilo	H	2-tienilmetoxi
0248	2,4-dimetoxifenilo	H	Piridin-3-iloxi
0249	2,4-dimetoxifenilo	H	Bis- (2-hidroxi-etil)-amino
0250	2,4-dimetoxifenilo	H	bencilamino
0251	2,4-dimetoxifenilo	H	butilamino
0252	2,4-dimetoxifenilo	H	Fenilamino
0253	2,4-dimetoxifenilo	H	Etilsulfanilo
0254	2,4-dimetoxifenilo	H	etoxi
0255	2,4-dimetoxifenilo	H	penoxi
0256	2,4-dimetoxifenilo	H	propinoxi
0257	2,4-dimetoxifenilo	H	N,N-dimetilaminoetoxi
0258	2,4-dimetoxifenilo	H	N-metilaminoetoxi
0259	2,4-dimetoxifenilo	H	N, N-dimetilaminoetoxi

Tabla 8. Derivados de ditiolopirrolona de fórmula I. Cuando A = C, B = S, n = 1, el compuesto es **0214**.Cuando A = S, B = O y n = 2, el compuesto es **0215**.

Código	R ₁	R ₂	R ₃
0214	2,4-dimetoxifenilo	H	3,5-difluoro-fenilamino
0215	2,4-dimetoxifenilo	H	metilo

Síntesis de **0023**: 50 mg (0,16 mmol) de **0021** se disolvieron en 20 ml de THF seco. En agitación completa, primero se añadieron 43 mg (0,32 mmol) de cloruro de 2-furoilo, después 50 mg de trietilamina, gota a gota, en 2 minutos. La reacción se completó en media hora y el producto se purificó mediante una columna de gel de sílice, dando 51 mg (0,12 mmol, 80%) de **0023**. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 6,5 (s, 1H), 6,6 (s multi, 3H), 7,2 (multi, 2H), 7,6 (d, 1H), 8,4 (s, 1H). EM: 403 (M+1).

Síntesis de **0025**: **0025** se sintetizó mediante la reacción de **0021** con cloruro de 2,4-dimetoxibenzoilo mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0023**. Rendimiento: 89%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 6,4 (s, 1H), 6,6 (multi, 4H), 7,2 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 10,2 (s, 1H). EM: 473 (M+1).

Síntesis de **0026**: **0026** se sintetizó mediante la reacción de **0021** con cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0023**. Rendimiento: 90%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 6,5 (s, 1H), 6,6 (multi, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,8 (d, 2H), 8,1 (d, 2H), 8,4 (s, 1H). EM: 480 (M)

Síntesis de **0029**: **0029** se sintetizó mediante la reacción de **0021** con cloruro de 2-tiofenocarbonilo mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0023**. Rendimiento: 88%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 6,55 (s, 1H), 6,63 (multi, 2H), 7,2 (multi, 2H), 7,7 (multi, 2H). EM: 418 (M)

Síntesis de **0031**: **0031** se sintetizó mediante la reacción de **0021** con cloruro de heptanoilo mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0023**. Rendimiento: 74%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 0,9 (t, 3H), 1,4 (multi, 8H), 2,4 (t, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 4,3 (s, 2H), 6,6 (s, 1H), 6,65 (multi, 2H), 7,2 (d, 1H), 8,4 (s, 1H). EM: 420 (M)

Síntesis de **0032**: **0032** se sintetizó mediante la reacción de **0021** con cloruro de 3,4-difluorobenzoilo mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0023**. Rendimiento: 81%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 6,5 (s, 1H), 6,6 (multi, 2H), 7,1 (multi, 2H), 7,5 (multi, 2H), 8,4 (s, 1H). EM: 448 (M)

Síntesis de **0033**: **0033** se sintetizó mediante la reacción de **0021** con cloruro de 2,3,4-trifluorobenzoilo mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0023**. Rendimiento: 84%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 6,5 (s, 1H), 6,6 (multi, 2H), 7,2 (multi, 2H), 7,9 (multi, 2H), 8,6 (s, 1H). EM: 466 (M)

Síntesis de **0036**: **0036** se sintetizó mediante la reacción de **0021** con cloruro de 4-fluorobenzoilo mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0023**. Rendimiento: 85%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 6,5 (s, 1H), 6,65 (multi, 3H), 7,1 (multi, 2H), 7,5 (multi, 2H), 8,4 (s, 1H). MS: 430 (M).

Síntesis de **0037**: **0037** se sintetizó mediante la reacción de **0021** con cloruro de tiofenacetilo mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0023**. Rendimiento: 81%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 3,75 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,9 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,55 (multi, 2H), 7,1 - 7,3 (multi, 4H), 8,2 (s, 1H). EM: 433 (M+1).

Síntesis de **0038**: **0038** se sintetizó mediante la reacción de **0021** con cloruro de 4-nitrobenzoilo mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0023**. Rendimiento: 81%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,55 (multi, 3H), 7,1 - 7,3 (dd, 1H), 8,2 (dd, 4H), 8,9 (s, 1H). EM: 458 (M+1).

Síntesis de **0040**: 100 mg (0,32 mmol) de **0021** 55 mg (0,32 mmol) de ácido 4- (dimetilamino)benzoico y 75 mg (0,34 mmol) de DCC se disolvieron en 20 ml de CH_2Cl_2 seco. Esta solución se había agitado durante 2 horas. Después de evaporar el disolvente, el producto se purificó mediante una columna de gel de sílice, dando 65 mg (60%) de **0040**. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 3,1 (s, 6H), 3,8 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,4 (s, 1H), 6,5 (multi, 2H), 6,8 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 8,1 (s, 1H). EM: 456 (M+1).

Síntesis de **0041**: 100 mg (0,32 mmol) de **0021** 80 mg (0,32 mmol) de ácido 4- (trifluoroacetamidobenzoico y 75 mg (0,34 mmol) de DCC se disolvieron en 20 ml de CH_2Cl_2 seco. Esta solución se había agitado durante 2 horas. Después de evaporar el disolvente, el residuo se disolvió en 40 ml de metanol. A esta solución se añadieron 2 ml de HCl concentrado y la solución resultante se sometió a reflujo durante 1 hora. El producto se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico. Después de evaporar el disolvente, el residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice, dando 50 mg (40%) de **0041**. RMN de ^1H (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,7 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 5,9 (s, 2H), 6,6 (d, 2H), 6,7 (multi, 2H), 6,8 (s, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 9,55 (s, 1H). EM: 428 (M+1).

Síntesis de **0042**: 100 mg (0,32 mmol) de **0021** 100 mg (0,33 mmol) de ácido 2,3,4,6- di-O-isopropiliden-2-ceto-L-glucónico monohidrato y 80 mg (0,35 mmol) de DCC se disolvieron en 20 ml de CH_2Cl_2 seco. Esta solución se había agitado durante 2 horas. Después de evaporar el disolvente, el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, dando 110 mg (60%) de **0042**. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 1,4 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,6 (s, 6H), 3,75 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,1 - 4,7 (multi, 5H), 6,4 (s, 1H), 6,5 - 6,6 (multi, 2H), 7,2 (d, 1H), 9,0 (s, 1H). EM: 565 (M+1).

Síntesis de **0043**: Una solución de 50 mg de **0042** en 20 ml de la mezcla de HCl 1N y THF (1:5) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. Después de evaporar el disolvente, el residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice, dando 42 mg (85%) de **0043**. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 1,4 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 4,1 - 4,7 (multi, 5H), 6,5 (s, 1H), 6,5 - 6,6 (multi, 2H), 7,2 (d, 1H), 9,0 (s, 1H). EM: 525 (M+1).

Síntesis de **0044**: Una solución de 50 mg de **0042** en 20 ml de la mezcla de ácido acético y agua (7:3) se sometió a reflujo durante 4 horas. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en una columna en gel de sílice, dando 36 mg (85%) de **0044**. RMN de ^1H (100 MHz, CD_3OD) δ 2,6 - 4,5 (ancho, 10H), 3,8 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 6,5 - 6,6 (multi, 3H), 7,2 (d, 1H), 9,0 (s, 1H). EM: 485 (M+1).

Síntesis de **0047**: La síntesis de **0047** se consiguió mediante la reacción de **0021** con cloruro de 3-trifluorometilbenzoilo mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0023**. Rendimiento: 85%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,55 (s, 1H), 6,6 (multi, 2H), 7,2 (d, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,7 - 8,4 (multi, 4H). EM: 487 (M+1).

Síntesis de **0052**: 100 mg de **0021** se disolvieron en 40 ml de THF seco. En agitación completa, se añadieron 100 mg de cloruro de cloroacetilo, después gota a gota se añadieron 50 mg de trietilamina en 2 minutos. La reacción se completó en media hora. El producto se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. Después de evaporar el disolvente, el residuo se disolvió en 10 ml de acetonitrilo. A esta solución se añadió 0,5 ml de morfolina y la solución se agitó a 60°C durante 4 horas. El producto se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. Después de evaporar el disolvente, el residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice, dando 65 mg de **0052**. Rendimiento: 50%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 2,8 (multi, 4H), 3,8 (multi, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,45 (s, 1H), 6,6 (multi, 2H), 7,25 (d, 1H), 9,45 (s, 1H). EM: 436 (M+1).

Síntesis de **0054**: El compuesto **0054** se sintetizó mediante la reacción de **0051** y cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo usando el mismo procedimiento de síntesis que **0023**. Rendimiento: 85%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 0,9 (t, 3H), 1,3 (d, 3H), 1,65 (multi, 2H), 2,7 (multi, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,3 (s, 4H), 7,8 (d, 2H), 8,1 (d, 2H), 8,4 (s, 1H). EM: 477 (M+1).

Síntesis de **0055**: El compuesto **0055** se sintetizó mediante la reacción de **0051** y cloruro de 2-furoilo usando el mismo procedimiento de síntesis que **0023**. Rendimiento: 90%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 0,9 (t, 3H), 1,3 (d, 3H), 1,65 (multi, 2H), 2,7 (multi, 1H), 6,6 (dd, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,3 (s, 4H), 7,4 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 8,4 (s, 1H). EM: 413 (M+1).

Síntesis de **0056**: El compuesto **0056** se sintetizó mediante la reacción de **0051** y cloruro de 2-tiofenocarbonilo usando el mismo procedimiento de síntesis que **0023**. Rendimiento: 90%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 0,9 (t, 3H), 1,3 (d, 3H), 1,65 (multi, 2H), 2,7 (multi, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,2 (dd, 1H), 7,3 (s, 4H), 7,6 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 8,2 (s, 1H). EM: 429 (M+1).

Síntesis de **0057**: El compuesto **0057** se sintetizó mediante la reacción de **0051** y cloruro de 3-trifluorometilbenzoilo usando el mismo procedimiento de síntesis que **0023**. Rendimiento: 88%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 0,9 (t, 3H), 1,3 (d, 3H), 1,65 (multi, 2H), 2,7 (multi, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,35 (s, 4H), 7,6 - 8,3 (multi, 4H), 8,4 (s, 1H). EM: 477 (M+1).

Síntesis de **0058**: (N-[4-(2,4-Dimetoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-3,5-bis-trifluorometilbenzamida). El compuesto **0058** se sintetizó mediante la reacción de **0021** y cloruro de 3,5-trifluorometilbenzoilo usando el mismo procedimiento de síntesis que **0023**. Rendimiento: 88%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,55 (s, 1H), 6,6 (multi, 2H), 7,2 (d, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,4 (s, 2H), 8,6 (s, 1H). EM: 545 (M+1).

Síntesis de **0059**: El compuesto **0059** se sintetizó mediante la reacción de **0051** y cloruro de 3,5-trifluorometilbenzoilo usando el mismo procedimiento de síntesis que **0023**. Rendimiento: 80%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 0,9 (t, 3H), 1,3 (d, 3H), 1,65 (multi, 2H), 2,7 (multi, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,3 (s, 4H), (s, 1H), 8,4 (s, 2H), 8,6 (s, 1H). EM: 549 (M+1).

Síntesis de **0062**: 100 mg de **0021** se disolvieron en 40 ml de THF seco. En agitación completa, se añadieron 100 mg de cloruro de cloroacetilo, después gota a gota se añadieron 100 mg de trietilamina en 2 minutos. La reacción se completó en media hora. El producto se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. Después de evaporar el disolvente, el residuo se disolvió en 10 ml de DMF. A esta solución se añadió 200 mg de piperazina y la solución se agitó a 60°C durante 4 horas. El producto se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. Después de evaporar el disolvente, el residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice, dando 70 mg de **0062**. Rendimiento: 53%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 2,7 (multi, 4H), 3,1 (multi, 4H), 3,2 (s, 2H), 3,4 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (s, 1H), 6,6 (multi, 2H), 7,2 (d, 1H), 9,2 (s, 1H). EM: 435 (M+1).

Síntesis de **0066**: 100 mg de **0021** se disolvieron en 40 ml de THF seco. En agitación completa, se añadieron 120 mg de cloruro de 4-clorometilbenzoico, después gota a gota se añadieron 100 mg de trietilamina en 2 minutos. La reacción se completó en media hora. El producto se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. Después de evaporar el disolvente, el residuo se disolvió en 2 ml de morfolina. Esta solución se agitó a 60 ° C durante 2 horas y se añadió agua. El producto se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. Después de evaporar el disolvente, el residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice, dando 110 mg de **0066**. Rendimiento: 68%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 2,5 (multi, 4H), 3,8 (multi, 4H), 3,6 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 6,5 (s, 1H), 6,6 (multi, 2H), 7,2 (d, 1H), 7,7 (dd, 4H), 8,3 (s, 1H). EM: 512 (M+1).

Síntesis de **0068**: 100 mg de **0021** se disolvieron en 40 ml de THF seco. En agitación completa, se añadieron 120 mg de cloruro de 4-clorometilbenzoico, después gota a gota se añadieron 100 mg de trietilamina en 2 minutos. La reacción se completó en media hora. El producto se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. Después de evaporar el disolvente, el residuo se disolvió en 2 ml de N-metil-piperazina. Esta solución se agitó a 60 ° C durante 2 horas y se añadió agua. El producto se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. Después de evaporar el disolvente, el residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice, dando 120 mg de **0068**. Rendimiento: 70%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 2,4 (s, 3H), 2,6 (s, 8H), 3,6 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 6,45 (s, 1H), 6,6 (multi, 2H), 7,2 (d, 1H), 7,7 (dd, 4H), 8,3 (s, 1H). EM: 525 (M+1).

Síntesis de **0069**: 100 mg de **0021** se disolvieron en 40 ml de THF seco. En agitación completa, se añadieron 120 mg de cloruro de 4-clorometilbenzoilo, después gota a gota se añadieron 100 mg de trietilamina en 2 minutos. La reacción se completó en media hora. El producto se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. Después de evaporar el disolvente, el residuo se disolvió en 10 ml de DMF. A esta solución se añadió 200 mg de piperazina y la solución se agitó a 60°C durante 4 horas. El producto se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. Después de evaporar el disolvente, el residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice, dando 125 mg de **0069**. Rendimiento: 70%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 2,6 (s, 4H), 3,1 (multi, 4H), 3,6 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 6,5 (s, 1H), 6,6 (multi, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,7 (dd, 4H), 8,4 (s, 1H). EM: 511 (M+1).

Síntesis de **0080**: 80 mg de **0079** se disolvieron en 20 ml de THF seco. A esta solución se añadieron 150 mg de cloruro de 3-nicotinoilcarbonilo y, gota a gota se añadieron 100 mg de trietilamino. La solución resultante se agitó

a temperatura ambiente durante media hora. El producto se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. Después de evaporar el disolvente, el residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice, dando 90 mg de **0080**. Rendimiento: 80%. RMN de ^1H (100 MHz, CD_3OD) δ 2,8 (s, 3H), 6,7 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 8,4 (dd, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,9 (d, 1H), 9,2 (s, 1H). EM: 292 (M+1).

Síntesis de **0110**: 80 mg de **0079** se disolvieron en 20 ml de THF seco. A esta solución se añadieron 180 mg de cloruro de 3,5-dimetoxil-4-isopropilo y gota a gota se añadieron 100 mg de trietilamina en agitación. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante media hora. El producto se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. Después de evaporar el disolvente, el residuo se disolvió en 5 ml de diclorometano y a esta solución se añadieron 100 mg de BBr_3 a -78°C . Esta solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se añadieron 100 ml de agua y el producto se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato sódico. Después de evaporar el disolvente, el residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice, dando 50 mg de **0110**. Rendimiento: 40%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (d, 3H), 1,26 (d, 3H), 3,1 (multi, 1H), 2,75 (s, 3H), 6,6 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 8,3 (s, 1H). EM: 565 (M+1).

Síntesis de **0096**: 100 mg de **0093** se disolvieron en 20 ml de THF seco. A esta solución se añadieron 180 mg de cloruro de 3,5-dimetoxil-4-isopropilo y gota a gota se añadieron 100 mg de trietilamina en agitación. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante media hora. El producto se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. Después de evaporar el disolvente, el residuo se disolvió en 5 ml de diclorometano y a esta solución se añadieron 100 mg de BBr_3 a -78°C . Esta solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se añadieron 100 ml de agua y el producto se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato sódico. Después de evaporar el disolvente, el residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice, dando 60 mg de **0096**. Rendimiento: 43%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (d, 6H), 1,26 (d, 6H), 3,05 (multi, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 7,3 (s, 4H). EM: 469 (M+1).

Síntesis de **0102**: 100 mg de **0021**, 80 mg de ácido 3,5-diacetoxi-4-isopropilbenzoico y 80 mg de DCC se añadieron en 10 ml de diclorometano seco. Esta solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de purificar en cromatógrafo en columna, el producto se disolvió en 20 ml de metanol. A esta solución se añadió una solución de 50 mg de carbonato sódico en 2 ml de agua y la solución resultante se agitó a 50°C durante 4 horas. El producto se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y se purificó en columna, dando 30 mg de **0102**. Rendimiento: 16%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (d, 6H), 1,26 (d, 6H), 3,1 (multi, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,6 (s, 1H), 6,62 (multi, 2H), 6,95 (s, 2H), 7,2 (d, 1H), 8,3 (s, 1H). EM: 487 (M+1).

Síntesis de **0107**: El compuesto **0107** se sintetizó a partir de **0104** mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0096**. Rendimiento 52%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 1,25 (d, 3H), 1,27 (d, 3H), 3,05 (multi, 1H), 5,02 (s, 2H), 6,6 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 7,1 (s, 5H), 8,4 (s, 1H). EM: 441 (M+1).

Síntesis de **0133**: El compuesto **0113** se sintetizó mediante la reacción de **0104** y cloruro de 2-tiofenocarbonilo usando el mismo procedimiento de síntesis que **0023**. Rendimiento: 90%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 5,05 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,2 (dd, 1H), 7,25 (s, 5H), 7,6 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,3 (s, 1H). EM: 373 (M+1).

Síntesis de **0116**: El compuesto **0116** se sintetizó a partir de **0104** mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0066**. Rendimiento: 50% RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 2,5 (multi, 4H), 3,6 (s, 2H), 3,8 (multi, 4H), 4,9 (s, 2H), 6,5 (s, 1H), 7,12 (s, 5H), 7,6 (dd, 4H), 8,3 (s, 1H). EM: 466 (M+1).

Síntesis de **0122**: El compuesto **0122** se sintetizó a partir de **0120** mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0066**. Rendimiento: 55% RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 2,5 (multi, 4H), 2,9 (s, 3H), 3,6 (s, 2H), 3,8 (multi, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 6,6 (s, 1H), 6,7 (multi, 2H), 7,2 (d, 1H), 7,7 (dd, 4H), 8,4 (s, 1H). EM: 526 (M+1).

Síntesis de **0125**: 100 mg de **0093** se disolvieron en 40 ml de THF seco. En agitación completa, se añadieron 120 mg de cloruro de 3-clorometilbenzoico, después gota a gota se añadieron 100 mg de trietilamina en 2 minutos. La reacción se completó en media hora. El producto se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. Después de evaporar el disolvente, el residuo se disolvió en 2 ml de morfolina. Esta solución se agitó a 60°C durante 2 horas y se añadió agua. El producto se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. Después de evaporar el disolvente, el residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice, dando 100 mg de **0125**. Rendimiento: 60%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 1,27 (d, 6H), 2,6 (multi, 4H), 3 (multi, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,8 (multi, 4H), 6,85 (s, 1H), 7,4 (s, 4H), 7,4 - 8,0 (multi, 4H), 8,35 (s, 1H). EM: 494 (M+1).

Síntesis de **0126**: El compuesto **0126** se sintetizó a partir de **0021** mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0125**. Rendimiento: 60%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 2,55 (multi, 4H), 3,6 (s, 2H), 3,8 (multi, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 6,45 (s, 1H), 6,6 (multi, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,4 - 8,0 (multi, 4H), 8,25 (s, 1H). EM: 512 (M+1).

Síntesis de **0128**: El compuesto **0128** se sintetizó a partir de **0093** mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0080**. Rendimiento: 80%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (d, 6H), 3,0 (multi, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,35 (s, 4H), 7,8 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), 9,4 (s, 1H). EM: 396 (M+1).

Síntesis de **0135**: El compuesto **0135** se sintetizó a partir de **0104** mediante el mismo procedimiento de síntesis que **0080**. Rendimiento: 82%. RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ 4,1 (s, 2H), 6,7 (s, 1H), 7,25 (s, 5H), 7,6 (d, 1H), 8,4 (dd, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,9 (d, 1H), 9,2 (s, 1H). EM: 299 (M+1).

Síntesis de **0136**: 100 mg de **0104** se disolvieron en 40 ml de THF seco. En agitación completa, se añadieron 120 mg de cloruro de 3-clorometilbenzoico, después gota a gota se añadieron 100 mg de trietilamina en 2 minutos. La reacción se completó en media hora. El producto se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. Después de evaporar el disolvente, el residuo se disolvió en 2 ml de N-metil-piperazina. Esta solución se agitó a 60°C durante 2 horas y se añadió agua. El producto se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. Después de evaporar el disolvente, el residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice, dando 115 mg de **0136**. Rendimiento: 70%. RMN de ^1H (100 MHz, CD_3OD) δ 4,1 (s, 2H), 6,7 (s, 1H), 7,25 (s, 5H), 7,6 (d, 1H), 8,4 (dd, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,9 (d, 1H), 9,2 (s, 1H). EM: 479 (M+1).

Síntesis de **0137**: 100 mg de **0104** se disolvieron en 40 ml de THF seco. En agitación completa, se añadieron 120 mg de cloruro de 3-clorometilbenzoico, después gota a gota se añadieron 100 mg de trietilamina en 2 minutos. La reacción se completó en media hora. El producto se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. Después de evaporar el disolvente, el residuo se disolvió en 2 ml de morfolina. Esta solución se agitó a 60 ° C durante 2 horas y se añadió agua. El producto se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. Después de evaporar el disolvente, el residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice, dando 130 mg de **0137**. Rendimiento: 75%. RMN de ¹H (100 MHz, CD₃OD) δ 2,4 (s, 3H), 2,6 (s, 8H), 3,6 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,5 (s, 1H), 7,35 (s, 5H), 7,4 - 8,0 (multi, 4H), 8,2 (s, 1H). EM: 466 (M+1).

Síntesis de **0211**: 50 mg (0,16 mmol) de **0021** se disolvieron en 20 ml de THF seco. En agitación completa se añadieron 50 mg (0,2 mmol) de 3,5-bis-trifluorometilfenilisocianato. La reacción se completó en media hora y el producto se purificó mediante una columna de gel de sílice, dando 73 mg (0,13 mmol, 77%) de **0211**. RMN de ¹H (100 MHz, CDCl₃) δ 3,67 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 6,4 (s, 1H), 6,52 (multi, 3H), 7,23 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,52 (s, 2H), 8,74 (s, 1H), 9,2 (s, 1H). EM: 564 (M+1).

Síntesis de **0212**: 50 mg (0,16 mmol) de **0021** se disolvieron en 20 ml de THF seco. En agitación completa se añadieron 55 mg (0,2 mmol) de 3p-toluenosulfonilfenilisocianato. La reacción se completó en media hora y el producto se purificó mediante una columna de gel de sílice, dando 60 mg (0,12 mmol, 75%) de **0212**. RMN de ¹H (100 MHz, CDCl₃) δ 2,21 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 6,397 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,5 (d, J=9,2, 1H), 6,97 (d, J=8, 2H), 7,73 (d, J=8, 2H), 7,95 (d, J=8, 1H), 9,8 (s, 1H). EM: 506 (M+1).

Síntesis de **0213**: 50 mg (0,16 mmol) de **0021** se disolvieron en 20 ml de DMF seco. En agitación completa se añadieron 32 mg (0,2 mmol) de 3,5-difluorofenilisocianato. La reacción se completó en media hora y el producto se purificó mediante una columna de gel de sílice, dando 45 mg (0,10 mmol, 60%) de **0213**. RMN de ¹H (100 MHz, CDCl₃) δ 3,67 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 6,38 (mult, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,66 (mult, 1H), 6,66 (mult, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,60 (mult, 1H), 8,16 (s, 1H), 9,06 (s, 1H). EM: 464 (M+1).

Síntesis de **0214**: 50 mg (0,16 mmol) de **0021** se disolvieron en 20 ml de DMF seco. En agitación completa se añadieron 45 mg (0,2 mmol) de 3,5-difluorofenilisocianato isotiocianato. La reacción se completó en media hora y el producto se purificó mediante una columna de gel de sílice, dando 40 mg (0,08 mmol, 50%) de **0212**. RMN de ¹H (100 MHz, CDCl₃) δ 3,72 (s, 3H), 3,752 (s, 3H), 6,37 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,72 (mult, 2H), 7,02 (mult, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,53 (mult, 1H), 7,45 (mult, 1H), 8,12 (s, 1H), 9,35 (s, 1H). EM: 480 (M+1).

Síntesis de **0215**: 50 mg (0,16 mmol) de **0021** se disolvieron en 20 ml de DMF seco. En agitación completa se añadieron 26 mg (0,2 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. La reacción se completó en media hora y el producto se purificó mediante una columna de gel de sílice, dando 50 mg (0,13 mmol, 70%) de **0215**. RMN de ¹H (100 MHz, CDCl₃) δ 2,86 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 6,6 (s, 1H), 6,4 - 7,3 (multi, 3H), 9,4 (s, 1H).

Síntesis de 0227: Disolver el intermedio **0021** (300 mg, 0,9 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Añadir trietilamina (200 mg, 2 mmol), introducir gotas de cloroformato de fenilo (281 mg, 1,8 mmol) a -20°C en la mezcla y agitar durante 2 horas. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. Añadir diclorometano (20 ml) y lavar con agua (20 ml x 3). La fase orgánica se secó con anhídrido de sulfato sódico. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. El producto **0227** (273 mg) se proporcionó mediante purificación en columna con cloroformo/metanol. RMN de ¹H (DMSO-d₆): 3,75 (3H, s), 3,84 (3H, s), 6,63 - 6,83 (3H, m), 7,20 - 7,46 (6H, m), 10,10 (1H, s). m/z: 428,05. P.f. 204 ° C - 206 ° C

Síntesis de 0228: Disolver el intermedio **0021** (300 mg, 0,9 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Añadir trietilamina (300 mg, 3 mmol), introducir gotas de cloroformato de isobutilo (365 mg, 2,7 mmol) a 0°C en la mezcla y agitar durante 1,5 horas. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. Añadir diclorometano (20 ml) y lavar con agua (20 ml x 3). La fase orgánica se secó con anhídrido de sulfato sódico. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. El producto **0228** (248 mg) se proporcionó mediante purificación en columna con cloroformo/metanol. RMN de ¹H (DMSO-d₆): 0,92 (6H, d), 1,91 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,89 (2H, d), 6,60 - 6,75 (3H, m), 7,19 (1H, d), 9,35 (1H, s), m/z: 408,08; P.f. 226 ° C - 227 ° C

Síntesis de 0229: Disolver el intermedio **0021** (300 mg, 0,9 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Añadir trietilamina (181 mg, 1,8 mmol), introducir gotas de cloroformato de bencilo (306 mg, 1,8 mmol) a 20°C y agitar durante 1 hora. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. Añadir diclorometano (20 ml) y lavar con agua (20 ml x 3). La fase orgánica se secó con anhídrido de sulfato sódico. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. El producto **0229** (260 mg) se proporcionó mediante purificación en columna con cloroformo/metanol. RMN de ¹H(DMSO-d₆): 3,74 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,89 (2H, s), 6,60 - 6,75 (3H, m), 7,10 - 7,90 (6H, m), 9,35 (1H, s). m/z : 442,07; P.f. 165 ° C - 166 ° C

Síntesis de 0230: Disolver el intermedio **0021** (300 mg, 0,9 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Añadir trietilamina (181 mg, 1,8 mmol), introducir gotas de cloroformato de etilo (97 mg, 0,9 mmol) a 50°C, agitar durante 1 hora. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. Añadir diclorometano (20 ml) y lavar con agua (20 ml x 3). La fase orgánica se secó con anhídrido de sulfato sódico. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. El producto **0230** (228 mg) se proporcionó mediante purificación en columna con cloroformo/metanol. RMN de ¹H(DMSO-d₆): 1,25 (3H, m), 3,74 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,17 (2H, m), 6,62 - 6,76 (3H, m), 7,72 (1H, d), 9,31 (1H, s). m/z: 380,05; P.f. 208 ° C - 210 ° C

Síntesis de 0231: Disolver el intermedio **0021** (500 mg, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Añadir trietilamina (272 mg, 2,7 mmol), introducir gotas de cloroformato de metilo (256 mg, 2,7 mmol) a 30°C y agitar durante 30 minutos. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. Añadir diclorometano (30 ml) y lavar con agua (20 ml x 3). La fase orgánica se secó con anhídrido de sulfato sódico. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. El producto **0231** (380 mg) se proporcionó mediante purificación en columna con cloroformo/metanol. RMN de ¹H(DMSO-d₆): 3,68 (3H, s), 3,72 (3H, s), 5,82 (3H, s), 6,37 - 6,80 (3H, m), 7,23 (1H, d), 9,4 (1H, s). m/z: 366,03;

P.f. 186 °C - 188 °C

Síntesis de 0232: Disolver el intermedio **0021** (400 mg, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Añadir trifosgeno (234 mg, 0,8 mmol), introducir gotas de trietilamina (272 mg, 2,7 mmol) a temperatura ambiente y agitar durante 1 hora. Destilar para eliminar el 80% del disolvente al vacío. Añadir ácido clorhídrico (1 ml) y agitar durante 5 minutos. Destilar el disolvente residual. Añadir diclorometano (20 ml) y lavar con agua (20 ml x 3). La fase orgánica se secó con anhídrido de sulfato sódico. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. El producto **0232** (240 mg) se proporcionó mediante purificación en columna con cloroformo/metanol. RMN de ¹H(DMSO-d₆): 3,73 (3H, s), 3,82 (3H, s), 6,22 - 6,73 (tetrahidro, m), 7,18 (1H, d), 8,31 (1H, s), m/z: 351,03; P.f. 245 °C - 248 °C

Síntesis de 0233: Disolver el isopropanol (36 mg, 0,6 mmol), trietilamina (61 mg, 0,6 mmol) en diclorometano. Añadir gotas de trifosgeno (180 ml, 0,6 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 °C. Dejar que la reacción se caliente hasta la temperatura ambiente y agitar durante 30 minutos. Lavar con agua (20 ml x 3). La fase orgánica se secó con anhídrido de sulfato sódico. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. Añadir diclorometano (20 ml) y el intermedio **0021** (300 mg, 0,9 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Lavar con agua (20 ml x 3). La fase orgánica se secó con anhídrido de sulfato sódico. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. El producto **0233** (260 mg) se proporcionó mediante purificación en columna con cloroformo/metanol. RMN de ¹H (DMSO-d₆): 1,24 (6H, d), 3,72 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,87 (1H, s), 6,59 - 7,18 (4H, m), 9,14 (1H, s). m/z: 394,09; P.f. 230 °C - 232 °C

Síntesis de 0234: Disolver el intermedio **0021** (300 mg, 0,9 mmol) en cloroformo (20 ml). Añadir trietilamina (181 mg, 1,8 mmol), introducir gotas de cloroformiato de alilo (216 mg, 1,8 mmol) a temperatura ambiente y agitar durante 1,5 horas. Lavar con agua (20 ml x 3). La fase orgánica se secó con anhídrido de sulfato sódico. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. El producto **0234** (290 mg) se proporcionó mediante purificación en columna con cloroformo/metanol. RMN de ¹H (DMSO-d₆): 3,73 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,61 (2H, d), 5,23 (1H, dd), 5,39 (1H, dd), 5,95 (2H, m), 6,60 - 7,19 (4H, m), 9,48 (1H, s). m/z: 392,06; P.f. 210 °C - 212 °C

Síntesis de 0235: Disolver el n-propanol (36 mg, 0,6 mmol), trietilamina (61 mg, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Añadir trifosgeno (180 ml, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C. Dejar que la reacción se caliente hasta la temperatura ambiente y agitar durante 30 minutos. Añadir diclorometano (20 ml) y el intermedio **0021** (300 mg, 0,9 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Destilar para eliminar el disolvente residual. Añadir diclorometano y lavar con agua (20 ml x 3). La fase orgánica se secó con anhídrido de sulfato sódico. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. El producto **0235** (285 mg) se proporcionó mediante purificación en columna con cloroformo/metanol. RMN de ¹H (DMSO-d₆): 0,96 (3H, t), 1,61 (2H, m), 3,18 (2H, t), 3,78 (3H, s), 3,84 (3H, s), 6,28 - 7,50 (4H, m), 9,31 (1H, s). m/z: 394,06; P.f. 202 °C - 204 °C

Síntesis de 0236: Disolver el 3-metoxifenol (74,4 mg, 0,6 mmol), trietilamina (61 mg, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Añadir gotas de trifosgeno (180 ml, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C. Agitar a 40 °C durante 1,5 horas. Añadir el intermedio **0021** (300 mg, 0,9 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Destilar para eliminar el disolvente residual. Añadir diclorometano (20 ml) y lavar con agua (20 ml x 3). La fase orgánica se secó con anhídrido de sulfato sódico. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. El producto **0236** (180 mg) se proporcionó mediante purificación en columna con cloroformo/metanol. RMN de ¹H (DMSO-d₆): 3,73 (3H, s), 3,744 (3H, s), 3,83 (3H, s), 6,62 - 7,23 (8H, m), 9,99 (1H, s). m/z: 458,06; P.f. 204 °C - 207 °C

Síntesis de 0237: Disolver alcohol n-amílico (53 mg, 0,6 mmol), trietilamina (61 mg, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Añadir gotas de trifosgeno (180 ml, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C. Dejar que la reacción se caliente hasta la temperatura ambiente y agitar durante 1 hora. Añadir el intermedio **0021** (300 mg, 0,9 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Destilar para eliminar el disolvente residual. Añadir diclorometano (20 ml) y lavar con agua (20 ml x 3). La fase orgánica se secó con anhídrido de sulfato sódico. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. El producto **0237** (240 mg) se proporcionó mediante purificación en columna con cloroformo/metanol. RMN de ¹H (DMSO-d₆): 0,89 (3H, t), 1,34 (4H, m), 1,61 (2H, t), 3,74 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,09 (2H, t), 6,61 - 7,21 (4H, m), 9,33 (1H, s). m/z: 422,10; P.f. 178 °C - 179 °C

Síntesis de 0238: Disolver benzoato de tetrahidrofurfurilo (61 mg, 0,6 mmol), trietilamina (61 mg, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Añadir trifosgeno (180 ml, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C. Dejar que la reacción se caliente hasta la temperatura ambiente y agitar durante 30 minutos. Añadir el intermedio **0021** (300 mg, 0,9 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Destilar para eliminar el disolvente residual. Añadir diclorometano (20 ml) y lavar con agua (20 ml x 3). La fase orgánica se secó con anhídrido de sulfato sódico. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. El producto **0238** (243 mg) se proporcionó mediante purificación en columna con cloroformo/metanol. RMN de ¹H (DMSO-d₆): 1,95 (4H, m), 3,77 (3H, s), 3,87 (3H, s), 3,91 (1H, m), 3,93 (2H, d), 4,25 (2H, t), 6,28 - 6,58 (3H, m), 6,97 (1H, s), 7,18 (1H, d). m/z: 436,08; P.f. 156 °C - 158 °C

Síntesis de 0239: Disolver el n-butanol (44 mg, 0,6 mmol), trietilamina (61 mg, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Añadir gotas de trifosgeno (180 ml, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C. Dejar que la reacción se caliente hasta la temperatura ambiente y agitar durante 1 hora. Añadir el intermedio **0021** (300 mg, 0,9 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Destilar para eliminar el disolvente residual. Añadir diclorometano (20 ml) y lavar con agua (20 ml x 3). La fase orgánica se secó con anhídrido de sulfato sódico. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. El producto **0239** (280 mg) se proporcionó mediante purificación en columna con cloroformo/metanol. RMN de ¹H (DMSO-d₆): 0,91 (3H, t), 1,38 (2H, m), 1,59 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,11 (2H, t), 6,61 - 7,20 (4H, m), 9,31 (1H, s). m/z: 408,08; P.f. 177 °C - 178 °C

Síntesis de 0240: Disolver ciclopentanol (78 mg, 0,9 mmol), trietilamina (90 mg, 0,9 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Añadir gotas de trifosgeno (270 ml, 0,9 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C. Dejar que la reacción se

caliente hasta la temperatura ambiente y agitar durante 1,5 horas. Añadir el intermedio **0021** (500 mg, 1,5 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. Destilar para eliminar el disolvente residual. Añadir diclorometano (20 ml) y lavar con agua (20 ml x 3). La fase orgánica se secó con anhídrido de sulfato sódico. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. El producto **0240** (300 mg) se proporcionó mediante purificación en columna con cloroformo/metanol. RMN de ^1H (DMSO- d_6): 1,56 (2H, s), 1,69 (2H, s), 1,85 (2H, t), 3,72 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,07 (1H, s), 6,61 - 7,19 (4H, m), 9,16 (1H, s). m/z: 420,08; P.f. 228 °C - 230 °C

Síntesis de 0241: Disolver el 1-heptanol (70 mg, 0,6 mmol), trietilamina (61 mg, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Añadir gotas de trifosgeno (180 ml, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C. Dejar que la reacción se caliente hasta la temperatura ambiente y agitar durante 1,5 horas. Añadir el intermedio **0021** (300 mg, 0,9 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Destilar para eliminar el disolvente residual. Añadir diclorometano (20 ml) y lavar con agua (20 ml x 3). La fase orgánica se secó con anhídrido de sulfato sódico. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. El producto **0241** (220 mg) se proporcionó mediante purificación en columna con cloroformo/metanol. RMN de ^1H (DMSO- d_6): 0,87 (3H, t), 1,31 (8H, t), 1,59 (2H, t), 3,72 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,09 (2H, t), 6,61 - 7,20 (4H, m), 9,31 (1H, s). m/z: 450,13; P.f. 144 °C - 146 °C

Síntesis de 0242: Disolver cloroetanol (48 mg, 0,6 mmol), trietilamina (61 mg, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Añadir gotas de trifosgeno (180 ml, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C. Dejar que la reacción se caliente hasta la temperatura ambiente y agitar durante 30 minutos. Añadir el intermedio **0021** (300 mg, 0,9 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. Destilar para eliminar el disolvente residual. Añadir diclorometano (20 ml) y lavar con agua (20 ml x 3). La fase orgánica se secó con anhídrido de sulfato sódico. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. El producto **0242** (220 mg) se proporcionó mediante purificación en columna con cloroformo/metanol. RMN de ^1H (DMSO- d_6): 3,72 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,37 (2H, t), 6,61 - 7,21 (4H, m), 9,61 (1H, s). m/z: 414,01; P.f. 211 °C - 214 °C

Síntesis de 0243: Disolver el 4-clorofenol (77 mg, 0,6 mmol), trietilamina (61 mg, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Añadir gotas de trifosgeno (180 ml, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C. Agitar durante 30 minutos a 40 °C durante 1,5 horas. Añadir el intermedio **0021** (300 mg, 0,9 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Destilar para eliminar el disolvente residual. Añadir diclorometano (20 ml) y lavar con agua (20 ml x 3). La fase orgánica se secó con anhídrido de sulfato sódico. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. El producto **0243** (200 mg) se proporcionó mediante purificación en columna con cloroformo/metanol. RMN de ^1H (DMSO- d_6): 3,75 (3H, s), 3,84 (3H, s), 6,48 - 7,70 (8H, m), 9,53 (1H, s). m/z: 462,01; P.f. 233 °C - 236 °C

Síntesis de 0244: Disolver el 4-metilfenol (65 mg, 0,6 mmol), trietilamina (61 mg, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Añadir gotas de trifosgeno (180 ml, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C. Agitar durante 1 hora a 40 °C. Añadir el intermedio **0021** (300 mg, 0,9 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Destilar para eliminar el disolvente residual. Añadir diclorometano (20 ml) y lavar con agua (20 ml x 3). La fase orgánica se secó con anhídrido de sulfato sódico. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. El producto **0244** (210 mg) se proporcionó mediante purificación en columna con cloroformo/metanol. RMN de ^1H (DMSO- d_6): 2,20 (3H, s), 3,75 (3H, s), 3,84 (3H, s), 6,61 - 7,77 (8H, m), 9,43 (1H, s). m/z: 442,04; P.f. 260 °C - 262 °C

Síntesis de 0245: Disolver el 2-furilmetanol (59 mg, 0,6 mmol), piridina (56 mg, 0,7 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Añadir gotas de trifosgeno (180 ml, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C. Dejar que la reacción se caliente hasta la temperatura ambiente y agitar durante 30 minutos. Añadir el intermedio **0021** (300 mg, 0,9 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. Destilar para eliminar el disolvente residual. Añadir diclorometano (20 ml) y lavar con agua (20 ml x 3). La fase orgánica se secó con anhídrido de sulfato sódico. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. El producto **0245** (235 mg) se proporcionó mediante purificación en columna con cloroformo/metanol.

Síntesis de 0246: Disolver α -feniletanol (73 mg, 0,6 mmol), trietilamina (61 mg, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Añadir gotas de trifosgeno (180 ml, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C. Dejar que la reacción se caliente hasta la temperatura ambiente y agitar durante 1,5 horas. Añadir el intermedio **0021** (300 mg, 0,9 mmol). Agitar a 50 °C durante 1 hora. Destilar para eliminar el disolvente residual. Añadir diclorometano (20 ml) y lavar con agua (20 ml x 3). La fase orgánica se secó con anhídrido de sulfato sódico. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. El producto **0246** (200 mg) se proporcionó mediante purificación en columna con cloroformo/metanol. RMN de ^1H (DMSO- d_6): 2,94 (2H, t), 3,73 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,30 (2H, t), 6,61 - 7,31 (9H, m), 9,41 (1H, s). m/z: 456,08; P.f. 200 °C - 203 °C

Síntesis de 0247: Disolver 2-tienilmetanol (68 mg, 0,6 mmol), trietilamina (61 mg, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Añadir gotas de trifosgeno (180 ml, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a -20 °C. Dejar que la reacción se caliente hasta la temperatura ambiente y agitar durante 1 hora. Añadir el intermedio **0021** (300 mg, 0,9 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. Destilar para eliminar el disolvente residual. Añadir diclorometano (20 ml) y lavar con agua (20 ml x 3). La fase orgánica se secó con anhídrido de sulfato sódico. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. El producto **0247** (225 mg) se proporcionó mediante purificación en columna con cloroformo/metanol. RMN de ^1H (DMSO- d_6): 3,73 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,34 (2H, s), 6,61 - 7,57 (7H, m), 9,56 (1H, s). m/z: 448,01; P.f. 225 °C - 226 °C

Síntesis de 0248: Disolver 3-hidroxiipiridina (114 mg, 1,2 mmol), trietilamina (120 mg, 1,2 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). Añadir gotas de trifosgeno (360 ml, 1,2 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a -15 °C. Agitar durante 1,5 horas a 40 °C. Añadir el intermedio **0021** (600 mg, 1,8 mmol). Agitar a 50 °C durante 3 hora. Destilar para eliminar el disolvente residual. Añadir diclorometano (40 ml) y lavar con agua (20 ml x 3). La fase orgánica se secó con anhídrido de sulfato sódico. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. El producto **0248** (300 mg) se proporcionó mediante purificación en columna con cloroformo/metanol. RMN de ^1H (DMSO- d_6): 3,73 (3H, s), 3,82 (3H, s), 6,23 - 7,42 (8H, m), 10,23 (1H, s). m/z: 429,05; P.f. 176 °C - 178 °C

Síntesis de 0249: Disolver morfolina (52 mg, 0,6 mmol), trietilamina (61 mg, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Añadir gotas de trifosgeno (180 ml, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C. Dejar que la reacción se caliente hasta la temperatura ambiente y agitar durante 1 hora. Añadir el intermedio **0021** (300 mg, 0,9 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. Destilar para eliminar el disolvente residual. Añadir diclorometano (20 ml) y lavar con agua (20 ml x 3). La fase orgánica se secó con anhídrido de sulfato sódico. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. El producto **0249** (238 mg) se proporcionó mediante purificación en columna con cloroformo/metanol. RMN de ¹H (DMSO-d₆): 3,43 (4H, t), 3,58 (4H, t), 3,72 (3H, s), 3,82 (3H, s), 6,60 - 7,20 (4H, m), 8,23 (1H, s). m/z: 421,08; P.f. 226 °C - 227 °C

Síntesis de 0250: Disolver trifosgeno (180 ml, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). Enfriar hasta 0°C. Añadir, gota a gota, una solución en tetrahidrofurano (20 ml) del intermedio **0021** (300 mg, 0,9 mmol) y trietilamina (200 mg, 2 mmol). Agitar a 20°C durante 1 hora. Añadir bencilamina (147 mg, 1,4 mmol) y agitar a 20°C durante 1 hora. Destilar para eliminar el disolvente residual. Añadir diclorometano (20 ml) y lavar con agua (20 ml x 3). La fase orgánica se secó con anhídrido de sulfato sódico. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. El producto **0250** (320 mg) se proporcionó mediante purificación en columna con cloroformo/metanol. RMN de ¹H (DMSO-d₆): 3,72 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,31 (2H, s), 6,61 - 7,37 (9H, m), 8,39 (1H, s). m/z: 441,08; P.f. 249 °C - 250 °C

Síntesis de 0251: Disolver trifosgeno (180 ml, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). Enfriar hasta 0°C. Añadir, gota a gota, una solución en tetrahidrofurano (20 ml) del intermedio **0021** (300 mg, 0,9 mmol) y trietilamina (200 mg, 2 mmol). Dejar que la reacción se caliente hasta la temperatura ambiente y agitar durante 1 hora. Añadir butilamina (88 mg, 1,4 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. Destilar para eliminar el disolvente residual. Añadir diclorometano (20 ml) y lavar con agua (20 ml x 3). La fase orgánica se secó con anhídrido de sulfato sódico. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. El producto **0251** (270 mg) se proporcionó mediante purificación en columna con cloroformo/metanol. RMN de ¹H (DMSO-d₆): 0,91 (3H, t), 1,38 (4H, m), 3,08 (2H, t), 3,74 (3H, s), 3,83 (3H, s), 6,61 - 7,21 (4H, m), 8,22 (1H, s). m/z: 407,10; P.f. 247 °C - 249 °C

Síntesis de 0252: Disolver trifosgeno (180 ml, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). Enfriar hasta 0°C. Añadir, gota a gota, una solución en tetrahidrofurano (20 ml) del intermedio **0021** (300 mg, 0,9 mmol) y trietilamina (200 mg, 2 mmol). Calentar hasta 50°C y agitar durante 1 hora. Añadir fenilamina (130 mg, 1,4 mmol) y agitar a 50°C durante 1 hora. Destilar para eliminar el disolvente residual. Añadir diclorometano (20 ml) y lavar con agua (20 ml x 3). La fase orgánica se secó con anhídrido de sulfato sódico. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. El producto **0252** (300 mg) se proporcionó mediante purificación en columna con cloroformo/metanol. RMN de ¹H (DMSO-d₆): 3,74 (3H, s), 3,83 (3H, s), 6,70 - 7,50 (9H, m), 8,58 (1H, s), 9,18 (1H, s). m/z: 427,10; P.f. 220 °C - 222 °C

Síntesis de 0253: Disolver etilmercaptano (37 mg, 0,6 mmol), trietilamina (61 mg, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). Añadir gotas de trifosgeno (180 ml, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a -15 °C. Dejar que la reacción se caliente hasta la temperatura ambiente y agitar durante 30 minutos. Añadir el intermedio **0021** (300 mg, 0,9 mmol). Agitar a 50 °C durante 1 hora. Destilar para eliminar el disolvente residual. Añadir diclorometano (20 ml) y lavar con agua (20 ml x 3). La fase orgánica se secó con anhídrido de sulfato sódico. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. El producto **0253** (220 mg) se proporcionó mediante purificación en columna con cloroformo/metanol. RMN de ¹H (DMSO-d₆): 1,23 (3H, t), 2,87 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,84 (3H, s), 6,62 - 7,72 (4H, m), 10,39 (1H, s). m/z: 396,01; P.f. 200 °C - 202 °C.

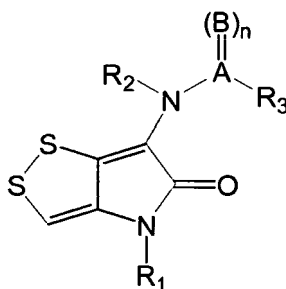
Síntesis de 0254: Disolver el intermedio **0021** (300 mg, 0,9 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Añadir trietilamina (181 mg, 1,8 mmol). Añadir, gota a gota, ácido carbonoclorídico, anhídrido de etilsulfato sódico. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. El producto **001** (273 mg) se proporcionó mediante purificación en columna con cloroformo/metanol.

Síntesis de 0256: Disolver el intermedio **0021** (300 mg, 0,9 mmol) en cloroformo (20 ml). Añadir trietilamina (181 mg, 1,8 mmol). Añadir gota a gota propiniléster de carbonocloruro (216 mg, 1,8 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Lavar con agua (20 ml x 3). La fase orgánica se secó con anhídrido de sulfato sódico. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. El producto **008** (290 mg) se proporcionó mediante purificación en columna con cloroformo/metanol.

Síntesis de 0257: Disolver trifosgeno (180 ml, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). Enfriar hasta 0°C. Añadir, gota a gota, una solución en tetrahidrofurano (20 ml) del intermedio **0021** (300 mg, 0,9 mmol) y trietilamina (200 mg, 2 mmol). Calentar hasta la temperatura ambiente y agitar durante 1 hora. Añadir N,N-dimetilaminoetanol (88 mg, 1,4 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. Destilar para eliminar el disolvente residual. Añadir diclorometano (20 ml) y lavar con agua (20 ml x 3). La fase orgánica se secó con anhídrido de sulfato sódico. Destilar para eliminar el disolvente al vacío. El producto **025** (270 mg) se proporcionó mediante purificación en columna con cloroformo/metanol.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I siguiente:



Fórmula I

5 en la que

(a) A es azufre (S), B es oxígeno (O) y n=1 o 2;

R₁ y R₂ se seleccionan de forma independiente de grupos de hidrógeno, alquilo (C1-C18), aralquilo (C7-C18), cicloalquilo (C3-C18), arilo (C6-C18) y heterocíclico (C3-C18), y R₃ se selecciona de forma independiente de los grupos de hidrógeno, aralquilo (C7-C18), cicloalquilo (C3-C18) y heterocíclico (C3-C18).

(b) A es carbono (C), B es oxígeno (O) o azufre (S) y n=1,

R₁ y R₂ se seleccionan de forma independiente de grupos de hidrógeno, alquilo (C1-C18), aralquilo (C7-C18), cicloalquilo (C3-C18), arilo (C6-C18) y heterocíclico (C3-C18);

R₃ se selecciona de los grupos de -NR₄R₅, -OR₆ y -NHSO₂R₆;

R₄ y R₅ se seleccionan de forma independiente de grupos de hidrógeno, alquilo (C1-C18), aralquilo (C7-C18), cicloalquilo (C3-C18), arilo (C6-C18), heterocíclico (C3-C18);

R₆ se seleccionan de grupos de aralquilo (C7-C18), cicloalquilo (C3-C18), arilo (C6-C18) y heterocíclico (C3-C18),

2. El compuesto de la reivindicación 1, A es azufre (S), B es oxígeno (O) y n= 1 o 2; R₁ y R₂ se seleccionan de forma independiente de grupos de hidrógeno, alquilo (C1-C18), aralquilo (C7-C18), cicloalquilo (C3-C18), arilo (C6-C18) y heterocíclico (C3-C18), y R₃ se selecciona de forma independiente de los grupos de hidrógeno, aralquilo (C7-C18), cicloalquilo (C3-C18) y heterocíclico (C3-C18).

3. El compuesto de la reivindicación 1, A es carbono (C), B es oxígeno (O) o azufre (S) y n=1;

R₁ y R₂ se seleccionan de forma independiente de grupos de hidrógeno, alquilo (C1-C18), aralquilo (C7-C18), cicloalquilo (C3-C18), arilo (C6-C18) y heterocíclico (C3-C18);

R₃ se selecciona de los grupos de -NR₄R₅, -OR₆ y -NHSO₂R₆;

R₄ y R₅ se seleccionan de forma independiente de grupos de hidrógeno, alquilo (C1-C18), aralquilo (C7-C18), cicloalquilo (C3-C18), arilo (C6-C18), heterocíclico (C3-C18);

R₆ se seleccionan de grupos de aralquilo (C7-C18), cicloalquilo (C3-C18), arilo (C6-C18) y heterocíclico (C3-C18),

4. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

a) 1- (3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-3-[4- (2,4-dimetoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-urea,

b) 1- (Tolueno-4-sulfonil)-3-[4- (2,4-dimetoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-urea,

c) 1- (2,4-Difluoro-fenil)-3-[4- (2,4-dimetoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-urea,

d) Éster fenílico de ácido [4- (2,4-Dimetoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-carbámico,

f) Éster bencílico de ácido [4- (2,4-Dimetoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-carbámico,

m) Éster 4-metoxifenílico de ácido [4- (2,4-Dimetoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-carbámico,

q) Éster ciclopentanílico de ácido [4- (2,4-Dimetoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-carbámico,

s) Éster 2-cloro-fenílico de ácido [4- (2,4-Dimetoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-carbámico,

t) Éster 4-cloro-fenílico de ácido [4- (2,4-Dimetoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-carbámico,

u) Éster de p-tolilo de ácido [4- (2,4-Dimetoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-carbámico,

w) Éster fenético de ácido [4- (2,4-Dimetoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-carbámico,

y) Éster de piridin-3-ilo de ácido [4- (2,4-Dimetoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-carbámico,

aa) 1-[4- (2,4-Dimetoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-3-bencil-urea,

bb) 1-Butil-3-[4- (2,4-dimetoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-urea,

cc) 1-[4- (2,4-Dimetoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-3-fenil-urea,

ee) 1- (3,5-Difluoro-fenil)-3-[4- (2,4-dimetoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-tiourea, y

ff) N-[4- (2,4-Dimetoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-metanosulfonamida.

5. Compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 e) Éster isobutílico de ácido [4- (2,4-Dimetoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-carbámico,
 g) Éster etílico de ácido [4- (2,4-Dimetoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-carbámico,
 h) Éster metílico de ácido [4- (2,4-Dimetoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-carbámico,
 i) Ácido [4- (2,4-Dimetoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-carbámico,
 k) j) Éster isopropílico de ácido [4- (2,4-Dimetoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-carbámico,
 éster de alilo de ácido [4- (2,4-Dimetoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-carbámico,
 l) Éster propílico de ácido [4- (2,4-Dimetoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-carbámico,
 n) Éster de pentilo de ácido [4- (2,4-Dimetoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-carbámico,
 10 o) Éster piranilmetílico de ácido [4- (2,4-Dimetoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-carbámico,
 p) Éster butílico de ácido [4- (2,4-Dimetoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-carbámico,
 r) Éster de heptilo de ácido [4- (2,4-Dimetoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-carbámico,
 v) Éster furan-1-ilmetílico de ácido [4- (2,4-Dimetoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-carbámico,
 x) Éster tiofen-2-ilmetílico de ácido [4- (2,4-Dimetoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-
 15 carbámico,
 z) 3-[4- (2,4-Dimetoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-1,1-bis- (2-hidroxi-etil)-urea, y
 dd) Éster S-etílico de ácido [4- (2,4-Dimetoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-tiocarbámico.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las reivindicaciones 1 - 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo o diluyente farmacéutico.

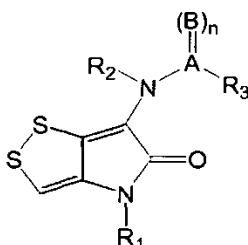
20 7. Uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 5 en la fabricación de un medicamento.

8. El uso de la reivindicación 7 en la fabricación de un medicamento para aumentar los niveles de glóbulos blancos útiles en la prevención o tratamiento de una infección o trastorno de la sangre vírico, bacteriano y/o fúngico.

9. El uso de la reivindicación 8 para aumentar la producción de neutrófilos útil en la prevención o tratamiento de la neutropenia.

25 10. Uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento, en el que el compuesto se selecciona del grupo definido en las reivindicaciones 4 y 5.

11. Uso de un compuesto de la fórmula I siguiente en la fabricación de un medicamento para aumentar la producción de neutrófilos.



Fórmula I

en el que A es carbono (C), B es oxígeno (O) y n=1

R₁, R₂ y R₃ se seleccionan de forma independiente de grupos de hidrógeno, alquilo (C1-C18), aralquilo (C7-C18), cicloalquilo (C3-C18), arilo (C6-C18) y heterocíclico (C3-C18).

35 12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11 en la fabricación de un medicamento para aumentar la producción de neutrófilos útil en la prevención o tratamiento de la neutropenia.

13. El uso de la reivindicación 12, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- a) N-[4- (2,4-Dimetoxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-3,5-bis-trifluorometil- benzamida,
 b) N-[4- (4-isopropil-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2]ditiolo[4,3-b]pirrol-6-il]-3,5-bis-trifluorometil- benzamida.