(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 974 025**

(51) Int. Cl.:

C07C 69/00	(2006.01)	***A61P 9/00***	(2006.01)
C07C 205/45	(2006.01)	***A61P 11/02***	(2006.01)
C07D 215/20	(2006.01)	***A61P 11/06***	(2006.01)
C07C 271/24	(2006.01)	***A61P 17/00***	(2006.01)
C07C 271/44	(2006.01)	***A61P 21/00***	(2006.01)
C07C 271/64	(2006.01)	***A61P 25/00***	(2006.01)
C07C 275/26	(2006.01)	***A61P 29/00***	(2006.01)
C07C 275/64	(2006.01)	***A61P 27/16***	(2006.01)
C07C 323/22	(2006.01)	***A61P 31/00***	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2012 E 19179546 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2023 EP 3611158**

(54) Título: **Derivado de 1,3-di-oxo-indeno, sal farmacéuticamente aceptable o isómero óptico del mismo, método de preparación del mismo, y composición farmacéutica que contiene al mismo, principio activo, antiviral**

(30) Prioridad:

16.06.2011 KR 20110058704

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.06.2024

(73) Titular/es:

KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY (50.0%)
100 Jang-dong, Yuseong-gu
Daejeon-si 305-811, KR y
KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN (50.0%)

(72) Inventor/es:

JUNG, YOUNG SIK;
LEE, CHONG KGO;
CHOI, IHL YOUNG;
KIM, HAE SOO;
KIM, PIL HO;
HAN, SOO BONG;
NEYTS, JOHAN y
THIBAUT, HENDRIK JAN

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

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

Derivado de 1,3-di-oxo-indeno, sal farmacéuticamente aceptable o isómero óptico del mismo, método de preparación del mismo, y composición farmacéutica que contiene al mismo, principio activo, antiviral

[Campo técnico]

La presente invención se refiere a Fórmula 1, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o enantiómeros de los mismos, métodos de preparación de los mismos, y composiciones farmacéuticas para la prevención y tratamiento de enfermedades virales, que comprenden a los mismos.

[Antecedentes de la técnica]

Los picornavirus son virus de ARN monocatenario positivos, sin envoltura con un genoma de ARN de 7,2 - 8,5 Kb de longitud. Estos virus son muy pequeños y de forma globular con un tamaño de aproximadamente 22 - 30 nm, y se identificaron primero hace mucho tiempo. Entre los virus que pertenecen a la familia *Picornaviridae* se encuentran los enterovirus, incluyendo rinovirus, poliovirus, virus coxsackie A, virus coxsackie B, y ecovirus, y virus de hepatitis A.

Las enfermedades que causan los picornavirus son variadas, variando de enfermedades respiratorias a enfermedades digestivas, enfermedades circulatorias y enfermedades dérmicas, cuyos ejemplos incluyen poliomielitis, parálisis, conjuntivitis hemorrágica aguda, meningitis vírica, enfermedad de mano-pie-y-boca, enfermedad vesicular, hepatitis A, miositis, miocarditis, pancreatitis, diabetes, mialgia epidémica, encefalitis, gripe, herpangina, y enfermedad de pie-y-boca. Sin embargo, no existen agentes terapéuticos para curar estas enfermedades. La mayoría de los fármacos en desarrollo son inhibidores de revestimiento. Los virus que pertenecen a la familia Picornaviridae causan diversas enfermedades, incluyendo las enfermedades respiratorias ya mencionadas, que evocan cuestiones higiénicas, sociales y económicas. Los picornavirus son los principales agentes causantes de enfermedades transmitidas por el agua. Al ser muy estables y difíciles de desinfectar, los virus de ARN causan incesantemente enfermedades relacionadas.

Los rinovirus humanos (hRV) se han asociado recientemente con la mayoría de las exacerbaciones asmáticas, y se sabe que existen incluso en tejidos bronquiales de muchos pacientes con asma estable. La comparación de las muestras de biopsia de mucosa bronquial respectiva tomadas de pacientes con asma y sin asma mostró frecuencias significativamente más altas de detección de rinovirus humanos en el tracto respiratorio inferior de pacientes con asma, en comparación con pacientes no asmáticos. También se ha informado que existe una correlación entre la presencia de rinovirus humano y la gravedad clínica del asma. Además, los rinovirus causan enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía, sinusitis, y otitis media así como asma.

Los rinovirus son la causa principal del resfriado común, mientras que las enfermedades inducidas por enterovirus incluyen meningitis, infección del tracto respiratorio, etc. El amplio esfuerzo para proporcionar vacunación contra poliovirus ha reducido significativamente la aparición de poliomielitis en todo el mundo, pero todavía hay informes de casos de la enfermedad en Níger, Nigeria, Egipto, India, Pakistán, y Afganistán. Ahora es posible controlar la hepatitis A hasta cierto punto gracias a las vacunas para virus de la hepatitis A. Sin embargo, no se han desarrollado vacunas para los virus coxsackie, ecovirus, o rinovirus, hasta ahora.

En particular, el virus coxsackie B es una causa principal de miocarditis, que puede desarrollar, en casos graves, miocardiopatía dilatada idiopática, que requiere trasplante de corazón
Los derivados de Enviroxima se consideran el candidato más prometedor con una amplia actividad anti-enterovirus y anti-rinovirus. Enviroxima interfiere con la síntesis de ARN de varias hebras al unirse a la proteína viral 3A que se requiere para la formación de intermedios de ARN en la reproducción del virus (Heinz B A y Vance L M: J Virol, 1995, 69(7), 4189-97). En estudios clínicos, sin embargo, se observó que el compuesto tenía efectos terapéuticos insignificantes o pocos, con la detección simultánea de mala farmacocinética y efectos secundarios no deseados (Miller FD *et al.*: Antimicrob Agents Chemother, 1985, 27(1), 102-6).

El inhibidor de proteasa AG 7088 se ha desarrollado basándose en el conocimiento sobre la estructura fina y función de la proteasa viral 2C. En el cultivo celular en el intervalo de concentración nanomolar, AG 7088 tiene un efecto contra 48 tipos de rinovirus y virus coxsackie A21, B3, enterovirus 70 y ecovirus 11 (Pattick A K *et al.*: Antimicrobila Agents Chemother, 1999, 43(10), 2444-50).

Gracias a la eliminación de la estructura molecular de las cápsides virales, las condiciones previas para un diseño útil de bloqueadores de cápside, las "sustancias WIN", se han obtenido (Diana G D: Curr Med Chem 2003, 2, 1-12). Inhiben la adsorción y/o el no revestimiento de rinovirus y enterovirus. Algunas de las sustancias WIN tienen un efecto altamente específico solo contra géneros individuales o tipos de virus de los picornavirus. Otros derivados inhiben la replicación tanto de rinovirus como de enterovirus. Arildona, disoxarilo y pirodavir pertenecen, por ejemplo, a las sustancias WIN. Estos compuestos mostraron muy buenos efectos antivirales en el cultivo celular. Sin embargo, una escasa solubilidad (arildona), baja biodisponibilidad (arildona y disoxarilo), una rápida metabolización y excreción (disoxarilo y WIN 54954) así como efectos secundarios, así como erupción cutánea (WIN 54954), hicieron imposible

una aplicación clínica.

El pleconarilo, un tipo de sustancia WIN, tiene muy buena biodisponibilidad oral y después de su unión al bolsillo hidrófobo en la cápside del virus, inhibe la penetración de los virus rino-, eco- y coxsackie (Pevear D C *et al.*: Antimicrob Agents Chemother 1999, 43(9), 2109-15; McKinlay M A *et al.*: Annu Rev Microbiol 1992, 46, 635-54). Por lo tanto, el pleconarilo es potencialmente eficaz contra un amplio espectro de enfermedades virales, que varían del enfriamiento común a meningitis o miocarditis viral. Se observaron resistencias para rinovirus, enterovirus 71 y virus coxsackie B3 (Ledford R M *et al.*: J Virol 2004, 78(7), 3663-74; Groarke J M *et al.*: J Infect Dis 1999, 179(6), 1538-41). Sin embargo, el efecto terapéutico comprobado no fue suficiente para el registro de pleconarilo (Picovir, Viropharma, USA) como agente para el tratamiento de infecciones por rinovirus en EE. UU. En marzo de 2002, la Food y Drug Administration (FDA) rechazó una solicitud correspondiente porque el éxito de la terapia fue demasiado bajo y se observaron efectos secundarios.

Se descubrió que BTA-798 tenía una mayor actividad antiviral que el pleconarilo, según lo evaluado *in vitro* e *in vivo* con rinovirus, y ahora está siendo en ensayo clínico (Ryan, J. *et al.* Antiviral Res [18th Intl Conf Antiviral Res (11-14 de abril, Barcelona) 2005] 2005, 65(3): Abst LB-11).

Sin embargo, no se han desarrollado fármacos antivirales que hayan conseguido aprobación para uso en el tratamiento de entero- o rinovirus, hasta ahora.

En la realización de la presente invención, una investigación amplia y minuciosa en virustáticos eficaces contra picornavirus incluyendo coxsackie-, entero-, eco-, polio-, y rinovirus, culminó con el hallazgo de que los nuevos derivados de 1,3-Dioxoindeno presentan una actividad altamente inhibitoria contra picornavirus incluyendo coxsackie-, entero-, eco-, polio-, y rinovirus.

Poupelin Jean Pierre et al: "Synthese et proprieties pharmalogiques de derives de l'hydroxy-2-indanedione-1,3; produits de condensation de la ninhydrine avec les phenols C-alkyles = Synthesis and pharmacological properties of 2-hydroxyindan-1,3-dione derivatives, I. Compounds of condensation of ninhydrin with C-alkylphenols", Chimie Therapeutique, Editions Dimeo, Arcueil, FR, vol. 14, nº 2, 1 de enero de 1979 (1979-01-01), páginas 171-179 se refiere a los derivados de la 2-hidroxiindan-1,3-diona formados por condensación de la ninhidrina con los C-alquilfenoles.

El documento GB1533388 se refiere a un derivado de ninhidrina de una fórmula particular dada en el mismo.

Gerard Schmitt et al: "A New and Mild Synthesis of Substituted Salicylic Acid", SYNTHESIS, vol. 1984, no. 09, 1 de enero de 1984 (1984-01-01), páginas 758-760 se refiere a un método de síntesis de ácidos salicílicos que implica ninhidrina como reactivo.

Benders J et al: "ESR spectra of semidiones derived from indandione-1,3", JOUNRAL OF MOLECULAR STRUCTURE, vol. 19, 1 de diciembre de 1973 (1973-12-01), páginas 431-440 se refiere a los aniones radicales libres de los derivados de la indandiona-1,3 y sus análogos aza durante el proceso de reducción electroquímica en un electrodo de mercurio en N,Ndimetilformamida.

L. E. Neiland et al: "2-Aryl-4-azaindain-1,3-diones", CHEMISTRY OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS, vol. 3, nº 1, 1 de enero de 1969 (1969-01-01), páginas 81-83 se refiere a la síntesis de 2-fenil-4-azaindan-1,3-diona y 2-(pdimetilaminofenil)- 4-azaindan-1,3-diona.

A. Ya. Ozola et al: "A new method of synthesizing 4-azaindan-1,3-dione derivatives", CHEMISTRY OF HETEROCYLIC COMPOUNDS, vol. 9, nº 8, 1 de agosto de 1973 (1973-08-01), páginas 1062-1062 se refiere a un método de una etapa para la síntesis de derivados de 4-azaindan-1,3-diona.

A. YA. Ozola et al: "4-Azaindane-1,3-dione derivative. III. Reactivities and prototropic transformations of new 4-azaindane-1,3-diones", CHEMISTRY OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS, vol. 12, nº 2, 1 de febrero de 1976 (1976-02-01), páginas 220-226 se refiere a la síntesis de derivados de 4-azaindano-1,3-diona.

El documento US 2002/091261 se refiere a compuestos de una fórmula particular dada en el mismo. Se dice que los compuestos inhiben la angiogénesis.

William A. Mosher et al: "Reactions of some methylene ketones with dimethyl phthalate. New route to 2- substituted 1,3-indandiones", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 36, no. 11, 1 de junio de 1971 (1971-06-01), páginas 1561-1563 se refiere a reacciones de cetonas de metilo con ftalatos de dialquilo para producir 2-acil-1,3-indandiones.

Courant J et al: "1,3-Indandiones VIII. 2-Hydroxy-2-indolyl-1,3-indandiones, 2-(indol-3-ylmethylene indandione and derivatives: search for anti-inflammatory activity", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 24, no. 2, 1 de marzo de 1989 (1989-03-01), páginas 145-154 se refiere a la síntesis de 2-hidroxi-2-indolil-1,3-indandionas.

Yaya Liu et al: "Investigating the Origin of the Slow-Binding Inhibition of HCV NS3 Serine Protease by a Novel Substrate Based Inhibitor", BIOCHEMISTRY, vol. 42, nº 29, 1 de julio de 2003, pp. 8862-8869 se refiere a un estudio de las relaciones estructura-actividad y los mecanismos de inhibición de esta clase de compuestos.

El documento US4569945 se refiere a arilindano-1,3-dionas de una fórmula particular dada en el mismo que se dice que son útiles en inflamaciones, psoriasis y asma.

Suven Das et al: "A simple synthesis of 4-substituted 2,3-benzoxazinones from C-2 arylated 1,3-indanediones", TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER LTD, AMSTERDAM, NL, vol. 52, no. 25, 19 de abril de 2011 (2011-04-19), páginas 3243-3246 se refiere a un procedimiento de un solo paso para la conversión de 2-hidroxi-2-(2'-hidroxi-aril)-1,3-indanedionas en benzoxazinonas 4-sustituidas.

Mona Kapoor et al: "Stereoselective synthesis of Z-3-alkoxy-2-[(4'-methoxyphenyl)methylidene]-1(3H)-isobenzofuranones", TETRAHEDRON, vol. 59, no. 27, 1 de junio de 2003 (2003-06-01), páginas 5027-5031 se refiere a la fotorreorganización de 2-alcoxi-2-[(4'-metoxifenil)-1H-indeno-1,3(2H)-dionas en acetona anhidra para producir Z-3-alcoxi-2-[(4'-metoxifenil)metilideno]-1(3H)-isobenzofuranos.

Hyun Nam Song et al: "The Reaction of Ninhydrin with Polymethylbenzenes in the Presence of Acid Catalyst: Formation of 2-Aryl-1,3-indanedione and Indenoindanone Derivatives", BULL. KOREAN CHEM. SOC., vol. 20, nº 10, 1 de enero de 1999 (1999-01-01), páginas 1229-1231 se refiere a la síntesis de la formación de derivados de 2-aril-1,3-indanediona e indenoindanona.

[Divulgación]

[Problema técnico]

Por lo tanto un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto de Fórmula 1 como se define en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero óptico del mismo.

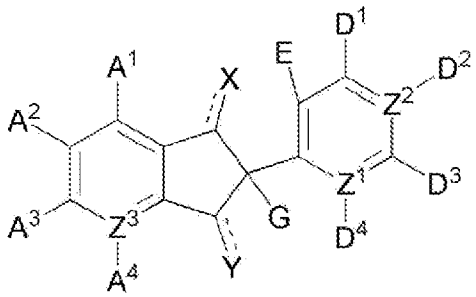
Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para la preparación de un compuesto expresado con la Fórmula 1 como se define la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de una enfermedad viral, que comprende un compuesto expresado con la Fórmula 1 como se define en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un isómero óptico del mismo, como un principio activo.

[Solución técnica]

De acuerdo con un aspecto de la misma, la presente invención proporciona un compuesto representado con la siguiente Fórmula Química 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un enantiómero del mismo:

[Fórmula química 1]



(en la que,
A^1, A^2, A^3, A^4, D^1, D^2, D^3, D^4, Z^1, Z^2, Z^3, X, Y, E y G son respectivamente como se define en la siguiente descripción de la memoria descriptiva).

De acuerdo con otro aspecto de la misma, la presente invención proporciona un método para la preparación del compuesto de la invención, sal o enantiómero farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con un aspecto adicional de la misma, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de una enfermedad viral, que comprende el compuesto de la invención, sal o enantiómero farmacéuticamente aceptable como principio activo.

[Efectos ventajosos]

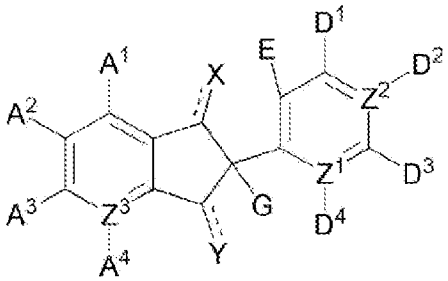
Al tener actividad inhibitoria excelente contra picornavirus incluyendo coxsackie-, entero-, eco-, Polio-, y rinovirus, así como presentar baja citotoxicidad, el compuesto de Fórmula Química 1 puede ser útil como principio activo de una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de enfermedades virales incluyendo poliomelitis, parálisis, conjuntivitis hemorrágica aguda, meningitis vírica, enfermedad de mano-pie-y-boca, enfermedad vesicular, hepatitis A, miositis, miocarditis, pancreatitis, diabetes, mialgia epidémica, encefalitis, gripe, herpangina, enfermedad de pie-y-boca, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía, sinusitis u otitis media.

[Mejor modo]

A continuación, se proporcionará una descripción detallada de la presente invención.

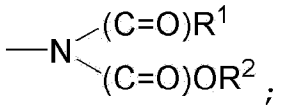
De acuerdo con un aspecto de la misma, la presente invención se dirige a compuestos expresados con la Fórmula 1, sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o isómero óptico de los mismos:

[Fórmula química 1]



en la que A^1 es $-NR^1R^2$;

A^2, A^3 y A^4 son, independiente u opcionalmente, uno cualquiera seleccionado entre un grupo que consiste en -H, halógeno, -OH, -CN, $-N_3$, alcoxi C_1-C_{10}, alquilo C_1-C_{10} de cadena lineal o ramificada, $-O(C=O)R^1$, $-(C=O)R^1$, $-(C=O)OR^1$, $-O(C=O)OR^1$, $-O(C=O)NR^1R^2$, $-NO_2$, $-NR^1R^2$, $-NR^1(C=O)R^2$, $-NR^1(C=S)R^2$, $-NR^1(C=O)OR^2$, $-NR^1(C=O)-NR^2R^3$ y $-NR^1(C=S)-NR^2R^3$, o dos o más sustituyentes vecinos de A^1, A^2, A^3 y A^4 juntos pueden formar un anillo, en el que un anillo formado por dos o más sustituyentes vecinos de D^1, D^2, D^3 y D^4 pueden incluir uno o más heteroátomos, y el heteroátomo es N, O o S;
G es halogeno, -OH, -CN, $-N_3$, alcoxi C_1-C_{10}, $-O(C=O)R^1$, $-(C=O)R^1$, $-(C=O)OR^1$, $-O(C=O)OR^1$, $-O(C=O)NR^1R^2$, $-NO_2$, $-NR^1R^2$, $-NR^1(C=O)R^2$, $-NR^1(C=S)R^2$, $-NR^1(C=O)OR^2$, $-NR^1(C=O)-NR^2R^3$, $-NR^1(C=S)-NR^2R^3$ o

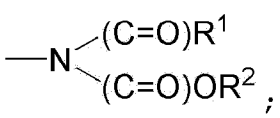


;

D^1, D^2, D^3 y D^4 son, independiente u opcionalmente, uno cualquiera seleccionado entre un grupo que consiste en -H, halógeno, -OH, -CN, alcoxi C_1-C_{10}, alquilo C-C_{10} de cadena lineal o ramificada, arilo C_6-C_{12}, $-(CH_2)_n-(C=O)OR^1$, $-O(C=O)R^1$, $-(C=O)R^1$, $-(C=O)OR^1$, $-O(C=O)OR^1$, $-O(C=O)NR^1R^2$, $-NO_2$, $-NR^1R^2$, $-NR^1(C=O)R^2$, $-NR^1(C=S)R^2$, $-NR^1(C=O)OR^2$, $-NR^1(C=O)-NR^2R^3$, $-SR^1$ y $-NR^1(C=S)-NR^2R^3$, o dos o más sustituyentes vecinos de D^1, D^2, D^3 y D^4 juntos pueden formar un anillo, en el que un anillo formado por dos o más sustituyentes vecinos de D^1, D^2, D^3 y D^4 pueden incluir uno o más heteroátomos, y el heteroátomo es N, O o S;
E es -H, -OH, $-OR^1$, $-O(C=O)R^1$, $-(C=O)R^1$, $-(C=O)OR^1$, $-O(C=O)OR^1$, $-O(C=O)NR^1R^2$, $-NO_2$, $-NR^1R^2$, $-NR^1(C=O)R^2$, $-SR^1$, $-NR^1(C=S)R^2$, $-NR^1(C=O)OR^2$, $-NR^1(C=O)-NR^2R^3$ o $-NR^1(C=S)-NR^2R^3$;
R^1, R^2 y R^3 son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con fenilo, alcoxi C_1-C_{10}, alquenilo C_1-C_{10} de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con fenilo, cicloalquilo C_3-C_7 o arilo C_6-C_{12} no sustituido o sustituido con fenilo;
X e Y son oxígeno;
Z^1, Z^2 y Z^3 son carbono o nitrógeno;
n es número entero entre 1-10; y

'---' representa un enlace doble.

En una realización preferente,
A^2, A^3 y A^4 son, independiente u opcionalmente, uno cualquiera seleccionado entre un grupo que consiste en -H, halógeno, alquilo C_1-C_{10} de cadena lineal o ramificada, $-NR^1R^2$, $-NR^1(C=O)R^2$, o dos o más sustituyentes vecinos de A^1, A^2, A^3 y A^4 juntos pueden formar un anillo, en el que un anillo formado por dos o más sustituyentes vecinos de A^1, A^2, A^3 y A^4 pueden incluir uno o más heteroátomos, y el heteroátomo es N, O o S;
G es -OH, $-O(C=O)R^1$, $-O(C=O)OR^1$, $-NR^1(C=O)R^2$, $-NR^1(C=O)OR^2$ o



D^1, D^2, D^3 y D^4 son, independiente u opcionalmente, uno cualquiera seleccionado entre un grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_{10} de cadena lineal o ramificada, $-NR^1(C=O)R^2$, $-NR^1(C=O)OR^2$ y $-NR^1(C=O)-NR^2R^3$, o dos o más sustituyentes vecinos de D^1, D^2, D^3 y D^4 juntos pueden formar un anillo, en el que un anillo formado por dos o más sustituyentes vecinos de D^1, D^2, D^3 y D^4 pueden incluir uno o más heteroátomos, y el heteroátomo es N, O o S;
E es -H, -OH, $-OR^1$, $-O(C=O)R^1$, $-O(C=O)OR^1$, $-O(C=O)NR^1R^2$, $-NR^1(C=O)R^2$ o $-NR^1(C=O)OR^2$;
R^1, R^2 y R^3 son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_1-C_9 de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con fenilo, alquenilo C_1-C_5 de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con fenilo o arilo C_6-C_{10};
Z^1, Z^2 y Z^3 son carbono;
n es número entero entre 1-5; y
'---' representa un enlace doble.

En una realización más preferida,
A^2, A^3 y A^4 son, independiente u opcionalmente, uno cualquiera seleccionado entre un grupo que consiste en -H, halógeno y $-NR^1R^2$;
G es -OH, $-NR^1(C=O)R^2$ o $-NR^1(C=O)OR^2$;
D^1, D^2, D^3 y D^4 son, independiente u opcionalmente, uno cualquiera seleccionado entre un grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_{10} de cadena lineal o ramificada y - $NR^1(C=O)R^2$;
E es -H, -OH, $-OR^1$, $-O(C=O)R^1$, $-O(C=O)OR^1$ o - $O(C=O)NR^1R^2$;
R^1, R^2 y R^3 son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_1-C_8 de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con fenilo, alquenilo C_1-C_4 de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con fenilo o arilo C_6-C_{10};
Z^1, Z^2 y Z^3 son carbono;
n es número entero entre 1-3; y
'---' representa un doble enlace.

Además en una realización más preferente,
A^2, A^3 y A^4 son, independiente u opcionalmente, uno cualquiera seleccionado entre un grupo que consiste en -H y $-NR^1R^2$; y al menos uno de A^1, A^2, A^3 y A^4 son, independiente u opcionalmente, $-NR^1R^2$;
G es $-NR^1(C=O)R^2$;
D^1, D^2, D^3 y D^4 son alquilo C_1-C_{10} de cadena lineal o ramificada;
E es $-O(C=O)R^1$;
R^1, R^2 y R^3 son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo C_1-C_7 de cadena lineal o ramificada;
Z^1, Z^2 y Z^3 son carbono;
n es número entero entre 1-3; y
'---' representa un doble enlace.

Los compuestos de la presente invención además incluyen:

36) éster 2-(2-acetoxi-4-isopropil-fenil)-4-amino-1,3-dioxo-indan-2-ílico del ácido acético;
41) 4-amino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona;
44) N-(7-amino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida;
46) 4,7-diamino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona;
47) 4,5-diamino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona;
81) pentanoato de 2-(4-amino-1,3-dioxo-2-pentanamido-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
82) hexanoato de 2-(4-amino-2-hexanamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
83) heptanoato de 2-(4-amino-2-heptanamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
84) propionato de 2-(4-amino-1,3-dioxo-2-propionamido-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
85) butirato de 2-(4-amino-2-butiramido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
91) octanoato de 2-(4-amino-2-octanamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
96) carbonato de 2-(2-acetamido-4-amino-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenil butilo;

100) dimetilcarbamato de 2-(2-acetamido-4-amino-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
103) etilcarbamato de 2-(2-acetamido-4-amino-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
107) N-[2-(4-amino-2-hidroxi-1,3-dioxo-indan-2-il)-4,5-dimetoxi-fenil]-isobutiramida; y

Ejemplos preferentes del compuesto representado por la Formula Química 1 son los siguientes:
Compuestos 36) 41), 44), 46), 47), 81), 82), 83), 84), 85), 91), 96), 100), 103), y 107).

Los ejemplos más preferentes de compuestos de la invenci del compuesto representado por la Formula Química incluyen:
Compuestos 36), 81) – 85), 96), e 100 - 103).

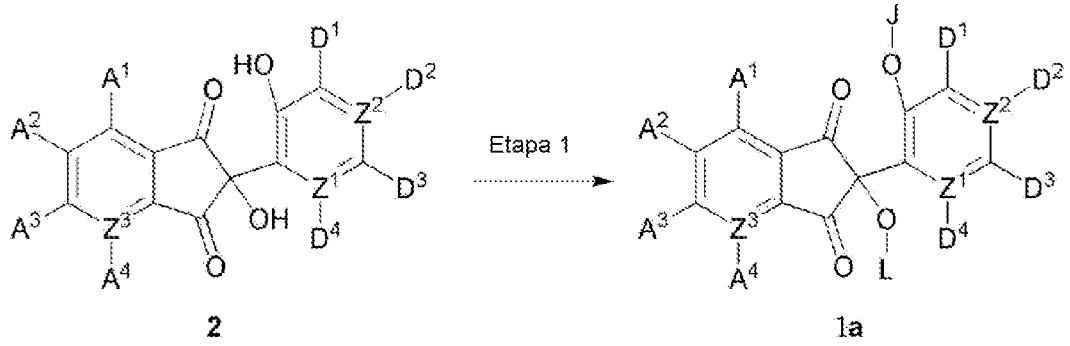
El compuesto representado con la Fórmula Química 1, de acuerdo con la presente invención se puede usar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido formadas con ácidos libres farmacéuticamente aceptables son útiles. Como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal orgánica o inorgánica de los compuestos de Fórmula Química 1, que no presentan un efecto secundario en que la actividad beneficiosa de los compuestos base de Fórmula Química 1 se degrada cuando está presente a una concentración que no causan toxicidad ni daño al organismo. Los ácidos libres pueden ser inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos libres inorgánicos útiles incluyen ácido clorhídrico, ácido brómico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico y ácido fosfórico. Como ácidos orgánicos, ácido cítrico, ácido acético, ácido láctico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido metanosulfónico, ácido glucónico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido galacturónico, ácido embónico, ácido glutámico, ácido aspártico, ácido oxálico, ácido (D)- o (L)-málico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido benzoico, o ácido malónico se pueden usar. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir sales de metal alcalino (sal sódica, sal potásica, etc.) y sales de metal alcalinotérreo (sal cálcica, sal de magnesio, etc.). Las sales de adición de ácido útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato, aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, alamina, potasio, sodio, trometamina, y sal de cinc, con clorhidrato o trifluoroacetato siendo preferentes. Las sales de adición de acuerdo con la presente invención se pueden preparar con métodos habituales. Por ejemplo, se pueden preparar disolviendo el compuesto de Fórmula Química 1 en un disolvente orgánico, tales como metanol, etanol, acetona, cloruro de metileno, o acetonitrilo, y añadiendo un exceso de ácidos orgánicos o un exceso de soluciones acuosas de ácido inorgánico para precipitar o cristalizar sales. Estas sales de adición pueden obtenerse por precipitación o cristalización, o por evaporación de la disolución o exceso de ácido y secado o filtración por succión de la sal precipitada.

También, las sales metálicas farmacéuticamente aceptables formadas con bases pueden estar dentro del rango de ventas farmacéuticamente aceptables del compuesto de la presente invención. Ejemplos de las sales metálicas útiles en la presente invención incluyen sales de metales alcalinos y sales de metales alcalinotérreos. A modo de ejemplo, el compuesto de la presente invención puede disolverse en exceso de hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo en agua, y, después de la filtración de la solución para retirar sales de compuestos no disueltos, el filtrado puede secarse para proporcionar las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la presente invención. Para su son compuestos farmacéuticos son adecuadas las sales de sodio, potasio o calcio. Se pueden obtener sales de plata correspondientes haciendo reaccionar las sales de metal alcalino o alcalinotérreo con sal de plata adecuada (por ejemplo, nitrato de plata).

No solo los compuestos de Fórmula Química 1 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, sino también solvatos, hidratos e isómeros preparados a partir de ellos, si tienen el mismo efecto, están dentro del alcance de la presente invención.

También, la presente invención se refiere a un método para la preparación de los compuestos de acuerdo con la presente invención. En una realización, el método comprende acilar o alquilar el compuesto de Fórmula Química 2 con una base en un disolvente para proporcionar un compuesto de Fórmula Química 1a (etapa 1), como se ilustra en el siguiente Esquema de Reacción 1:

[Esquema de reacción 1]



2 1a

en la que,

el compuesto de Fórmula Química 1a es un derivado del compuesto de Fórmula Química 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un enantiómero del mismo,
A^1, A^2, A^3, A^4, D^1, D^2, D^3, D^4, Z^1, Z^2, y Z^3 como se define en la Fórmula Química 1, respectivamente,
J y L son, independiente u opcionalmente, los mismos que A^1, A^2, A^3, A^4, D^1, D^2, D^3, o D^4.

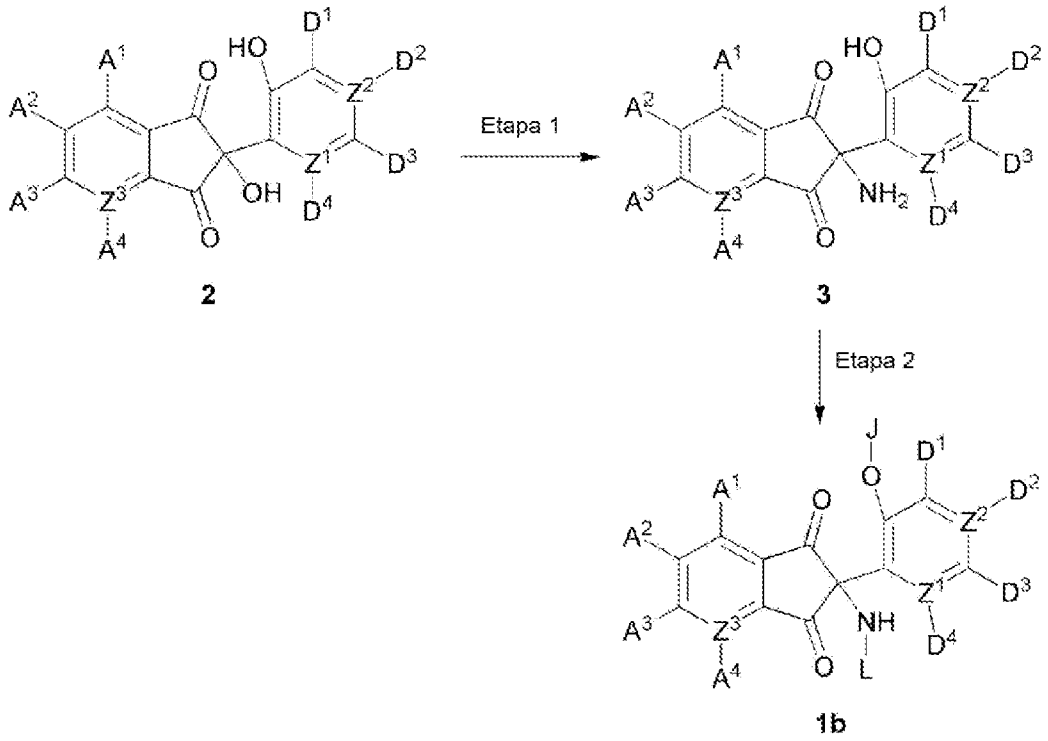
Como disolvente útil en el Esquema de Reacción 1, éter diisopropílico, dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), cloruro de metileno (MC), clorobenceno, tolueno, o benceno se pueden usar.

La base usada en esta reacción puede ser piridina (PPTs), 4-dimetil aminopiridina, trimetilamina, o etilamina.

En otra realización, el método comprende:

reaccionar el compuesto de Fórmula Química 2 con cloruro de tionilo o cloruro oxálico en presencia de una base en un disolvente y después con amoniaco para dar un compuesto de Fórmula Química 3 (etapa 1); y
acilar o alquilar el compuesto de Fórmula Química 3 en presencia de una base en un disolvente para proporcionar un compuesto de Fórmula Química 1b (etapa 2), como se ilustra en el siguiente Esquema de Reacción 2:

[Esquema de reacción 2]



2 3 1b

en la que,

el compuesto de Fórmula Química 1b es un derivado del compuesto de Fórmula Química 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un enantiómero del mismo,
A^1, A^2, A^3, A^4, D^1, D^2, D^3, D^4, Z^1, Z^2, y Z^3 como se define en la Fórmula Química 1, respectivamente,
J y L son, independiente u opcionalmente, los mismos que A^1, A^2, A^3, A^4, D^1, D^2, D^3, o D^4.

Los disolventes usados en las etapas 1 y 2 en el Esquema de Reacción 2 de este método se pueden, independientemente, seleccionar entre el grupo que consiste en diisopropiléter, dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), cloruro de metileno (MC), clorobenceno, tolueno, y benceno.

Como base para la reacción de acilación o alquilación en este método, piridina (PPTs), trimetilamina, etilamina, o trifosgeno se puede usar.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención también se contempla una composición farmacéutica para prevención o tratamiento de una enfermedad viral, que comprende un compuesto representado con la Fórmula Química 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o isómero pico del mismo como un principio activo.

La enfermedad viral a la que se dirige la composición farmacéutica de la presente invención es una enfermedad causada por picornavirus incluyendo coxsackie-, entero-, polio-, y rinovirus. Ejemplos de la enfermedad viral incluyen poliomelitis, parálisis, conjuntivitis hemorrágica aguda, meningitis vírica, enfermedad de mano-pie-y-boca, enfermedad vesicular, hepatitis A, miositis, miocarditis, pancreatitis, mialgia epidémica, encefalitis, gripe, herpangina, y enfermedad de pie-y-boca.

Al tener actividad antiviral excelente contra picornavirus tales como coxsackie-, entero-, eco-, polio- y rino- virus así como al presentar baja citotoxicidad, el compuesto de Fórmula Química 1 puede ser útil como principio activo de una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de diversas enfermedades virales incluyendo poliomielitis, parálisis, conjuntivitis hemorrágica aguda, meningitis vírica, enfermedad de mano-pie-y-boca, enfermedad vesicular, hepatitis A, miositis, miocarditis, pancreatitis, diabetes, mialgia epidémica, encefalitis, gripe, herpangina, enfermedad de pie-y-boca, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía, sinusitis, y otitis media.

Clínicamente, el compuesto de la presente invención se puede administrar en forma de diversas formulaciones. Para ello, el compuesto normalmente se formula junto con un diluyente o excipiente, como una carga, un agente espesante, un aglutinante, un agente humectante, un disgregante, un tensioactivo, etc.

Las preparaciones sólidas destinadas a administración oral del compuesto de la presente invención pueden tomar la forma de comprimidos, píldoras, polvos, gránulos, cápsulas, y trociscos. Estas preparaciones sólidas se formulan junto con al menos un excipiente como almidón, carbonato de calcio, sacarosa, lactosa, o gelatina. Además de un excipiente simple, también se puede añadir un lubricante como estearato de magnesio, y talco. Las preparaciones líquidas destinadas a la administración oral incluyen suspensiones, soluciones de uso interno, emulsión, y jarabes. Además de un diluyente sencillo tal como agua o parafina líquida, diversos excipientes, tales como agentes humectantes, agentes edulcorantes, aromáticos y conservantes, pueden estar contenidos en las preparaciones líquidas para administración oral del compuesto de la presente invención.

También, el compuesto de la presente invención puede estar en una forma de dosificación parenteral como soluciones acuosas estériles, disolventes no acuosos, suspensiones, emulsiones, liofilizados, y supositorios. Propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales como aceite de oliva, y ésteres como oleato de etilo pueden ser adecuados para los disolventes y suspensiones no acuosos. Los materiales básicos de los supositorios incluyen Witepsol, macrogol, Tween 61, manteca de cacao, manteca de laurina y glicerogelatina.

El compuesto de la presente invención se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz. La dosis eficaz del compuesto de la presente invención varía dependiendo de varios factores incluyendo la edad del paciente, peso, sexo, y Estado de salud, la vía de administración, y la gravedad de la enfermedad. Típicamente, el compuesto de la presente invención se puede administrar a una dosis diaria de 0,001 a 100 mg/kg, y preferentemente a una dosis diaria de 0,01 a 35 mg/kg. Para un adulto con un peso de 70 kg, la dosis del compuesto de la presente invención puede variar típicamente de 0,07 a 7.000 mg/día, y preferentemente de 0,7 a 2.500 mg/día. Las formulaciones del compuesto se pueden administrar en una sola dosis o se pueden dividir en múltiples dosis a intervalos de tiempo regulares de acuerdo con las instrucciones del médico farmacéutico que es responsable de monitorizar y observar la administración del fármaco.

[Modo para la invención]

Una mejor comprensión de la presente invención se puede obtener mediante los siguientes ejemplos que se presentan para ilustrar, pero no se deben interpretar como limitantes de la presente invención. Los compuestos no incluidos en el ámbito de las reivindicaciones se proporcionan a modo de referencia.

<EJEMPLO 1> 2-(4-acetoxi-3-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-metoxifenil)acetato de etilo

2-(4b,9b-dihidroxi-6-metoxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-8-il)acetato de etilo (0,50 g, 1,4 mmol) se disolvió completamente en diclorometano anhidro (30 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (0,37 ml, 3,9 mmol), piridina (0,11 ml, 1,4 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,05 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,03 g, 4 %). pf: 102-107 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25(t, J = 7,2 Hz, 3H, CH3) 1,98(s, 3H, OAc) 2,19(s, 3H, OAc) 3,60(s, 2H, CH2) 3,73(s, 3H OCH3) 4,12-4.19(c, J = 7,2, 14,4 Hz, 2H, CH2) 6,93(s, 1H, ArH) 7,23(s, 1H, ArH) 7,85-8,00(m, 4H, ArH). MS(EI): 454.

<EJEMPLO 2> (como referencia) Acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,5-dimetilfenilo

4b,9b-Dihidroxi-7,8-dimetil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]-furan-10(9bH)-ona (1,00 g, 3,5 mmol) se disolvió en THF anhidro (50 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (0,67 ml, 7,1 mmol), piridina (0,30 ml, 3,5 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,1 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (0,55 g, 42 %).
pf: 206-207 °C.
RMN ^{1}H(300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,05(s, 3H, CH_3) 2,19(s, 3H, OAc) 2,23(s, 3H, OAc) 6,74(s, 1H, ArH) 7,44(s, 1H, ArH) 7,83-8,00(m, 4H, ArH). MS(EI): 366.

<EJEMPLO 3> (como referencia) Acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-clorofenilo

7-Cloro-4b,9b-dihidroxi-4bH-benzo[d] indeno[1,2-b]-furan-10(9bH)-ona (2,00 g, 6,9 mmol) se disolvió completamente en THF anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (1,41 ml, 13,8 mmol), piridina (0,55 ml, 6,9 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,2 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:3) para proporcionar el compuesto del título (0,51 g, 19 %).
pf: 148-150 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,04(s, 3H, OAc) 2,20(s, 3H, OAc) 7,04(d, J = 2,1 Hz, 1H, ArH) 7,30(d, J = 1,8 Hz, 1H, ArH) 7,68(d, J = 9,0 Hz, 1H, ArH) 7,89-7,93(m, 2H, ArH) 7,99-8,03(m, 2H, ArH). MS(EI): 372.

<EJEMPLO 4> (como referencia) Acetato de 6-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,3-diclorofenilo

2-(3,4-Dicloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-1H-inden-1,3(2H)-diona (2,00 g, 6,9 mmol) se disolvió completamente en THF anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (1,41 ml, 13,8 mmol), piridina (0,55 ml, 6,9 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,2 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4 a 1:2,5) para proporcionar el compuesto del título (0,037 g, 1,5 %).
pf: 129-136 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,07(s, 3H, OAc) 2,19(s, 3H, OAc) 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H, ArH) 7,64(d, J = 8,7 Hz, 1H, ArH) 7,89-8,03(m, 4H, ArH). MS(EI): 407.

<EJEMPLO 5> (como referencia) Acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,6-diclorofenilo

2-(3,5-Dicloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-1H-inden-1,3(2H)-diona (1,50 g, 4,6 mmol) se disolvió completamente en THF anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (0,95 ml, 9,28 mmol), piridina (0,37 ml, 4,6 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,15 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (80 g, 4,2 %).
pf: 178-180 °C.
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 2,07(s, 3H, OAc) 2,20(s, 3H, OAc) 7,48 (d, J = 3,6 Hz, 1H, ArH) 7,72(d, J = 3,3 Hz, 1H, ArH) 7,92-8,08(m, 4H, ArH). MS(EI): 407.

<EJEMPLO 6> (como referencia) Acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-etilfenilo

7-Etil-4b,9b-dihidroxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]-furan-10(9bH)-ona (2,00 g, 7,0 mmol) se disolvió completamente en THF anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (1,44 ml, 14,1 mmol), piridina (0,56 ml, 7,0 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,2 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (2,28 g, 88 %).
pf: 136-137 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H, CH_3) 2,08(s, 3H, OAc) 2,19(s, 3H, OAc) 2,57-2,64(c, J = 15,3 Hz,

J=7,8 Hz, 2H, CH_2) 6,81 (s, 1H, ArH) 7,11(d, J = 9,0 Hz, 1H, ArH) 7,59(d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,86-7,90(m, 2H, ArH) 7,97-8,01(m, 2H, ArH). MS(EI): 366.

<EJEMPLO Acetato de 7> (como referencia) 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4-metoxifenilo

4b,9b-Dihidroxi-8-metil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]-furan-10(9bH)-ona (3,03 g, 10,6 mmol) se disolvió en THF anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (2,01 g, 21,3 mmol), piridina (0,84 ml, 10,6 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,3 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:3 a 1:2,5) para proporcionar el compuesto del título (0,44 g, 11%).
pf: 184-186 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,15 (s, 3H, OAc) 2,17 (s, 3H, OAc) 3,78 (s, 3H, OCH_3) 6,78(d, J = 8,7 Hz, 1H, ArH) 6,91(dd, J = 2,7, 9,0 Hz, 1H, ArH) 7,12(d, J = 2,7 Hz, 1H, ArH) 7,60(t, J = 7,5 Hz, 1H, ArH) 7,76-7,85(m, 2H, ArH) 8,14(d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH). MS(EI): 368.

<EJEMPLO 8> (como referencia) Acetato de 4-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)bifenil-3-ilo

4b,9b-Dihidroxi-7-fenil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]-furan-10(9bH)-ona (2,00 g, 6,0 mmol) se disolvió en THF anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (1,24 ml, 12,1 mmol), piridina (0,48 ml, 6,0 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,2 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (0,41 g, 11 %).
pf: 165-167 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,05 (s, 3H, OAc) 2,22 (s, 3H, OAc) 7,20 (s, 1H, ArH) 7,33-7,43(m, 3H, ArH) 7,51(d, J = 6,0 Hz, 3H, ArH) 7,78(dd, J = 8,4 Hz, J=1,8 Hz, 1H, ArH) 7,88-7,92(m, 2H, ArH) 8,01-8,05 (m, 2H, ArH). MS(EI): 414.

<EJEMPLO 9> (como referencia) Acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4-nitrofenilo

4b,9b-Dihidroxi-8-nitro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]-furan-10(9bH)-ona (0,80 g, 2,6 mmol) se disolvió en THF anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (0,54 ml, 5,3 mmol), piridina (0,21 ml, 2,6 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,08 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 30 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:2 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,44 g, 11 %).
pf: 163-167 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,92 (s, 3H, OAc) 2,24 (s, 3H, OAc) 7,22 (d, J = 9,0 Hz, 1H, ArH) 7,93-7,97 (m, 2H, ArH) 8,03-8,08(m, 2H, ArH) 8,24 (dd, J = 8,4 Hz, J=3,0 Hz, 1H, ArH) 8,72(d, J = 2,7 Hz, 1H, ArH). MS(EI): 383.

<EJEMPLO 10> (como referencia) Acetato de 3-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)bifenil-4-ilo

4b,9b-Dihidroxi-8-fenil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]-furan-10(9bH)-ona (1,00 g, 3,0 mmol) se disolvió en THF anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (0,62 ml, 6,0 mmol), piridina (0,25 ml, 3,0 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,1 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 30 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (0,12 g, 6 %).
pf: 196-198 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,08 (s, 3H, OAc) 2,22 (s, 3H, OAc) 7,06(d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,35-7,48 (m, 3H, ArH) 7,54-7,58(m, 3H, ArH) 7,88-7,92(m, 3H, ArH) 8,00-8,04(m, 2H, ArH). MS(EI): 414.

<EJEMPLO 11> (como referencia) Acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4-propilfenilo

4b,9b-Dihidroxi-8-propil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]-furan-10(9bH)-ona (0,80 g, 2,70 mmol) se disolvió en THF anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (0,55 ml, 5,40 mmol), piridina (0,21 ml, 2,7 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,08 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (0,85 g, 56 %).
pf: 108-111 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,96 (t, J = 8,0 Hz, 3H, CH_3) 1,55-1,70(m, 2H, CH_2) 2,08 (s, 3H, OAc) 2,24 (s, 3H, OAc) 2,61 (t, J = 8,4 Hz, 2H, CH_2) 6,92(d, J = 8,2 Hz, 1H, ArH) 7,28(s, 1H, ArH) 7,55(m, 1H, ArH) 7,78-8,07(m, 4H, ArH). MS(EI): 380.

<EJEMPLO 12> (como referencia) Acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4-etilfenilo

8-Etil-4b,9b-dihidroxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]-furan-10(9bH)-ona (0,80 g, 2,70 mmol) se disolvió completamente en THF anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (0,57 ml, 5,66 mmol), piridina (0,22 ml, 2,83 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,08 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna

(acetato de etilo: hexano = 1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,56 g, 27 %).
pf: 153-154 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH_3) 2,16(s, 3H, OAc) 2,20(s, 3H, OAc) 2,61-2,69(c, J = 15,0, 7,5 Hz, 2H, CH_2) 6,89(d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,20(d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,53(s, 1H, ArH) 7,86-7,90(m, 2H, ArH) 7,98-8,02(m, 2H, ArH). MS(EI): 366.

<EJEMPLO 13> (como referencia) Acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4-sec-butilfenilo

8-sec-Butil-4b,9b-dihidroxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]-furan-10(9bH)-ona (0,58 g, 1,8 mmol) se disolvió completamente en THF anhidro (10 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (0,39 ml, 3,7 mmol), piridina (0,15 ml, 1,8 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,06 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,70 g, 48 %).
pf: 118-120 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,82 (t, J = 9,0 Hz, 3H, CH_3) 1,21(d, J = 6,9 Hz, 3H, CH_3) 1,52-1,61 (m, 2H, CH_2) 2,06(s, 3H, OAc) 2,21(s, 3H, OAc) 2,59-2,66(m, 1H, CH) 6,90(d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,20(dd, J = 2,1,8,4 Hz, 1H, ArH) 7,50(d, J = 1,8 Hz, 1H, ArH) 7,87-7,91 (m, 2H, ArH) 7,98-8,03 (m, 2H, ArH). MS(EI): 394.

<EJEMPLO 14> (como referencia) Acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4-*terc*-butilfenilo

8-*terc*-Butil-4b,9b-dihidroxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]-furan-10(9bH)-ona (0,50 g, 1,6 mmol) se disolvió completamente en THF anhidro (10 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (0,32 ml, 3,7 mmol), piridina (0,13 ml, 1,8 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,05 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,44 g, 36 %).
pf: 195-196 °C.
RMN ^{1}H(300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,29 (s, 9H, CH_3) 2,14 (s, 3H, OAc) 2,18 (s, 3H, OAc) 6,80(d, J = 8,7 Hz, 1H, ArH) 7,37-7,40(dd, J = 2,1,8,7 Hz, 1H, ArH) 7,52-7,61(m, 2H, ArH) 7,75-7,85(m, 2H, ArH) 8,16(d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH). MS(EI): 394.

<EJEMPLO 15> (como referencia) Acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-*terc*-butilfenilo

7-sec-Butil-4b,9b-dihidroxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]-furan-10(9bH)-ona (0,52 g, 1,67 mmol) se disolvió completamente en THF anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (0,34 g, 3,3 mmol), piridina (0,13 g, 1,6 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,05 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,53 g, 42 %).
pf: 119-120 °C.
RMN ^{1}H(300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (s, 9H, CH_3) 2,04 (s, 3H, OAc) 2,10(s, 3H, OAc) 6,95(d, J = 2,1 Hz, 1H, ArH) 7,29(dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H, ArH) 7,60(d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,84-7,90(m, 2H, ArH) 7,97-8,02 (m, 2H, ArH). MS(EI): 394.

<EJEMPLO 16> (como referencia) Acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-3,4,5-trimetilfenilo

4b,9b-Dihidroxi-8-propil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]-furan-10(9bH)-ona (0,69 g, 2,33 mmol) se disolvió en THF anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (0,48 ml, 4,66 mmol), piridina (0,18 g, 2,33 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,07 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,016 g, 2 %).
pf: 238-242 °C.
RMN ^{1}H(300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,05 (s, 6H, CH_3) 2,22 (s, 6H, OAc) 2,59(s, 3H, CH_3) 6,54(s, 1H, ArH) 7,56(t, J = 7,5 Hz, 1H, ArH) 7,78 (t, J = 7,5 Hz, 2H, ArH) 7,94 (d, J = 6,6 Hz, 1H, ArH). MS (EI): 380.

<EJEMPLO 17> (como referencia) Acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4-*terc*-pentilfenilo

4b,9b-Dihidroxi-8-*terc*-pentil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]-furan-10(9bH)-ona (0,80 g, 2,46 mmol) se disolvió en THF anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (0,50 g, 4,93 mmol), piridina (0,19 ml, 2,46 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,08 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:3) para proporcionar el compuesto del título (0,71 g, 38 %).
pf: 146-151 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,68 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH_3) 1,26 (s, 6H, CH_3) 1,56-1,66 (m, 2H, CH_2) 2,06 (s, 3H, OAc) 2,20(s, 3H, OAc) 6,90(d, J = 8,7 Hz, 1H, ArH) 7,31(dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1H, ArH) 7,64(d, J = 2,4 Hz, 1H, ArH) 7,86-7,91(m, 2H, ArH) 7,98-8,02(m, 2H, ArH). MS(EI) = 408.

<EJEMPLO 18> (como referencia) Éster 2-(2,3-diacetoxi-5-metilfenil)-1,3-dioxo-indan-2-ílico del ácido acético

4b,6,9b-Trihidroxi-8-metil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[1,2-a]-inden-10-ona (0,50 g, 1,70 mmol) se disolvió en THF anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (0,36 g, 3,5 mmol), piridina (0,14 ml, 1,7 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,05 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,47 g, 65 %).
pf: 192-194 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,08 (s, 3H, OAc) 2,17 (s, 3H, OAc) 2,19(s, 3H, OAc) 2,35(s, 3H, CH_3) 7,06(s, 1H, ArH) 7,35(s, 1H, ArH) 7,86-7,89(m, 2H, ArH) 7,98-8,01(m, 2H, ArH). MS(EI): 410.

<EJEMPLO 19> (como referencia) Éster 2-(2-acetoxi-4-isopropilfenil)-1,3-dioxo-indan-2-ílico del ácido acético

4b,9b-Dihidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]-inden-10-ona (0,80 g, 2,70 mmol) se disolvió en THF anhidro (100 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (11,46 g, 121,4 mmol), piridina (4,9 g, 60,7 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (1,8 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (19,0 g, 82 %).
pf: 136-137 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 2,09 (s, 3H, OAc) 2,20(s, 3H, OAc) 2,83-2,88(c, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 6,83(d, J = 1,6 Hz, 1H, ArH) 7,14(dd, J = 8,4 Hz, J=1,8 Hz, 1H, ArH) 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,77-7,88 (m, 2H, ArH) 7,97-8,01(m, 2H, ArH). MS(EI): 380.

<EJEMPLO 20> (como referencia) 2-(4-Acetil-2-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-indan-1,3-diona

A una solución de ninhidrina (1,00 g, 5,61 mmol) en ácido acético (20 ml) se añadió 1-(3-hidroxi-fenil)-etanona (0,76 g, 5,61 mmol), seguido de calentamiento durante 3 h a 110 °C. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, se extrajo con solución acuosa de NaOH 2 N, y la fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etileno: hexano = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (Blanco, 1,32 g, 79 %).
pf: 177-180 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,87 (s, 3H, CH_3) 7,07 (d, J = 7,0 Hz, 1H, ArH) 7,32(d, J = 7,9 Hz, 1H, ArH) 7,43(d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,91-7,94(c, J = 5,7, 3,0 Hz, 2H, ArH) 8,06-8,08(c, J = 5,7, 3,0 Hz, 2H, ArH). MS(EI): 296.

<EJEMPLO 21> (como referencia) Propionato de 2-(1,3-dioxo-2-(propioniloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo

2-hidroxi-2-(2-hidroxi-4-isopropil-fenil)-indan-1,3-diona (1,00 g, 3,37 mmol) se disolvió completamente en THF anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con cloruro de propionilo (0,62 g, 6,74 mmol) y trietilamina (0,41 g, 4,04 mmol), seguido de calentamiento 12 h a reflujo. Después la mezcla de reacción se concentró, se extrajo con diclorometano, y la fase orgánica se concentró y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (Blanco, 0,23 g, 17 %).
pf: 123-125 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,10-1,19 (m, 12H, CH_3) 2,31-2,39(c, J = 15,0, 7,5 Hz, 2H, CH_2) 2,46-2,54(c, J = 15,0, 7,5 Hz, 2H, CH_2) 2,80-2,89(m, 1H, CH) 6,82 (s, 1H, ArH) 7,14(d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,83-7,86 (m, 2H, ArH) 7,95-7,99(m, 2H, ArH). MS(EI) = 408.

<EJEMPLO 22> (como referencia) Butirato de 2-(2-(butiriloxi)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo

2-hidroxi-2-(2-hidroxi-4-isopropil-fenil)-indan-1,3-diona (1,00 g, 3,37 mmol) se disolvió completamente en cloruro de metileno anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con cloruro de butirilo (0,72 g, 6,74 mmol) y trietilamina (0,41 g, 4,04 mmol), seguido de calentamiento 24 h a reflujo. Después la mezcla de reacción se concentró, se extrajo con diclorometano, y la fase orgánica se concentró y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (Blanco, 0,20 g, 14 %).
pf: 98-102 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,94-1,02 (m, 6H, CH_3) 1,17 (s, 3H, CH_3) 1,20 (s, 3H, CH_3) 1,59-1,73 (m, 4H, CH_2) 2,29 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH_2) 2,45 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH_2) 2,81-2,90 (m, 1H, CH) 6,80 (s, 1H, ArH) 7,13 (dd, J = 8,4 Hz, 1.4H, 1H, ArH) 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,85-7,89 (m, 2H, ArH) 7,96-8,01 (m, 2H, ArH). MS(EI): 436.

<EJEMPLO 23> (como referencia) Benzoato de 2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo;

2-hidroxi-2-(2-hidroxi-4-isopropil-fenil)-indan-1,3-diona (1,00 g, 3,37 mmol) se disolvió completamente en cloruro de metileno anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con cloruro de benzoílo (0,94 g, 6,74 mmol), trietilamina (0,41 g, 4,04 mmol) y DMPA (0,01 g), seguido de calentamiento 24 h a reflujo. Después la mezcla de reacción se concentró, se extrajo con diclorometano, y la fase orgánica se concentró y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (0,81 g, 14 %).
pf: 117-119 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,19-1,28 (m, 6H, CH_3) 2,84-2,97 (m, 1H, CH) 6,91-8,09 (m, 12H, ArH). MS(EI): 400.

<EJEMPLO 24> (como referencia) 2-(2-Benciloxi-4-isopropil-fenil)-2-hidroxi-indan-1,3-diona

4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidroxi-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (0,50 g, 1,68 mmol) se disolvió completamente en DMF anhidra (10 ml). Esta solución se añadió con carbonato potásico (0,46 g, 3,26 mmol) y bromuro de bencilo (0,26 g, 1,51 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 13 h. La mezcla de reacción se lavó con NaOH 1 N, se extrajo con diclorometano, y la fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (0,40 g, 61 %).
pf: 197-199 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 2,83-2,93 (m, 1H, CH) 3,04 (s, 1H, OH) 4,67 (s, 2H, OCH_2) 6,69 (s, 1H, ArH) 6,91 (d, J = 7,5 Hz, 2H, ArH) 6,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,11-7,23 (m, 3H, ArH) 7,57-7,60 (m, 2H, ArH) 7,61-7,71 (m, 3H, ArH). MS(EI): 386.

<EJEMPLO 25> (como referencia) 2-(2-Benciloxi-4-isopropil-fenil)-2-metoxi-indan-1,3-diona

2-(2-benciloxi-4-isopropil-fenil)-2-hidroxi-indan-1,3-diona (0,10 g, 0,25 mmol) se disolvió completamente en DMF anhidra (2 ml). Esta solución se añadió con hidruro sódico (0,007 g, 0,31 mmol) y yoduro de metilo (0,04 g, 0,28 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 13 h. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, y la fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 12 %).
pf: 140-144 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 2,82-2,92 (m, 1H, CH) 3,44(s, 1H, OCH_3) 4,63 (s, 2H, OCH_2) 6,68 (s, 1H, ArH) 6,88 (d, J = 7,8 Hz, 2H, ArH) 6,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,09-7,21 (m, 3H, ArH) 7,54-7,58 (m, 2H, ArH) 7,63-7,70 (m, 3H, ArH). MS(EI): 400.

<EJEMPLO 26> (como referencia) 2-Hidroxi-2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-indan-1,3-diona

Ninhidrina (1,00 g, 5,61 mmol) se disolvió en ácido acético (15 ml), y esta solución se calentó durante 13 h. La mezcla de reacción se concentró, y se extrajo con diclorometano, y luego la fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,31 g, 20 %).
pf: 210-213 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,16 (s, 6H, CH_3) 3,27 (s, 1H, OH) 4,81 (s, 1H, OH) 7,02 (s, 2H, ArH) 7,90-7,92 (m, 2H, ArH) 8,04-8,07 (m, 2H, ArH). MS(EI): 282.

<EJEMPLO 27> (como referencia) Acetato de 2-(2-acetoxi-4-isopropilfenil)-5-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo

4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-2-metoxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (0,30 g, 0,91 mmol) se disolvió completamente en THF anhidro (10 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (0,18 g, 1,82 mmol), piridina (0,07 g, 0,91 mmol) y DMAP (0,03 g), y se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, y se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:3) para proporcionar el compuesto del título (0.19 g, 51%).
pf: 146-148 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,19 (dd, J = 2,1, 6,9 Hz, 6H, CH_3) 2,13 (s, 3H, OAc) 2,18 (s, 3H, OAc) 2,81-2,90 (m, 1H, CH) 3,93 (s, 3H, OCH_3) 6,84 (s, 1H, ArH) 7,13 (d, J = 1,2 Hz, 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,33-7,36 (m, 2H, ArH) 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,91 (d, J = 6,0 Hz, 1H, ArH). MS(EI): 410.

<EJEMPLO 28> (como referencia) 2-(2-Hidroxi-4-isopropilfenil)-2-metoxi-1H-inden-1,3(2H)-diona

2-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-4-isopropilfenil)-2-metoxi-1H-indeno-1,3(2H)-diona (0,2 g, 0,47 mmol) se disolvió completamente en THF anhidro (10 ml). Esta solución se añadió con fluoruro de amonio cuaternario (0,27 g, 1,04 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, y se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (38 mg, 27 %).
pf: 272-274 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,20 (d, J = 7,2 Hz, 6H, CH_3) 2,82-2,91 (m, 1H, CH) 3,36 (s, 3H, OCH_3) 3,47 (s, 1H, OH) 6,59 (s, 1H, ArH) 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,87-8,05 (m, 4H, ArH). MS(EI) = 310.

<EJEMPLO 29> (como referencia) pivalato de 2-(1,3-dioxo-2-(pivaloiloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo

A una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4b,9H-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (1,00 g, 3,3 mmol) en THF anhidro se añadieron de cloruro 2,2-dimetil-propionilo (0,81 g, 6,7 mmol), trimetilamina (0,40 g, 4,0 mmol) y DMAP (0,1 g), seguido de calentamiento durante 24 h a reflujo. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica extraída se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:6) para proporcionar el compuesto del título (0,38 g, 24 %).
pf: 121-124 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18 (d, J = 8,7 Hz, 6H, CH_3) 1,26 (s, 9H, CH_3) 1,35 (s, 9H, CH_3) 6,67 (s, 1H, ArH) 7,07

(d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,79-7,83 (m, 2H, ArH) 7,93-7,97 (m, 2H, ArH). MS(EI): 464.

<EJEMPLO 30> (como referencia) cinamato de 2-(2-Hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo

A una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4b,9H-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (1,00 g, 3,3 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añadieron cloruro de 3-fenil-aciloílo (1,12 g, 6,7 mmol), trimetilamina (0,40 g, 4,0 mmol) y DMAP (0,1 g), seguido de calentamiento durante 24 h a reflujo. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica extraída se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:8 a 1:4) para proporcionar el compuesto del título (0,05 g, 3,5 %).
pf: 95-97 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,20 (dd, J = 2,7 Hz, 6,8 Hz, 6H, CH_3) 2,86-2,91 (m, 1H, CH) 4,20 (m, 1H, OH) 6,24 (d, J = 16,0 Hz, 1H, CH) 6,49 (d, J = 16,0 Hz, 1H, CH) 6,93 (s, 1H, ArH) 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H, ArH) 7,35-7,59 (m, 6H, ArH) 7,67-7,76 (m, 3H, ArH) 7,67-7,98(m, 1H, ArH). MS(EI) = 426.

<EJEMPLO 31> (como referencia) Éster 2-(2-dimetilcarbamoiloxi-1,3-dioxo-indan-2-il)-5-isopropil-fenílico del ácido dimetil-carbámico

A una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4b,9H-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (1,00 g, 3,3 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añadieron cloruro de dimetilcarbamoílo (0,72 g, 6,7 mmol), trimetilamina (0,41 g, 4,0 mmol) y DMAP (0,1 g), seguido de calentamiento durante 24 h a reflujo. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica extraída se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,20 g, 13 %).
pf: 203-205 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 6H, CH_3) 2,73 (s, 3H, NCH_3) 2,83 (s, 3H, NCH_3) 2,93 (s, 3H, NCH_3) 3,08 (s, 3H, NCH_3) 6,78 (s, 1H, ArH) 7,12(d, J = 8,0 Hz, 1H, ArH) 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H, ArH) 7,79-7,82 (m, 2H, ArH) 7,95-7,98 (m, 2H, ArH). MS(EI): 438.

<EJEMPLO 32> (como referencia) acrilato de 2-(2-(acriloiloxi)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo

A una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4b,9H-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (1,00 g, 3,37 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añadieron cloruro de aciloílo (0,61 g, 6,74 mmol), trimetilamina (0,41 g, 4,0 mmol) y DMAP (0,1 g), seguido de calentamiento durante 24 h a reflujo. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica extraída se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:2 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,26 g, 19 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18 (d, J = 2,1 Hz, 7,2 Hz, 6H, CH_3) 2,81-2,87 (m, 1H, CH) 5,94-6,24 (m, 4H, CH_2) 6,44-6,47 (m, 2H, CH) 6,87 (s, 1H, ArH) 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,83-7,86 (m, 2H, ArH) 7,96-7,99 (m, 2H, ArH). MS(EI): 404

<EJEMPLO 33> (como referencia) éster 2-(2-dietilcarbamoiloxi-1,3-dioxo-indan-2-il)-5-isopropil-fenílico del ácido dietil-carbámico

A una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4b,9H-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (1,00 g, 3,3 mmol) en THF anhidro se añadieron trimetilamina (0,40 g, 4,0 mmol), cloruro de dietilcarbamoílo (0,91 g, 6,7 mmol) y DMAP (0,1 g), seguido de calentamiento durante 24 h a reflujo. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica extraída se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,54 g, 32 %).
pf: 103-105 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,02-1,28 (m, 18H, CH_3) 2,82-2,86 (m, 1H, CH) 3,10-3,26 (m, 6H, NCH_2) 3,40 (c, J = 14,2 Hz, 7,1 Hz, 2H, NCH_2) 6,73 (s, 1H, ArH) 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H, ArH) 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H, ArH) 7,76-7,79 (m, 2H, ArH) 7,93-7,96 (m, 2H, ArH). MS(EI): 494.

<EJEMPLO 34> (como referencia) dietilcarbamato de 2-(2-Hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo

A una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4b,9H-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (1,00 g, 3,3 mmol) en THF anhidro se añadieron trietilamina (0,40 g, 4,0 mmol), cloruro de dietilcarbamoílo (0,91 g, 6,7 mmol) y DMAP (0,1 g), seguido de calentamiento durante 24 h a reflujo. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica extraída se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,06 g, 5 %).
pf: 103-106 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,94-1,04 (m, 6H, CH_3) 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 2,81-2,89 (m, 3H, CH, NCH_2) 3,08 (c, J = 14,2 Hz, 7,1 Hz, 2H, NCH_2) 4,03 (s, 1H, OH) 6,74 (s, 1H, ArH) 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 7,84-7,89 (m, 2H, ArH) 7,99-8,03 (m, 2H, ArH). MS(EI): 395

<EJEMPLO 35> (como referencia) 2-Hidroxi-2-(4-hidroxi-2,5-dimetilfenil)-1H-inden-1,3(2H)-diona

A una solución de ninhidrina (1,00 g, 5,6 mmol) en ácido acético glacial (20 ml) se añadió 2,5-dimetil fenol (0,68 g, 5,6 mmol), seguido de calentamiento durante 24 h a reflujo. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:6 a 1:4) para proporcionar el compuesto del título (0,13 g, 8 %).
pf: 228-230 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$ + CD_3OD) δ 2,12 (s, 3H, CH_3) 2,24 (s, 3H, CH_3) 3,39 (s, 1H, OH) 5,59 (s, 1H, OH) 6,54 (s, 1H, ArH) 7,02 (s, 1H, ArH) 7,90-7,93 (m, 2H, ArH) 8,03-8,06 (m, 2H, ArH). MS(EI) = 282.

<EJEMPLO 36> éster 2-(2-acetoxi-4-isopropilfenil)-4-amino-1,3-dioxo-indan-2-ílico del ácido acético

Trietilamina (0,10 g, 0,6 mmol) se añadió a una solución de 1-amino-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (0,20 g, 0,6 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a temperatura ambiente. A esta mezcla de reacción, una dilución de cloruro de acetilo al 10 % (1 ml) en cloruro de metileno se añadió lentamente a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 40 %).
pf: 148-151 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 2,07 (s, 3H, OAc) 2,18 (s, 3H, OAc) 2,83-2,88 (m, 1H, CH) 5,67 (s, 2H, NH_2) 6,83 (d, J = 1,8 Hz, 1H, ArH) 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,14 (dd, J = 8,4 Hz, 2,1 Hz, 1H, ArH) 7,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H, ArH) 7,53 (t, J = 7,2 Hz, 1H, ArH) 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH). RMN 13C (300 MHz, DMSO) δ 19,86, 20,83, 23,98, 34,89, 82,49, 111,47, 122,19, 122,52, 123,17, 123,91, 125,54, 130,59, 138,55, 141,87, 148,87, 149,94, 153,17, 17,077, 171,10, 195,88, 196,68. MS(EI): 395.

<EJEMPLO 37> (como referencia) éster 2-(2-acetoxi-4-isopropilfenil)-4-nitro-1,3-dioxo-indan-2-ílico del ácido acético

Trietilamina (0,11 g, 1,16 mmol) se añadió a una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-1-nitro-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (0,20 g, 0,58 mmol) en cloroformo anhidro (10 ml) a temperatura ambiente. A esta mezcla de reacción, cloruro de acetilo (1 ml) se añadió lentamente a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 12 %).
pf: 94-98 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,20 (dd, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 2,19 (s, 3H, OAc) 2,27 (s, 3H, OAc) 2,83-2,92 (m, 1H, CH) 6,91 (s, 1H, ArH) 7,15 (dd, J = 8,2 Hz, 1,7 Hz, 1H, ArH) 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H, ArH) 7,99 (t, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 8,23 (dd, J = 3,0 Hz, 7,8 Hz, 2H, ArH). RMN ^{13}C (300 MHz, $CDCl_3$) δ 19,72, 20,92, 23,45, 33,71, 82,07, 119,57, 12,83, 125,03, 127,88, 129,86, 130,24, 131,48, 136,49, 141,09, 145,18, 148,77, 153,02, 168,90, 169,92, 187,91, 190,47. MS(EI): 425.

<EJEMPLO 38> (como referencia) 2-Hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-4-nitro-2H-inden-1,3-diona

Una solución de 4-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (4,00 g, 20,9 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) y ácido acético glacial (4 ml) se añadió con dióxido de selenio (5,10 g, 46,03 mmol) y se calentó a reflujo durante 3 h. Después de la filtración a temperatura elevada, el filtrado se concentró para proporcionar 2,2-dihidroxi-4-nitro-2H-inden-1,3-diona (4,67 g, 100 %). A una solución de 2,2-dihidroxi-4-nitro-2H-inden-1,3-diona (4,67 g, 20,9 mmol) en TFA (10 ml) se añadió isopropil anisol (3,14 g, 20,9 mmol), seguido de agitación a 60 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se extrajo con bicarbonato sódico ac. y acetato de etilo. La fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (1,19 mg, 16 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 2,82-2,92 (m, H, CH) 3,05 (s, 3H, OCH_3) 3,75 (s, 3H, OH) 6,60 (s, 1H, ArH) 6,96 (dd, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 8,01 (t, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 8,20-8,26 (m, 2H, ArH). MS(EI): 355,3.

<EJEMPLO 39> (como referencia) 2-Cloro-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-4-nitro-2H-inden-1,3-diona

2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-4-nitro-2H-inden-1,3-diona (1,00 g, 2,8 mmol) se disolvió en exceso de cloruro de tionilo (10 ml), agitado a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se extrajo con bicarbonato sódico ac. y acetato de etilo. La fase orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,05 g, 77 %).
pf: 81-84 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 2,87-2,96 (m, 1H, CH) 3,44 (s, 3H, OCH_3) 6,65 (s, 1H, ArH) 7,02 (dd, J = 1,2 Hz, 7,8 Hz, 1H, ArH) 8,05-8,12 (m, 1H, ArH) 8,22 (dd, J = 1,2 Hz, 7,8 Hz, 1H, ArH) 8,28-8,35 (m, 2H, ArH). MS(EI): 373.

<EJEMPLO 40> (como referencia) 2-Azido-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-4-nitro-2H-inden-1,3-diona

2-cloro-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-4-nitro-2H-inden-1,3-diona (1,23 g, 3,2 mmol) se disolvió completamente en acetona (30 ml). Esta solución se añadió con azida sódica (0,47 g, 7,2 mmol), yoduro sódico (0,59 g, 3,9 mmol), agua

(6 ml), seguido de calentamiento 12 h a reflujo. La mezcla de reacción se concentró, y se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (jarabe marrón, 600 mg, 48 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 2,28-2,94 (m, 1H, CH) 3,40 (s, 3H, OCH_3) 6,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 7,01 (dd, J = 1,5 Hz, 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,56-7,60 (m, 2H, ArH) 7,78-7,90 (m, 2H, ArH). MS (EI): 380.

<EJEMPLO 41> 4-Amino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona

2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-4-nitro-2H-inden-1,3-diona (52 mg, 1,4 mmol) se disolvió completamente en etanol anhidro (10 ml). Esta solución se añadió con hierro (0,59 g, 10,6 mmol), conc. HCl (0,01 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 3 h a reflujo. Después de la filtración a temperatura elevada para retirar hierro, el filtrado se concentró a vacío y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,32 g, 68 %).
pf: 219-220 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 2,82-2,91 (m, 1H, CH) 3,41-3,45 (s, 3H, OCH_3) 6,60 (d, J = 1,2 Hz, 1H, ArH) 6,89-6,98 (m, 2H, ArH) 7,21-7,27 (m, 1H, ArH) 7,56-7,66 (m, 2H, ArH). MS(EI): 325.

<EJEMPLO 42> (como referencia) N-(2-Hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-7-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida

N-(2,2-dihidroxi-7-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida (1,50 g, 6,4 mmol) se disolvió completamente en dioxano anhidro (15 ml). Esta solución se añadió con óxido de selenio (1,56 g, 14,0 mmol) y AcOH (1,5 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 12 h a reflujo. Después de la filtración a temperatura elevada, el filtrado se concentró para proporcionar 1,79 g (100 %). El producto resultante se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,52 g, 20 %). pf: 110-115 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 2,29 (s, 3H, CH_3), 2,84-2,93 (m, 1H, CH) 3,57 (s, 3H, OCH_3), 3,78 (s, 1H, OH), 6,63 (s, 1H, ArH) 7.00 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 8,28 (d, J = 8,7 Hz, 1H, ArH) 9.04 (d, J = 2,4, 9,0 Hz, 1H, ArH) 10,54 (s, 1H, NH). MS(EI): 412,39.

<EJEMPLO 43> (como referencia) N-(2-Hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-5-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida

N-(2,2-dihidroxi-5-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida (2,60 g, 11,1 mmol) se disolvió completamente en dioxano anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con óxido de selenio (2,70 g, 24,4 mmol) y AcOH (1,5 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 7 h a reflujo. Después de la filtración a temperatura elevada, el filtrado se concentró para proporcionar 1,79 g (100 %). Una solución de trifluoroacético del producto resultante se añadió con isopropil-3-metoxibenceno (1,66 g, 11,1 mmol), seguido de agitación durante 12 h. El resto se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo al 100 %) para proporcionar el compuesto del título (0,64 g, 14 %). pf: 199-201 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 2,28 (s, 3H, CH_3), 2,84-2,91 (m, 1H, CH) 3,42 (s, 3H, OCH_3), 3,77 (s, 1H, OH), 6,65 (s, 1H, ArH) 7.00 (dd, J = 1,4, 7,9 Hz, 1H, ArH) 7,63 (d, J = 7,9 Hz, 1H, ArH) 7,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 8,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 9,79 (s, 1H, NH). MS(EI): 412.

<EJEMPLO 44> N-(7-Amino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida

N-(2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-7-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida (0,10 g, 0,24 mmol) se disolvió completamente en etanol anhidro (3 ml). Esta solución se añadió con hierro (0,098 g), HCl conc. (0,05 ml) y agua (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 2 h a reflujo. Después de la filtración a temperatura elevada para retirar hierro, el filtrado se concentró a vacío y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (65 mg, 71 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,22 (s, 6H, CH_3) 2,20 (s, 3H, CH_3) 2,83-2,92 (m, 1H, CH) 3,50 (s, 3H, OCH_3) 3,78 (s, 1H, OH) 5,54 (s, 2H, NH_2) 6,66 (d, J = 2,7 Hz, 1H, ArH) 6,91-7,07 (m, 2H, ArH) 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 8.76 (d, J = 3,3, 9,0 Hz, 1H, ArH) 9,81 (s, 1H, NH). MS (EI): 382.

<EJEMPLO 45> (como referencia) N-(5-Amino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida

N-(2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-5-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida (0,10 g, 0,24 mmol) se disolvió completamente en etanol anhidro (3 ml). Esta solución se añadió con hierro (0,098 g), HCl conc. (0,05 ml) y agua (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 2 h a reflujo. Después de la filtración a temperatura elevada para retirar hierro, el filtrado se concentró a vacío y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo al 100 %) para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 98 %).
pf: 124-131 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 2,30 (s, 3H, CH_3) 2,83-2,92 (m, CH) 3,46 (s, 3H, OCH_3) 3,78 (s, 1H, OH) 5,36 (s, 2H, NH_2) 6,62 (s, 1H, ArH) 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,56 (d,

J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 9,56 (s, 1H, NH). MS(EI): 382.

<EJEMPLO 46> 4,7-Diamino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona

N-(7-amino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida (45 mg, 0,10 mmol) se disolvió completamente en HCl 6M (1,4 ml) y metanol (0,1 ml), seguido de calentamiento durante 90 min a 80 □. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, se extrajo con solución acuosa de NaOH 2 N, y la fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:1) para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 200 %).
pf: 243-247 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 2,84-2,88 (m, 1H, CH) 3,55 (s, 3H, OCH_3) 3,78 (s, 1H, OH) 5,20 (s, 2H, NH_2) 6,64 (s, 1H, ArH) 6,90 (s, 3H, ArH) 7,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH). MS(EI): 340.

<EJEMPLO 47> 4,5-Diamino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona

N-(5-amino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida (85 mg, 0,19 mmol) se disolvió completamente en HCl 6M (1,4 ml) y metanol (0,1 ml), seguido de calentamiento durante 40 min a 80 □. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, se extrajo con solución acuosa de NaOH 2 N, y la fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:1) para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 44 %).
pf: 272-274 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 2,83-2,92 (m, 1H, CH) 3,33 (s, 3H, OCH_3) 3,76 (s, 1H, OH) 4,13 (s, 2H, NH_2) 6,63 (s, 1H, ArH) 6,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 7,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH). MS(EI): 340.

<EJEMPLO 48> (como referencia) 2-(4-isopropil-2(metoxicarboniloxi)fenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il carbamato de metilo

9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (0,30 g, 1,01 mmol) se disolvió completamente en THF (10 ml). Esta solución se añadió con trietilamina (0,17 ml, 1,21 mmol) y metilcloroformiato (0,07 ml, 1,01 mmol), seguido de calentamiento durante 3 h a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se concentró a vacío, se extrajo con agua y cloruro de metileno, y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,30 g, 72 %). p.f.: 105-107 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 2,85 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 5,97 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82-7,87 (m, 2H), 7,97-8,03 (m, 2H).

<EJEMPLO 49> (como referencia) pentanoato de 2-(1,3-dioxo-2-pentanamido-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo

9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (0,30 g, 1,01 mmol) se disolvió en THF (10 ml). Esta solución se añadió con cloruro valerilo (0,12 ml, 1,01 mmol), seguido de calentamiento durante 1 h a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se concentró a vacío, se extrajo con agua y cloruro de metileno, y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (0,10 g, 20 %).
pf: 117-118 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,89 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 1,00 (t, J = 8,1 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,29-1,40 (m, 2H), 1,42-1,62 (m, 4H), 1,77 (c, J = 8,8 Hz, 2H), 2,24 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 9,4 Hz, 2H), 2,84 (c, J = 7,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,05 (dd, J = 1,4 Hz, 8,3 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,79-7,84 (m, 2H), 7,93-7,99 (m, 2H).

<EJEMPLO 50> (como referencia) isobutirato de 2-(2-isobutilamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo

9b-Amino-4b-hidro-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]-inden-10-ona (0,30 g, 1,01 mmol) se disolvió en THF (10 ml). Esta solución se añadió con trietilamina (0,17 ml, 1,21 mmol), cloruro de isobutirilo (0,10 ml, 1,01 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se extrajo con agua y cloruro de metileno. La fase orgánica extraída se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,10 g, 23 %).
pf: 195-197 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,15 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,38 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 2,45 (c, J = 7,3 Hz, 1H), 2,77-3,00 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,82 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 1,7 Hz, 8,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,77-7,84 (m, 2H), 7,93-7,99 (m, 2H).

<EJEMPLO 51> (como referencia) 2-Hidroxi-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

A una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (1,0 g, 3,3 mmol) en

dietilenglicol (10 ml) se añadieron con hidrazina hidrato (80 %, 0,36 g, 9,6 mmol), seguido de agitación a 150 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se añadió hidróxido potásico (360 mg, 6,4 mmol) y se agitó a 165-170 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo al 20 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (60 g, 6,5 %).
pf: 144-146 °C.
RMN^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,17 (d, J = 7 Hz, 6H, CH_3) 2,75-2,79 (septuplete, 1H, CH) 3,52-3,69 (m, 2H, CH_2) 6,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H, ArH) 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H, ArH) 6,79 (s, 1H, ArH) 7,41 (t, J = 6,8 Hz, 2H, ArH) 7,65 (t, J = 7,1 Hz, 1H, ArH) 7,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H, ArH). MS(EI): 282.

<EJEMPLO 52> (como referencia) 2-Azido-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona

A una solución de 2-cloro-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1H-inden-1,3(2H)-diona (0,10 g, 0,3 mmol) en acetona (5 ml) se añadieron con yoduro sódico (54 mg, 0,36 mmol) y azida sódica (50 mg, 0,76 mmol) y agua destilada (1 ml), seguido de agitación a 80 °C durante 6 h. A la mezcla de reacción se añadió agua, y se extrajo con éter dietílico, y se lavó con agua y salmuera en ese orden. La fase orgánica lavada se concentró para proporcionar el compuesto del título (100 g, 98 %).
pf: 175-177 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 2,89 (septuplete, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 3,43 (s, 3H, OCH_3) 6,62 (d, J = 1,2 Hz, 1H, ArH) 7,02 (dd, J = 7,8 Hz, J=1,2 Hz, 1H, ArH) 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,89-7,95 (m, 2H, ArH) 8,03-8,09 (m, 2H, ArH). MS(EI): 335.

<EJEMPLO 53> (como referencia) 2-Amino-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona

A una solución de 2-azido-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona (50 mg, 0,15 mmol) en metanol (10 ml) se añadieron con trifenilfosfina (47 mg, 0,18 mmol), seguido de agitación a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción concentrada se purificó usando cromatografía en columna de sílice (acetato de etilo al 25 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (25 g, 54 %).
pf: 164-166 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 2,88 (septuplete, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 3,30 (s, 3H, OCH_3) 6,57 (d, J = 1,2 Hz, 1H, ArH) 6,97 (dd, J = 7,8 Hz, J=1,5 Hz, 1H, ArH) 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 7,86-7,90 (m, 2H, ArH) 8,00-8,04 (m, 2H, ArH). MS(EI): 309.

<EJEMPLO 54> (como referencia) N-(2-(4-Isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il) acetamida

2-Amino-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona (0,10 g, 0,32 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (4 ml). Esta solución se añadió con cloruro de acetilo (0,05 ml, 0,70 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 min, y se añadió con trietilamina (0,12 ml, 0,86 mmol), y se agitó durante 6 h. Después de extraer la mezcla de reacción con cloruro de metileno (50 ml X 3), la fase orgánica se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo al 45 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (70 g, 62 %).
pf: 222-224 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 1,95 (s, 3H, OAc) 2,82 (septuplete, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 3,51 (s, 3H, OCH3) 6,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 6,85-6,90 (m, 2H, NH, ArH) 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,76-7,82 (m, 2H, ArH) 7,93-7,97 (m, 2H, ArH). MS(EI): 351.

<EJEMPLO 55> (como referencia) N-(2-(4-Isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)benzamida

Una solución de 2-amino-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona (200 mg, 0,60 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó durante una noche junto con cloruro de benzoílo (0,09 ml, 0,77 mmol) y trietilamina (0,27 ml, 1,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (250 mg, 97 %).
pf: 106-108 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 2,86 (septuplete, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 3,64 (s, 3H, OCH_3) 6,72 (s, 1H, ArH) 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,40-7,45 (m, 3H, ArH) 7,50-7,55 (m, 2H, ArH) 7,80-7,87 (m, 4H, ArH) 8,01-8,06 (m, 2H, ArH). MS(EI): 413.

<EJEMPLO 56> (como referencia) N-(2-(4-Isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il) ciclopropancarboxamida

Una solución de 2-amino-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona (200 mg, 0,60 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó durante una noche junto con cloruro de ciclopropil carbonilo (0,07 ml, 0,77 mmol) y trietilamina (0,27 ml, 1,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (235 mg, 96 %).
pf: 145-147 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 2,88 (septuplete, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 3,30 (s, 3H, OCH_3) 6,57 (d, J = 1,2 Hz, 1H, ArH) 6,97 (dd, J = 7,8 Hz, J=1,5 Hz, 1H, ArH) 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 7,86-7,90 (m, 2H,

ArH) 8,00-8,04 (m, 2H, ArH). MS(EI): 377.

<EJEMPLO 57> (como referencia) 2-(2-(Metiltio)fenil)-2H-inden-1,3-diona

Ninhidrina (0,10 g, 0,56 mmoles) y tioanisol (0,07 ml, 0,56 mmoles) se disolvieron en ácido trifluoroacético (3 ml) y se agitó durante 90 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 13 %).
pf: 191-193 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,11 (s, 3H, SMe) 3,70 (a, 1H, OH) 7,34-7,42 (m, 3H, ArH) 7,82 (m, 1H, ArH) 7,87-7,96 (m, 2H, ArH) 8,01-8,05 (m, 2H, ArH). MS(EI): 284.

<EJEMPLO 58> (como referencia) 2-(4-(Metiltio)fenil)-2H-inden-1,3-diona

El compuesto del título (115 mg, 77 %) se obtuvo de una manera similar a la que se describe en EJEMPLO 70.
pf: 153-155 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,14 (s, 3H, SMe) 3,74 (a, 1H, OH) 7,13-7,17 (m, 2H, ArH) 7,26-7,31 (m, 2H, ArH) 7,90-7,95 (m, 2H, ArH) 8,03-8,06 (m, 2H, ArH). MS(EI): 284.

<EJEMPLO 59> 2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbamato de metilo

Una solución de 2-amino-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona (0,50 g, 1,62 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añadió trifosgeno (0,21 g, 0,71 mmol) y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en metanol (6 ml) y se agitó durante 2 h y se concentró para proporcionar el compuesto del título (220 mg, 93 %).
pf: 153-155 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 2,83 (septuplete, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 3,50 (s, 3H, OCH_3) 3,65 (s, 3H, OCH_3) 5,94 (a, 1H, NH) 6,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 6,89 (dd, J = 8,1 Hz, J=1,5 Hz, 1H, ArH) 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,79-7,85 (m, 2H, ArH) 7,97-8,03 (m, 2H, ArH). MS(EI): 367.

<EJEMPLO 60> (como referencia) 1-Etil-3-(2,3-dihidro-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-1H-inden-2-il)urea

Una solución de 2-amino-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona (0,50 g, 1,62 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añadió trifosgeno (0,52 g, 1,77 mmol) y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en THF anhidro (10 ml) y se añadió etilamina (2,0M en metanol, 2 ml, 400 mmol) y se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción concentrada se añadió diclorometano para proporcionar el compuesto del título (450 mg, 74 %). pf: 267-269 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,17,1,23 (m, 9H, CH_3) 2,72 (a, 1H, NH) 2.89 (septuplete, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 3,30-3,44 (m, 4H, CH_3 y CH_2) 3,50-3,62 (m, 1H, CH2) 5,33 (s, 1H, NH) 6,70 (s, 1H, ArH) 6,96 (dd, J = 8,1 Hz, J=1,2 Hz, 1H, ArH) 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,59-7,64 (m, 1H, ArH) 7,75-7,83 (m, 2H, ArH) 7,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH). MS(EI): 380.

<EJEMPLO 61> (como referencia) 1-(2,3-Dihidro-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-1H-inden-2-il)urea

Una solución de 2-amino-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona (0,50 g, 1,62 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añadió trifosgeno (0,52 g, 1,77 mmol) y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en THF anhidro (10 ml) y se añadió amoniaco ((2,0M en IPA, 1,6 ml, 3,23 mmol) se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 29 %).
pf: 272-274 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, Acetona-D_6) δ 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 2,84-2,96 (m, 3H, CH, NH_2) 3,30 (s, 3H, OMe) 6,81 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 6,91-6,95 (m, 1,7H, ArH y NH) 7,18 (a, 0.63H, NH) 7,51(d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 7,59-7,64(m, 1H, ArH) 7,79-7,86(m, 3H, ArH). MS(EI): 352.

<EJEMPLO 62> (como referencia) 2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbamato de isopropilo

El compuesto del título (150 mg, 23 %) se obtuvo de una manera similar a la que se describe en EJEMPLO 75. pf: 159-161 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,10-1,17 (m, 12H, CH_3) 2,82 (septuplete, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 3,48 (s, 3H, OMe) 4,76 (m, 1H, CH) 5,83 (s, 1H, NH) 6,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 6,88-6,93 (m, 1H, ArH) 7,45-7,49 (m, 1H, ArH) 7,80-7,84 (m, 2H, ArH) 7,97-8,01(m, 2H, ArH). MS(EI): 395.

<EJEMPLO 63> (como referencia) 1-(2-(4-Isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-3-metoxi urea

Una solución de 2-amino-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona (0,50 g, 1,61 mmol) en THF anhidro (20 ml) se añadió trifosgeno (0,528 g, 1,77 mmol) y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en THF anhidro (20 ml) y se añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,28 g, 4,04 mmol) se agitó durante 2 h a temperatura

ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:1 = acetato de etilo: hexano) para proporcionar el compuesto del título (420 mg, 69 %).
pf: 153-155 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (dd, J = 1,5 Hz, J=6,9 Hz, 6H, CH_3) 2,91 (septuplete, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 2,97 (s, 1H, NH) 3,45 (s, 3H, OCH_3) 4,02 (s, 3H, OCH_3) 5,51 (a, 1H, NH) 6,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 7,00 (dd, J = 1,5 Hz, J=7,8 Hz, 1H, ArH) 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 7,60-7,65 (m, 1H, ArH) 7,76-7,81 (m, 1H, ArH) 7,89-7,95 (t, J = 8,4 Hz, 2H, ArH). MS(EI): 382.

<EJEMPLO 64> (como referencia) 2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbamato de etilo

Una solución de 2-amino-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona(0,80 g, 2,58 mmol) en THF anhidro(20 ml) se añadió trifosgeno(0,84 g, 2,84 mmol) y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en etanol(20 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título(0,95 g, 96 %).
pf: 149-150 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,17-1,24 (m, 9H, CH_3) 2,83 (septuplete, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 3,49 (s, 3H, OCH_3) 4,02 (c, 2H, CH_2) 5,89 (a, 1H, NH) 6,62 (s, 1H, ArH) 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,80-7,83 (m, 2H, ArH) 7,98-8,01(m, 2H, ArH). MS(EI): 381.

<EJEMPLO 65> (como referencia) N-(2-Bromo-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida

Una solución de N-(2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida(0,25 g, 0,68 mmol) en diclorometano(10 ml) y se añadió bromuro de tionilo (0,08 ml, 1,02 mmol) y DMF(2 gotas) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice(acetato de etilo al 20 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título(0,22 g, 75 %). pf: 143-145 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 2,63 (s, 3H, NAc) 2,91 (septuplete, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 3,41 (s, 3H, OCH3) 6,61 (d, J = 1,2 Hz, 1H, ArH) 6,98 (dd, J = 8,1 Hz, J=1,2 Hz, 1H, ArH) 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 7,86-7,91 (m, 1H, ArH) 9,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 10,31 (a, 1H, NH). MS(EI): 430,2.

<EJEMPLO 66> (como referencia) N-(2-Amino-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida

Una solución de N-(2-azido-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida(115 mg, 0,29 mmol) en metanol(5 ml) y se añadió trifenilfosfina^ mg, 0,35 mmol) y agua (1 ml) se agitó durante 2,5 h a 50 °C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice(acetato de etilo al 30 % en hexano, trietilamina al 1 %) para proporcionar el compuesto del título(75 mg, 70 %).
pf: 183-185 °C.
RMN^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 1,99 (a, 2H, NH_2) 2,24 (s, 3H, NAc) 2,88 (septuplete, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 3,35 (s, 3H, OCH_3) 6,59 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 6,98 (dd, J = 7. 8 Hz, J=1,5 Hz, 1H, ArH) 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 7,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H, ArH) 7,84 (t, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 8,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 10,2 (a, 1H, NH). MS(EI): 366.

<EJEMPLO 67> (como referencia) N,N'-(2-(4-Isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2,4-diil)diacetamida

Una solución de N-(2-amino-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida(0,20 g, 0,54 mmol) en diclorometano(10 ml) y se añadió trietilamina(0,23 ml, 1,6 mmol) y luego se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo 50 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título(210 mg, 95 %). pf: 241-243 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 2,05 (s, 3H, NAc) 2,23 (s, 3H, NAc) 2,85 (septuplete, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 3,55 (s, 3H, OCH3) 6,65-6,74 (m, 2H, ArH y NH) 6,91 (dd, J = 8,1 Hz, J=1,5 Hz, 1H, ArH) 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H, ArH) 7,78 (t, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 8,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 10,1 (a,1H, NH). MS(EI): 408.

<EJEMPLO 68> (como referencia) propionato de 2-(1,3-dioxo-2-propionamido-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo

Una solución de 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona(0,10 g, 0,34 mmol) en diclorometano(5 ml) se añadió trietilamina(0,14 ml, 1,02 mmol) y cloruro de propionilo (32,5 µl, 0,37 mmol) a 0 °C y después se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice(acetato de etilo al 40 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título(116 mg, 85 %).
pf: 173-175 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,07-1,19 (m, 9H, CH_3) 1,23-1,33 (m, 3H, CH_3) 2,27 (c, J = 7,5 Hz, 2H, CH_2) 2,68 (c, J = 7,5 Hz, 2H, CH_2) 2,84 (septuplete, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 6,69 (s, 1H, NH) 6,86 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 7,06 (dd, J =

1,5 Hz, J=8,1 Hz, 1H, ArH) 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,80-7,83 (m, 2H, ArH) 7,95-7,98 (m, 2H, ArH). MS(EI): 407.

<EJEMPLO 69> (como referencia) pentanoato de 2-(1,3-dioxo-2-pentanamido-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo

Una solución de 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona(0.15 g, 0.50 mmol) en diclorometano(5 ml) se añadió trietilamina(0.21 ml, 1.52 mmol) y cloruro de valeroílo (74 µl, 0.61 mmol) a 0 °C y después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice(acetato de etilo al 30 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título(150 mg, 68 %).
pf: 128-130 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH_3) 0,99 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH_3) 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 1,23-1,40 (m, 2H, CH_2) 1,42-1,62 (m, 4H, CH_2) 1,72-1,82 (m, 2H, CH_2) 2,43 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH_2) 2,65 (t, J = 7,8 Hz, 2H, CH_2) 2,84 (septuplete, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 6,67 (s, 1H, NH) 6,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 7,06 (dd, J = 1,5 Hz, J=8,4 Hz, 1H, ArH) 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,79-7,84 (m, 2H, ArH) 7,93-7,97 (m, 2H, ArH). MS(EI): 463.

<EJEMPLO 70> (como referencia) benzoato de 2-(2-benzamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo

Una solución de 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona(0,25 g, 0,85 mmol) en diclorometano(15 ml) se añadió diisopropiletilamina(0,73 ml, 4,22 mmol) y benzoílo cloruro(0,29 ml, 2,54 mmol) a 0 °C y después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice(acetato de etilo al 20 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título(280 mg, 66 %).
pf: 138-140 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 2,90 (septuplete, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 7,00 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 7,16 (dd, J = 1,5 Hz, J=8,1 Hz, 1H, ArH) 7,34-7,61 (m, 9H, ArH) 7,73-7,76 (m, 4H, ArH) 7,77-7,86 (m, 2H, ArH) 8,10-8,12 (m, 2H, ArH). MS(EI): 503.

<EJEMPLO 71> (como referencia) acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-metilpiridin-3-ilo

El compuesto del título se obtuvo de una de manera similar a la que se describe en EJEMPLO 2.
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8,33 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,59 (s,3 H), 2,35(s, 3H), 2,30 (s, 3H).

<EJEMPLO 72> (como referencia) 2-Hidroxi-2-(4-hidroxi-5-metilpiridin-3-il)-1H-inden-1,3(2H)-diona

El compuesto del título se obtuvo de una de manera similar a la que se describe en EJEMPLO 24.
^{1}H RMN (200 MHz, DMSO-d_6): δ 10,5 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,6 Hz,1H), 2,51 (s, 3H).

<EJEMPLO 73> (como referencia) 2-(5-Cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-2-hidroxi-1H-inden-1,3(2H)-diona

El compuesto del título se obtuvo de una de manera similar a la que se describe en EJEMPLO 24.
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8,32 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,89 (td, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,4 Hz, 1H).

<EJEMPLO 74> (como referencia) 2-2-Acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo

Una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-metil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (0,25 g, 0,85 mmol) en diclorometano anhidro(50 ml) se añadió ácido acético anhidro(0,7 ml, 7,4 mmol), piridina(0,3 ml, 3,7 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,1 g) y después se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, la fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:8) para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 84 %).
p.f: 145-147 °C.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2,07 (s, 3H, OAc), 2,19 (s, 3H, OAc), 2,31 (s, 3H, CH_3), 6,80 (s, 1H, ArH), 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH), 7,86-8,02 (m, 4H, ArH). MS(EI): 352.

<EJEMPLO 75> (como referencia) 2-Hidroxi-2-(6-hidroxiquinolin-7-il)-1H-inden-1,3(2H)-diona

El compuesto del título se obtuvo de una de manera similar a la que se describe en EJEMPLO 24.
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,05-7,88 (m, 3H), 7,75-7,55 (m, 3H), 7,36 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H).

<EJEMPLO 76> (como referencia) éster 2-(2-butirilamino-1,3-dioxo-indan-2-il)-5-isopropil-fenílico del ácido butírico

Una solución de 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona(0,20 g, 0,67 mmol)

en cloruro de metileno anhidro (10 ml) se añadió trietilamina(0,20 g, 2,01 mmol) y cloruro de butirilo (0,18 g, 1,69 mmol) a temperatura ambiente y después se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo, y se lavó con agua varias veces. La fase orgánica se secó, se filtró, y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título (230 mg, 79 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH_3) 1,08 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH_3) 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 1,57-1,67 (m, 2H, CH_2) 1,78-1,86 (m, 2H, CH_2) 2,23 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH_2) 2,64 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH_2) 2,82-2,86 (m, 1H, CH) 6,61 (s, 1H, NH) 6,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 7.06 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,80-7,85 (m, 2H, ArH) 7,94-7,98(m, 2H, ArH).

<EJEMPLO 77> (como referencia) éster 7-isopropil-9b-octanoilamino-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-ílico del ácido octanoico

Una solución de 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona(0,20 g, 0,67 mmol) en cloruro de metileno anhidro (10 ml) se añadió trietilamina(0,20 g, 2,01 mmol) y cloruro de octanoílo (0,27 g, 1,67 mmol) y luego se agitó durante 28 h. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:6 a 1:4) para proporcionar el compuesto del título como un jarabe (55 mg, 15 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH_3) 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 1,26-1,45 (m, 12H, CH_2) 1,54-1,65 (m, 4H, CH_2) 1,73-1,83 (m, 2H, CH_2) 2,24 (t, J = 7,8 Hz, 2H, CH_2) 2,34 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH_2) 2,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH_2) 2,80-2,89 (m, 1H, CH) 6,61 (s, 1H, NH) 6,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 7.06 (dd, J = 1,8, 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,79-7,84 (m, 2H, ArH) 7,94-7,99 (m, 2H, ArH).

<EJEMPLO 78> (como referencia) éster 2-(2-hexanoilamino-1,3-dioxo-indan-2-il)-5-isopropil-fenílico del ácido hexanoico

Una solución de 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona(0,20 g, 0,67 mmol) en cloruro de metileno anhidro (10 ml) se añadió trietilamina(0,20 g, 2,01 mmol) y cloruro de hexanoílo (0,22 g, 1,69 mmol) y luego se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:6 a 1:4) para proporcionar el compuesto del título como un jarabe (0,14 g, 46 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,88 (t, J = 6,9 Hz, 3H, CH_3) 0,95 (t, J = 6,9 Hz, 3H, CH_3) 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 1,25-1,37 (m, 6H, CH_2) 1,40-1,47 (m, 2H, CH_2) 1,55-1,65 (m, 2H, CH_2) 1,74-1,84 (m, 2H, CH_2) 2,24 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH_2) 2,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH_2) 280-2,89 (m, 1H, CH) 6,60 (s, 1H, NH) 6,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H, ArH) 7.05 (dd, J = 1,8, 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,80-7,84 (m, 2H, ArH) 7,93-7,98 (m, 2H, ArH).

<EJEMPLO 79> (como referencia) éster 2-(2-heptanoilamino-1,3-dioxo-indan-2-il)-5-isopropil-fenílico del ácido heptanoico

Una solución de 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona(0,20 g, 0,67 mmol) en cloruro de metileno anhidro (10 ml) se añadió trietilamina(0,20 g, 2,01 mmol) y cloruro de heptanoílo (0,25 g, 1,69 mmol) y luego se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:6 a 1:4) para proporcionar el compuesto del título como un jarabe (0,21 g, 60 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,85-0,94 (m, 6H, CH_3) 1,18 (d, J = 7,2 Hz, 6H, CH_3) 1,25-1,37 (m, 10H, CH_2) 1,54-1,63 (m, 4H, CH_2) 1,73-1,80 (m, 2H, CH_2) 2,24 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH_2) 2,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH_2) 2,82-2,86 (m, 1H, CH) 6,60 (s, 1H, NH) 6,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 7.05 (dd, J = 1,5, 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,80-7,83 (m, 2H, ArH) 7,95-7,98 (m, 2H, ArH).

<EJEMPLO 80> (como referencia) éster 2-(1,3-dioxo-2-pentanoilamino-indan-2-il)-5-isopropil-fenílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico

Una solución de ácido pentanoico [2-(2-hidroxi-4-isopropil-fenil)-1,3-dioxo-indan-2-il]-amida (0,10 g, 0,26 mmol) en cloruro de metileno anhidro (10 ml) se añadió trietilamina (0,03 g, 0,31 mmol) y cloruro de pivaloílo (0,047 g, 0,39 mmol) y luego se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (0,11 g, 91 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH_3) 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 1,44-1,25 (m, 2H, CH_2) 1,50 (s, 9H, CH_3) 1,53-1,61 (m, 2H, CH_2) 2,23 (t, J = 7,2 Hz, 2H, ArH) 2,78-2,88 (m, 1H, CH) 6,77-6,79 (m, 2H, NH, ArH) 6,97 (d, J = 1,2, 8,1 Hz, 1H, ArH) 7.08 (d, J = 1,2, 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,79-7,82 (m, 2H, ArH) 7,95-7,98 (m, 2H, ArH).

<EJEMPLO 81> pentanoato de 2-(4-amino-1,3-dioxo-2-pentanamido-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo

Hierro en polvo (0,03 g, 0,6 mmol), HCl conc. (0,05 ml), y agua (0,5 ml) se añadieron en ese orden a una solución de pentanoato de 5-isopropil-2-(4-nitro-1,3-dioxo-2-pentanamido-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)fenilo (43 mg, 0,08 mmol) en etanol (5 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 1 h a reflujo. La mezcla de reacción se filtro en caliente, el filtrado se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4 a 1:2) para

proporcionar el compuesto del título (22 mg, 55 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,90 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH_3) 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH_3) 1,16-1,61 (m, 12H, CH_2, CH_3) 1,73 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH_2) 2,25 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH_2) 2,63 (t, J = 8,1 Hz, 2H, CH_2) 2,80-2,89 (m, 1H, CH) 5,69 (s, 2H, NH_2) 6,62 (s, 1H, NH) 6,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 6,85 (s, 1H, ArH) 7,05 (d, J = 6,9 Hz, 1H, ArH) 7,13 (d, J = 6,9 Hz, 1H, ArH) 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,40 (t, J = 7,8 Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 82> hexanoato de 2-(4-Amino-2-hexanamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo

Hierro en polvo (0,03 g, 0,5 mmol), HCl conc. (0,05 ml), y agua (0,5 ml) se añadieron en ese orden a una solución de hexanoato de 2-(2-hexanamido-4-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo (40 mg, 0.07 mmol) en etanol (5 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 1 h a reflujo. La mezcla de reacción se filtro en caliente, el filtrado se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 57 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,79-0,96 (m, 6H, CH_3) 1,18 (dd, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 1,22-1,32 (m, 6H, CH_3) 1,36-1,41 (m, 2H, CH_2) 1,47-1,63 (m, 3H, CH_2) 1,73-1,82 (m, 1H, CH_2) 2,24 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH_2) 2,65 (t, J = 7,8 Hz, 2H, CH_2) 2,80-2,89 (m, 1H, CH) 5,66 (s, 2H, NH2) 6,59 (s, 1H, NH) 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 6,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H, ArH) 7.05 (dd, J = 1,8, 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H, ArH) 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 83> heptanoato de 2-(4-Amino-2-heptanamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo

Hierro en polvo (0,03 g, 0,5 mmol), HCl conc. (0,05 ml), y agua (0,5 ml) se añadieron en ese orden a una solución de heptanoato de 2-(2-heptanamido-4nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo (60 mg, 0,10 mmol) en etanol (5 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 1 h a reflujo. La mezcla de reacción se filtro en caliente, el filtrado se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:6 a 1:4) para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 36 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,79-0,97 (m, 6H, CH_3) 1,18 (dd, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 1,25-1,49 (m, 12H, CH_2) 1,58 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH_2) 1,82 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH_2) 2,22 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH_2) 2,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH_2) 2,80-2,89 (m, 1H, CH) 5,66 (s, 2H, NH_2) 6,59 (s, 1H, NH) 6,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 6,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 7.05 (dd, J = 1,8, 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H, ArH) 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,42 (t, J = 8,1 Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 84> propionato de 2-(4-Amino-1,3-dioxo-2-propionamido-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo

Hierro en polvo (0,03 g, 0,5 mmol), HCl conc. (0,05 ml), y agua (0,5 ml) se añadieron en ese orden a una solución de propionato de 5-isopropil-2-(4-nitro-1,3-dioxo-2-propionamido-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)fenilo (40 mg, 0,08 mmol) en etanol (5 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 1 h a reflujo. La mezcla de reacción se filtro en caliente, el filtrado se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 75 %).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18 (dd, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 1,27 (dd, J = 3,3, 7,5 Hz, 6H, CH_3) 2,29 (c, J = 7,5 Hz, 2H, CH_2) 2,70 (c, J = 7,5 Hz, 2H, CH_2) 2,80-2,89 (m, 1H, CH) 5,67 (s, 2H, NH_2) 6,60 (s, 1H, NH) 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 6,87 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 7.06 (dd, J = 1,5, 6,9 Hz, 1H, ArH) 7,16 (d, J = 7,2 Hz, 1H, ArH) 7,32 (t, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,43 (t, J = 7,5 Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 85> butirato de 2-(4-amino-2-butiramido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo

Hierro en polvo (0,07 g, 1,3 mmol), HCl conc. (0,05 ml), y agua (1 ml) se añadieron en ese orden a una solución de butirato de 2-(2-butiramido-4-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo (90 mg, 0,18 mmol) en etanol (5 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 1 h a reflujo. Después de la filtración a temperatura elevada, el filtrado se concentró a vacío y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 83 %).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH_3) 1,07 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH_3) 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 1,64 (c, J = 7,5, 14,7 Hz, 2H, CH_2) 1,80 (c, J = 7,5, 14,7 Hz, 2H, CH_2) 2,23 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH_2) 2,64 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH_2) 2,80-2,89 (m, 1H, CH) 5,70(s, 2H, NH_2) 6,62 (s, 1H, NH) 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 6,86 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 7.05 (dd, J = 1,5, 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,12 (d, J = 7,2 Hz, 1H, ArH) 7,28 (t, J = 7,5 Hz, 1H, ArH) 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 86> (como referencia) N-(2-(2-Hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,5-dimetilfenil)acetamida

N-(3,4-dimetilfenil)acetamida (915 mg, 5,62 mmol) y ninhidrina (1,00 g, 5,62 mmol) se disolvieron en ácido sulfúrico conc. (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se detuvo vertiendo lentamente la solución a 150 g de hielo y agitando. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua, se lavó con salmuera. La fase orgánica lavada se secó sobre sulfato sódico, se concentró a vacío, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 30 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (sólido amarillo, 800 mg, 44 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,02 (s, 3H, NAc) 2,20 (s, 3H, CH_3) 2,22 (s, 3H, CH_3) 6,11 (s, 1H, ArH) 7,03 (s, 1H, ArH)

7,99-8,02 (m, 2H, ArH) 8,13-8,16 (m, 2H, ArH).

<EJEMPLO 87> (como referencia) N-(2-(2-Hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,5-dimetilfenil)propionamida

N-(3,4-dimetilfenil)propionamida (500 mg, 2,82 mmol) y ninhidrina (500 mg, 2,82 mmol) se disolvieron en ácido sulfúrico conc. (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se detuvo vertiendo lentamente la solución a 150 g de hielo y agitando. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua, se lavó con salmuera. La fase orgánica lavada se secó sobre sulfato sódico, se concentró a vacío, y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (sólido amarillo, 430 mg, 45 %). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO) δ 1,26 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH_3) 2,14 (s, 6H, CH_3) 3,06-3,58 (m, 2H, CH_2) 6,84 (s, 1H, ArH/OH) 7,16 (s, 1H, ArH/OH) 7,48 (s, 1H, ArH/OH) 7,56-7,61 (m, 1H, ArH) 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 7,80-7,86 (m, 2H, ArH) 7,95-8,01 (m, 1H, ArH).

<EJEMPLO 88> (como referencia) N-(5-Etil-2-(2-hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il) fenil)acetamida

N-(3-etilfenil)acetamida (500 mg, 3,06 mmol) y ninhidrina (546 mg, 3,06 mmol) se disolvieron en ácido sulfúrico conc. (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se detuvo vertiendo lentamente la solución a 150 g de hielo y agitando. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua, se lavó con salmuera. La fase orgánica lavada se secó sobre sulfato sódico, se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 9 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH_3) 2,45 (s, 3H, NAc) 2,57 (c, J = 7,5 Hz, 2H, CH_2) 6,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H, ArH) 6,81 (dd, J = 7,5 Hz, J=1,5 Hz, 1H, ArH) 7,09 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 7,98-8,03 (m, 2H, ArH) 8,11-8,15 (m, 2H, ArH).

<EJEMPLO 89> (como referencia) N-(2-(2-Hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,5-dimetilfenil)butiramida

N-(3,4-dimetilfenil)butiramida (1,00 mg, 5,61 mmol) y ninhidrina (1,07 mg, 5,61 mmol) se disolvieron en ácido sulfúrico conc. (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se detuvo vertiendo lentamente la solución a 150 g de hielo y agitando. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua, se lavó con salmuera. La fase orgánica lavada se secó sobre sulfato sódico, se concentró a vacío, y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (sólido amarillo, 1,10 g, 56 %). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,028 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH_3) 1,69-1,79 (m, 2H, CH_2) 2,01 (s, 3H, CH_3) 2,17 (s, 3H, CH_3) 2,43 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH_2) 6,11 (s, 1H, ArH) 7,05 (s, 1H, ArH) 7,99-8,03 (m, 2H, ArH) 8,11-8,16 (m, 2H, ArH).

<EJEMPLO 90> (como referencia) N-(2-(2-Hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,5-dimetilfenil)isobutiramida

N-(3,4-dimetilfenil)isobutiramida (1,00 mg, 5,61 mmol) y ninhidrina (1,07 mg, 5,61 mmol) se disolvieron en ácido sulfúrico conc. (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se detuvo vertiendo lentamente la solución a 200 g de hielo y agitando. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua, se lavó con salmuera. La fase orgánica lavada se secó sobre sulfato sódico, se concentró a vacío, y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (sólido amarillo, 1,85 g, 94 %). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,26 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 2,01(s, 3H, CH_3) 2,18(s, 3H, CH_3) 2,68 (sept, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 6,11(s, 1H, ArH) 7,08(s, 1H, ArH) 7,99-8,03(m, 2H, ArH) 8,11-8,16(m, 2H, ArH).

<EJEMPLO 91> octanoato de 2-(4-amino-2-octanamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo

Hierro en polvo (58 mg, 1,03 mmol) y HCl conc. (3 gotas) se añadieron en ese orden a una solución de octanoato de 5-isopropil-2-(4-nitro-2-octanamino-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)fenilo (80 mg, 0,14 mmol) en etanol:agua (9:1, 7 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 3 h a reflujo. Después de la filtración a temperatura elevada, el filtrado se concentró a vacío y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20 % en hexano, trietilamina al 1 %) para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 59 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,84-0,88 (m, 6H, CH_3) 1,16-1,28 (m, 16H + 6H, CH_2 + CH_3) 1,51-1,64 (m, 4H, CH_2) 2,10-2,46(m, 4H, CH_2) 2,85(sept, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 4,40(a, 2H, NH_2) 5,98(s, 1H, ArH/NH) 6,72(s, 1H, ArH/NH) 6,89-6,96(m, 2H, ArH) 7,22-7,34(m, 2H, ArH) 7,40-7,43(m, 1H, ArH).

<EJEMPLO 92> (como referencia) carbonato de 2-(2-acetamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo metilo

Trietilamina (0,24 ml, 1,77 mmol) y metilcloroformiato (0,11 ml, 1,48 mmol) se añadieron a N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)acetamida (0,50 g, 1,48 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se concentró a vacío para retirar el disolvente. La mezcla de reacción se extrajo con agua y cloruro de metileno, y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,10 g, 14 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,89 (s, 3H), 2,84 (c, J = 7,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 6,90 (s, 1H),

7,01 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,77-7,83 (m, 2H), 7,92-7,96 (m, 2H).

<EJEMPLO 93> (como referencia) pentanoato de 2-(2-acetamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo

Trietilamina (0,24 ml, 1,77 mmol) y cloruro de Valeroílo (0,18 ml, 1,48 mmol) se añadieron a N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)acetamida (0,50 g, 1,48 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se concentró a vacío para retirar el disolvente. La mezcla de reacción se extrajo con agua y cloruro de metileno, y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,20 g, 32 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,99 (t, J = 8,9 Hz, 3H), 1,17 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H), 1,44-1,52 (m, 2H), 1,75 (c, J = 8,3 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 2,83 (c, J = 7,7 Hz, 1H), 6,81-6,87 (m, 2H), 7,06 (dd, J = 1,3 Hz, 8,3 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,79-7,85 (m, 2H), 7,92-7,98 (m, 2H).

<EJEMPLO 94> (como referencia) N-(2-(4-Acetamido-2-hidroxi-7-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,5-dimetilfenil)isobutiramida

N-(2,2-dihidroxi-7-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida (0,20 g, 0,71 mmol) y N-(3,4-dimetilfenil)isobutiramida (136 mg, 0,71 mmol) se disolvieron en ácido sulfúrico conc. (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y hielo-agua, se lavó con salmuera. La fase orgánica lavada se secó sobre sulfato sódico, se concentró a vacío, y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 10 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 2,08(s, 3H, NAc) 2,19(s, 6H, CH_3) 2,69(sept, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 6,30(s, 1H, ArH), 7,02(d, J = 9 Hz, 1H, ArH) 7,08(s, 1H, ArH) 8,22(d, J = 9 Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 95> (como referencia) N-(2-(2-Hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenil)isobutiramida

Ninhidrina (0,5 g, 2,80 mmol) y N-(4-isopropilfenil)acetamida (575 mg, 2,80 mmol) se disolvieron en ácido sulfúrico conc. (5-6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y hielo-agua, se lavó con salmuera. La fase orgánica lavada se secó sobre sulfato sódico, se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (320 mg, 31 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 1,29(d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 2,71(sept, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 2,81(sept, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 6,31(d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 6,83(dd, J = 1,5 Hz, J=7,8 Hz, 1H, ArH) 7,17(d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 7,98-8,02(m, 2H, ArH) 8,11-8,15(m, 2H, ArH).

<EJEMPLO 96> carbonato de 2-(2-acetamido-4-amino-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo butilo

Butilcarbonato de 9b-acetamido-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo (0,11 g, 0,22 mmol) se disolvió completamente en etanol anhidro (5 ml). Esta solución se añadió con hierro (0,09 g, 1,66 mmol), conc. HCl (0,05 ml) y agua(0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 1,5 h a reflujo. Después de la filtración a temperatura elevada para retirar hierro, el filtrado se concentró a vacío y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 50 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,91(t, J = 7,2 Hz, 3H, CH_3) 1,22(dd, J = 7,2 Hz, 16,8 Hz, 6H, CH_3) 1,33-1,44(m, 2H, CH_2) 1,59-1,73 (m, 2H, CH_2) 1,95(s, 3H, CH_3) 2,04-2,90 (m, 1H, CH) 4,07-4,46 (m, 2H, OCH_2) 5,59(s, 1H, NH) 6,10(s, 1H, ArH) 6,60(d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 6,75(s, 1H, ArH) 6,91(dd, J = 1,5, 7,8 Hz, 1H, ArH) 7,12(d, J = 7,2 Hz, 1H, ArH) 7,39-7,48(m, 1H, ArH).

<EJEMPLO 97> (como referencia) metilcarbamato de 2-(2-Acetamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo

9b-cloro-4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (0,50 g, 1,48 mmol) se disolvió en THF anhidro (15 ml). Esta solución se añadió con isocianato de metilo (0,12 g, 2,22 mmol), trimetilamina(0,18 g, 1,77 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 5 h a reflujo. Después de concentrar a vacío para retirar THF, el resto se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con agua varias veces. Después de secar y filtrar, la fase orgánica se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,25 g, 44 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 2,01(s, 3H, CH_3) 2,79-2,91 (m, 4H, CH, CH_3) 5,22(s, 1H, NH) 6,86(s, 1H, NH) 6,95(s, 1H, ArH) 7,04(d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 7,32(d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,80-7,83(m, 2H, ArH) 7,94-7,97(m, 2H, ArH).

<EJEMPLO 98> (como referencia) éster 2-(2-acetilamino-1,3-dioxo-indan-2-il)-5-isopropil-fenílico del ácido dimetil-carbámico

N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-9b-il)-acetamida (0,50 g, 1,48 mmol) se disolvió en THF anhidro (15 ml). Esta solución se añadió con cloruro de dimetil-carbamilo (0,23 g, 2,22 mmol),

Trimetilamina (0,17 g, 1,77 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 24 h a reflujo. Después de concentrará vacío para retirar THF, el resto se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de Bicarbonato sódico varias veces. Después de secar y filtrar, la fase orgánica se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,26 g, 43 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 1,98(s, 3H, CH_3) 2,80-2,88 (sept, 1H, CH) 3,04(s, 3H, CH_3) 3,23(s, 3H, CH_3) 6,88(s, 1H, ArH) 7,01(d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,16(s, 1H, ArH) 7,23(d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,79-7,82(m, 2H, ArH) 7,94-7,97(m, 2H, ArH).

<EJEMPLO 99> (como referencia) éster fenílico del éster 2-(2-acetilamino-1,3-dioxo-indan-2-il)-5-isopropil-fenílico del ácido carbónico

N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-9b-il)-acetamida (0,50 g, 1,48 mmol) se disolvió en THF anhidro (15 ml). Esta solución se añadió con cloroformiato de fenilo (0,35 g, 2,22 mmol), Trimetilamina (0,18 g, 1,77 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 24 h a reflujo. Después de concentrará vacío para retirar THF, el resto se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de Bicarbonato sódico varias veces. Después de secar y filtrar, la fase orgánica se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,18 g, 26 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 2,04(s, 3H, CH_3) 2,82-2,91(sept, 1H, CH) 6,67(s, 1H, NH) 7,03(s, 1H, ArH) 7,15(d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,30-7,34(m, 1H, ArH) 7,45-7,47(m, 5H, ArH) 7,81-7,84(m, 2H, ArH) 8,00-8,02(m, 2H, ArH).

<EJEMPLO 100> dimetilcarbamato de 2-(2-Acetamido-4-amino-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo

Dimetilcarbamato de 2-(2-acetamido-4-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo (0,20 g, 0,4 mmol) se disolvió en etanol anhidro (10 ml) y agua (1 ml). Esta solución se añadió con hierro (0,18 g, 3,2 mmol) y conc. HCl (0,03 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 2 h a reflujo. Después de filtrar y lavar con MeOH, el resto se concentró a vacío y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 50 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 1,98(s, 3H, CH_3) 2,97(s, 3H, CH_3) 2,79-2,89 (m, 1H, CH) 3,05(s, 3H, CH_3) 3,23(s, 3H, CH_3) 5,67(s, 2H, NH_2) 6,81(d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 6,85(s, 1H, NH) 7,01(d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,08(s, 1H, ArH) 7,13-7,21(m, 2H, ArH) 7,44(t, J = 8,1 Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 101> (como referencia) carbonato de 2-(2-acetamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenil etilo

9b-cloro-4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (0,70 g, 2,07 mmol) se disolvió en THF anhidro (15 ml). Esta solución se añadió con cloroformiato de etilo (0,32 g, 3,11 mmol) y Trimetilamina (0,25 g, 2,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. Después de concentrar a vacío para retirar THF, el resto se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con agua varias veces. Después de secar y filtrar, la fase orgánica se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 3,6 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,16-1,28 (m, 9H, CH_3) 2,33(s, 3H, CH_3) 2,79-2,88 (m, 1H, CH) 4,02-4,15 (m, 2H, OCH_2) 5,90(s, 1H, NH) 6,68(s, 1H, ArH) 7,07(dd, J = 1,5, 8,3 Hz, 1H, ArH) 7,42(d, J = 8,3 Hz, 1H, ArH) 7,81-7,90(m, 2H, ArH) 7,96-8,02(m, 2H, ArH).

<EJEMPLO 102> (como referencia) acetil(2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)carbamato de etilo

9b-cloro-4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (0,70 g, 2,07 mmol) se disolvió en THF anhidro (15 ml). Esta solución se añadió con cloroformiato de etilo (0,32 g, 3,11 mmol) y Trimetilamina (0,25 g, 2,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. Después de concentrar a vacío para retirar THF, el resto se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con agua varias veces. Después de secar y filtrar, la fase orgánica se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (0,64 g, 71 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 1.46(t, J = 7,1 Hz, 3H, CH_3) 2,03(s, 3H, CH_3) 2,83-2,88(m, 1H, CH) 4,31-4,38(c, J = 7,1 Hz, 2H, OCH_2) 6,67(s, 1H, NH) 6,92(s, 1H, ArH) 7,12(dd, J = 1,2, 8,2 Hz, 1H, ArH) 7,43(d, J = 8,2 Hz, 1H, ArH) 7,81-7,84(m, 2H, ArH) 7,96-7,99(m, 2H, ArH).

<EJEMPLO 103> etilcarbamato de 2-(2-acetamido-4-amino-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo

Etilcarbamato de 2-(2-acetamido-4-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo (0,27 g, 0,59 mmol) se disolvió en Etanol (10 ml) y agua (1 ml). Esta solución se añadió con hierro (0,24 g, 4,3 mmol) y conc. HCl (0,03 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 2 h a reflujo. Después de filtrar y lavar con MeOH, el resto se concentró a vacío y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:1) para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 36 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,11-1,92(d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 1,95(s, 3H, CH_3) 2,79-2,88 (m, 1H, CH) 3,10-3,26(m,

2H, CH_3) 5,24(s, 1H, NCH) 5,56(s, 2H, NH_2) 6,21(s, 1H, NH) 6,60(d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 6,71(s, 1H, ArH) 6,88(d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 7,06(d, J = 7,5 Hz, 1H, ArH) 7,42(t, J = 7,8 Hz, 2H, ArH).

<EJEMPLO 104> (como referencia) 2-(3-Metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona

Sodio (1,1 g) se disolvió en Etanol anhidro (90 ml). Esta solución se añadió con ftalida (4,43 g, 33,04 mmol) y m-Metoxi benzaldehído (3,00 g, 22,03 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 3 h a reflujo. La mezcla de reacción se concentró a vacío. se obtuvo un sólido blanco por adición de HCl conc. y luego el sólido blanco se recristalizó en acetato de etilo: hexano(= 1:2) para proporcionar el compuesto del título (2,45 g, 44 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,78(s, 3H, OCH_3) 6,73-6,76(m, 2H, ArH) 6,85(d, J = 7,2 Hz, 1H, ArH) 7,26(t, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 7,89-7,93(m, 2H, ArH) 8,06-8,09(m, 2H, ArH).

<EJEMPLO 105> (como referencia) (6-(2-((etoxicarbonil)oxi)-4-isopropilfenil)-5,7-dioxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-6-il)carbonato de etilo

4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzofuro[2',3':3,4]ciclopenta[1,2-b]piridin-10(9bH)-ona (0,50 g, 1,68 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y Et_3N (0,70 ml, 5,04 mmol). Esta solución se añadió con cloroformiato de etilo (0,40 ml, 4,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Después de concentrará vacío, el resto se purificó usando cromatografía con un (acetato de etilo: hexano = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,20 g, 27 %). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,87 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 4,10-4,18 (m, 4H), 6,92 (s, 1H), 6,20 (dd, J = 1,1 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,73-7,79 (m, 2H), 8,33 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 9,16 (d, J = 4,7 Hz, 1H).

<EJEMPLO 106> (como referencia) N-(2-(2-Hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,5-dimetoxifenil)isobutiramida

Ninhidrina (1,00 g, 5,6 mmol) se disolvió en H_2SO_4 conc. (10 ml). Esta solución se añadió con N-(3,4-dimetoxifenil)isobutiramida (1,25 g, 5,62 mmol) a 0 °C y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Con la mezcla de reacción se añadió agua helada, y luego se lavó con agua enfriada con hielo y acetato de etilo. Después de secar y filtrar, la fase de acetato de etilo se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (1,37 g, 63 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH_3) 2,63-2,72(m, 1H, CH) 3,56(s, 3H, OCH_3) 3,86(s, 3H, OCH_3) 5,84(s, 1H, ArH) 6,87(s, 1H, ArH) 7,99-8,04(m, 2H, ArH) 8,13-8,18(m, 2H, ArH).

<EJEMPLO 107> N-[2-(4-Amino-2-hidroxi-1,3-dioxo-indan-2-il)-4,5-dimetoxi-fenil]-isobutiramida

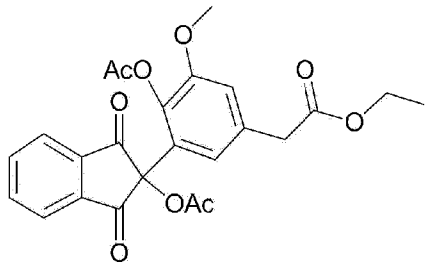
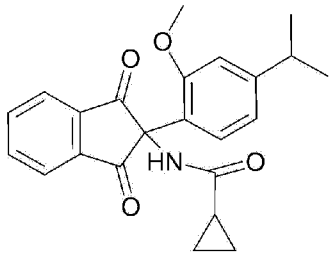
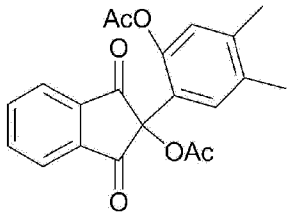
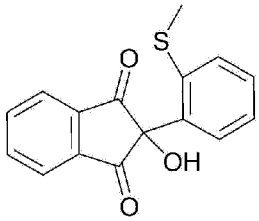
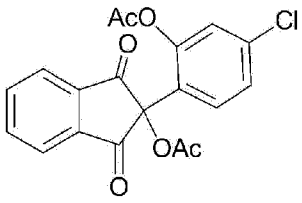
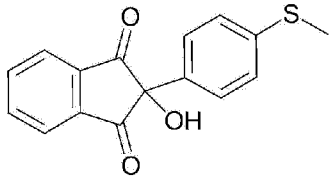
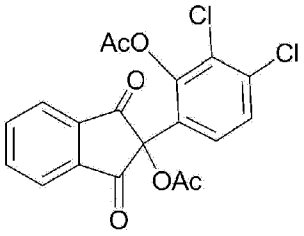
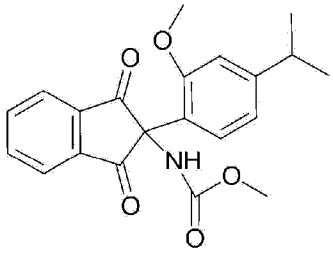
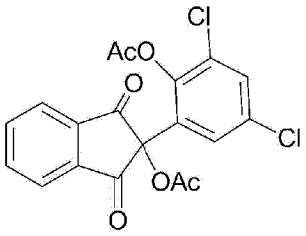
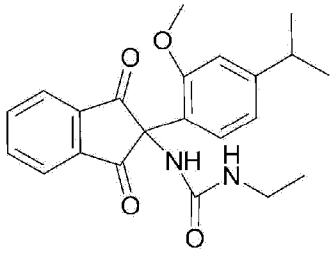
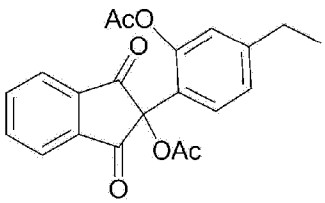
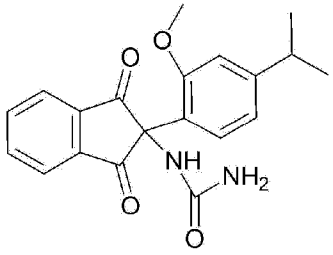
N-[2-(2-hidroxi-4-nitro-1,3-dioxo-indan-2-il)-4,5-dimetoxi-fenil]-isobutiramida (150 mg, 0,35 mmol) se disolvió en etanol (3 ml) y agua (0,3 ml). Esta solución se añadió con hierro (Fe) (0,14 g, 2,55 mmol) y HCl conc.(0,03 ml), seguido de calentamiento durante 3 h a reflujo. La mezcla de reacción se filtró con MeOH la banda mediante lecho de celite, y el filtrado se concentró a vacío. La fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) para proporcionar el compuesto del título(17 mg, 12 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,77 (d, J = 6,9 Hz, 3H, CH_3) 1,19(d, J = 6,9 Hz, 3H, CH_3) 2,01-2,10(m, 1H, CH), 3,91(s, 3H, OMe) 4,07(s, 3H, OMe) 5,36(s, 2H, NH_2) 6,49(d, J = 7,2 Hz, 1H, ArH) 6,74(d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,15(s, 1H, ArH) 7,37(t, J = 7,5 Hz, 1H, ArH) 8,35(s, 1H, ArH).

<EJEMPLO 108> (como referencia) N-[2-(2-Hidroxi-5,6-dimetoxi-1,3-dioxo-indan-2-il)-4,5-dimetoxi-fenil]-isobutiramida

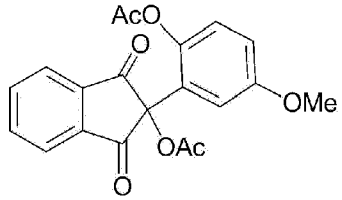
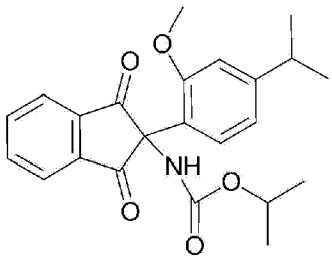
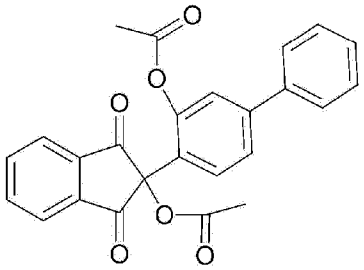
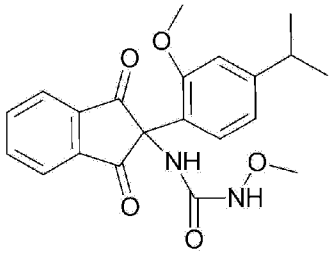
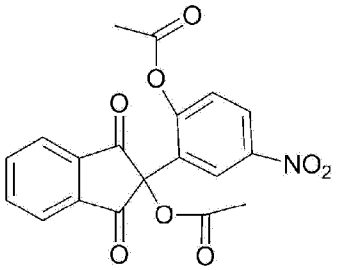
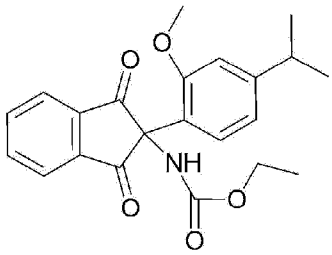
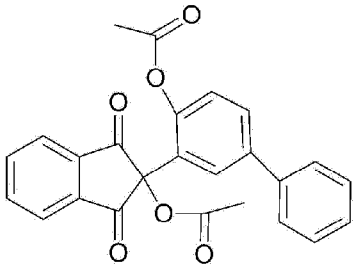
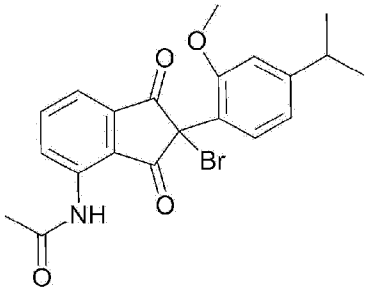
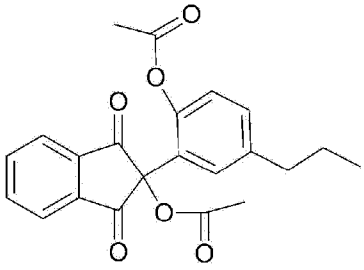
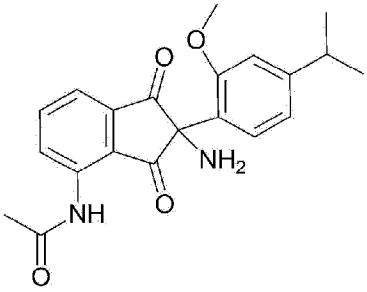
5,6-dimetoxi-indan-1-ona(3.0 g, 15.6 mmol) se disolvió en dioxano anhidro (30 ml). Esta solución se añadió con SeO2(3,80 g, 34,3 mmol) y ácido acético (3 ml), seguido de calentamiento durante 5 h a reflujo. La mezcla de reacción se filtró con MeOH la banda mediante lecho de celite, y el filtrado se concentró a vacío para retirar el disolvente. El resto (2,13 g, 8,95 mmol) se disolvió en H2SO4 conc. (20 ml), y se añadió con isobutiramida (3,50 g, 15,6 mmol), seguido de agitación durante 2 h a temperatura ambiente. Después de agitar, la mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y agua varias veces. La fase orgánica obtenida se secó, se filtró y se concentró a vacío. La fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) para proporcionar el compuesto del título(218 mg, 3 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 (d, J = 6,6 Hz, 6H, CH_3) 2,67-2,76 (m, 1H, CH) 3,63(s, 3H, OMe) 3,85(s, 3H, OMe) 4,06(s, 6H, OMe) 6,24(s, 1H, ArH) 7,15(s, 1H, ArH) 7,99(s, 1H, ArH) 9,70(s, 1H, ArH).

En la Tabla 1, se muestran fórmulas químicas de los compuestos de los ejemplos 1 a 108.

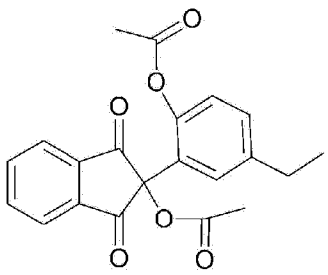
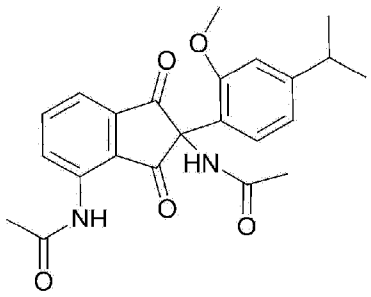
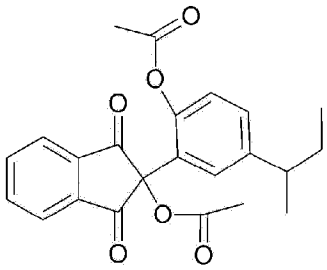
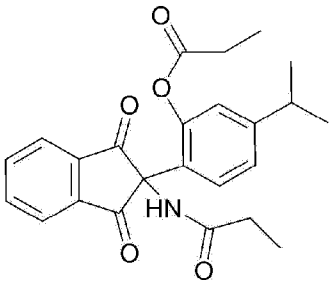
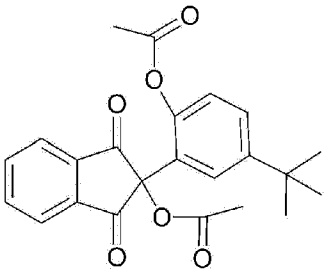
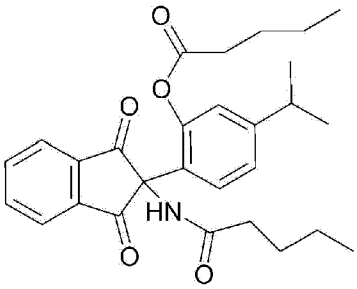
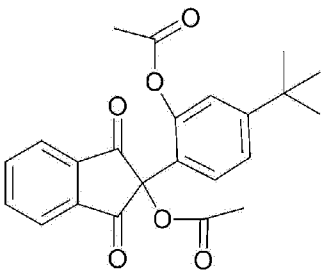
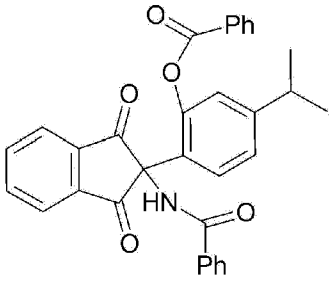
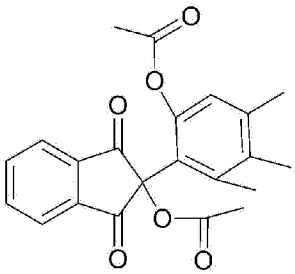
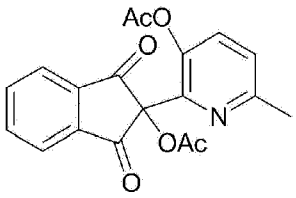
TABLA 1

Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
1		56	
2		57	
3		58	
4		59	
5		60	
6		61	

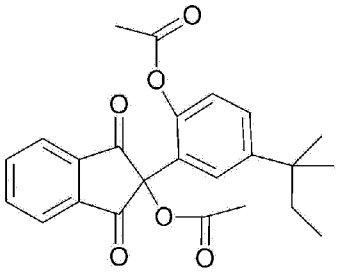
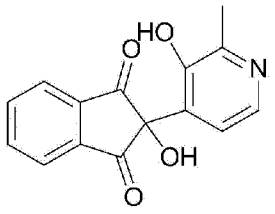
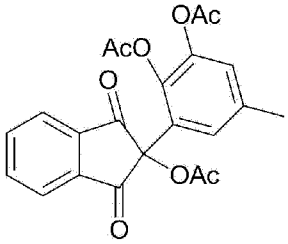
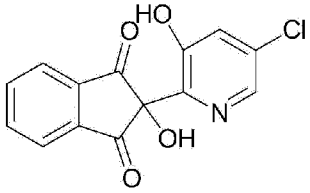
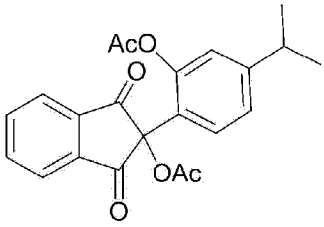
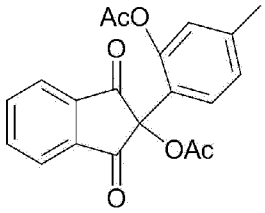
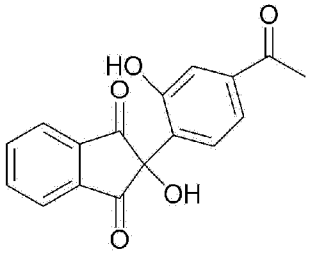
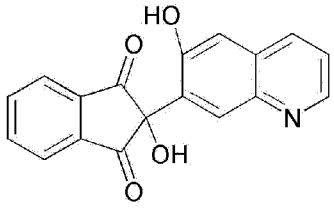
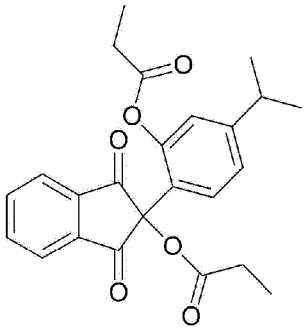
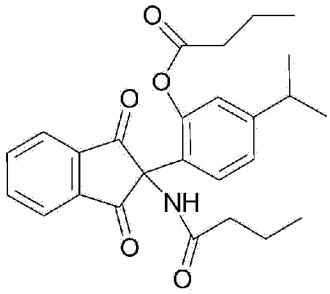
(continuación)

Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
7		62	
8		63	
9		64	
10		65	
11		66	

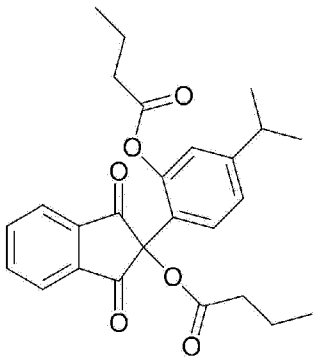
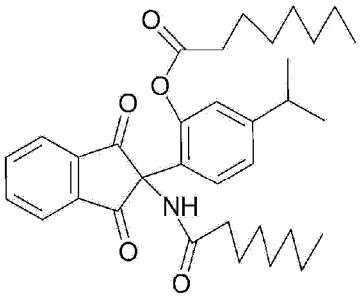
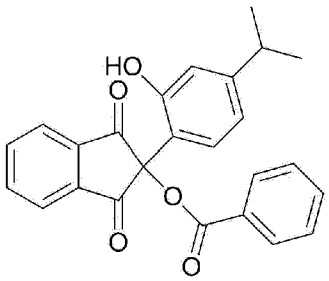
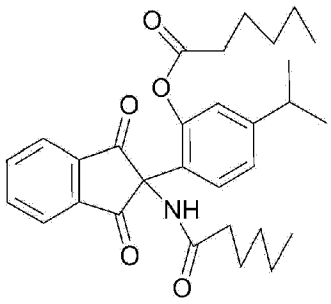
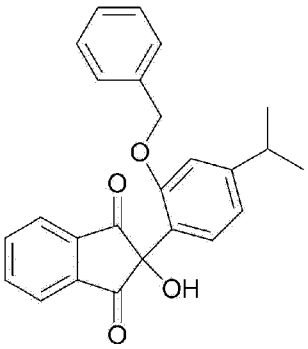
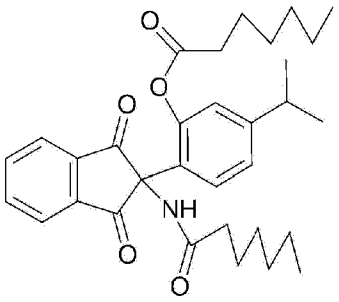
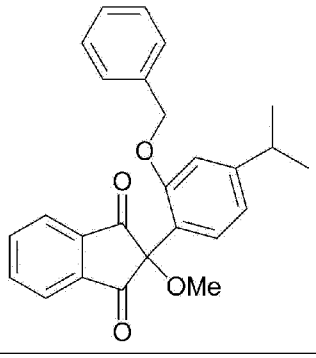
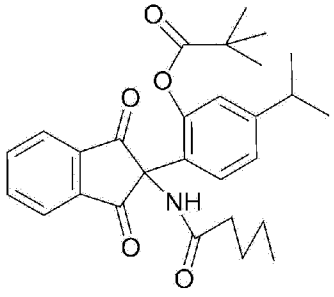
(continuación)

12		67	
13		68	
14		69	
15		70	
16		71	

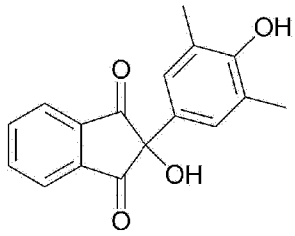
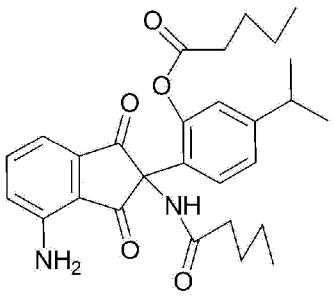
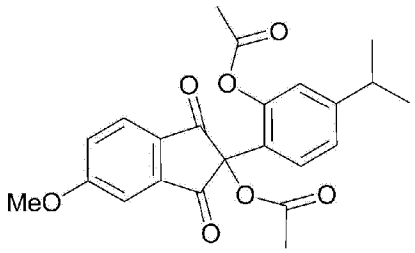
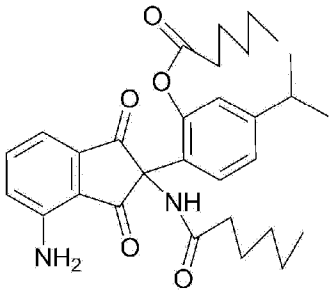
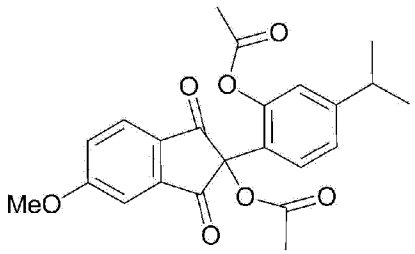
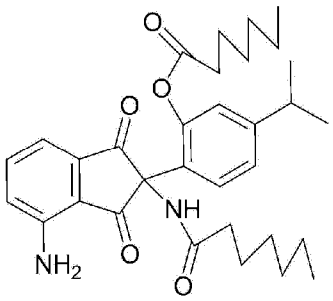
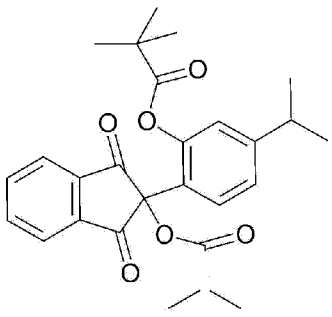
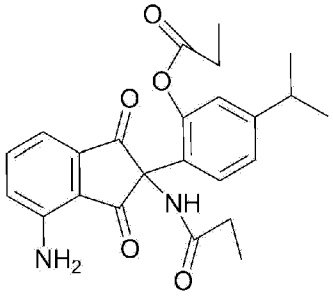
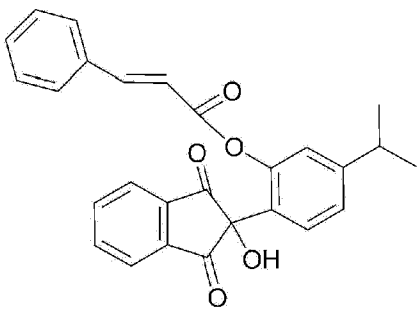
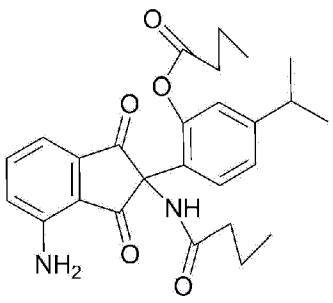
(continuación)

17		72	
18		73	
19		74	
20		75	
21		76	

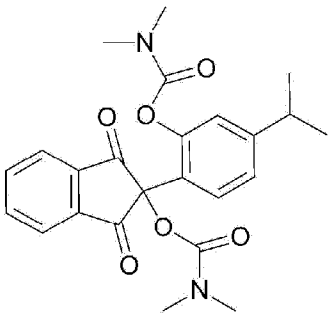
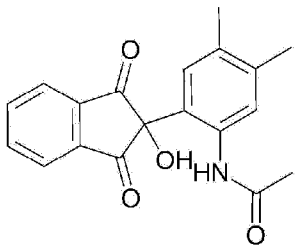
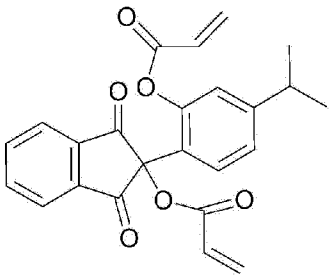
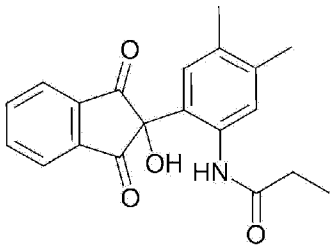
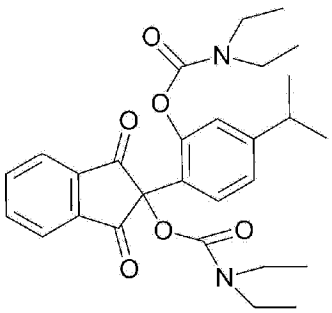
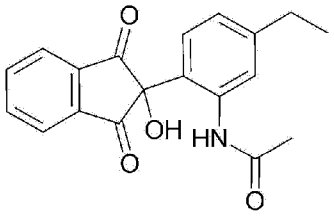
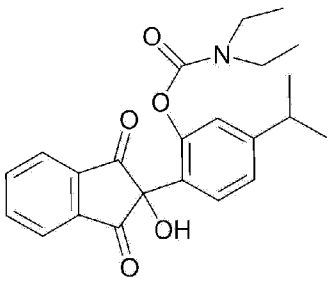
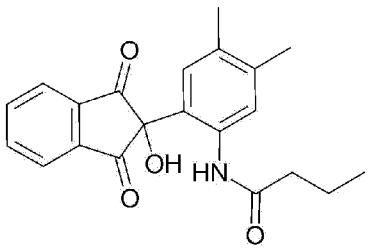
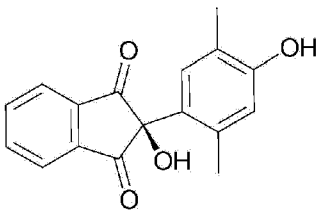
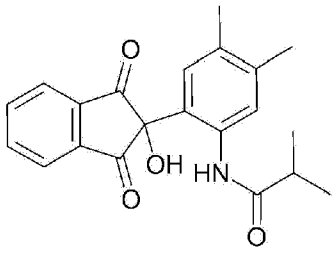
(continuación)

22		77	
23		78	
24		79	
25		80	

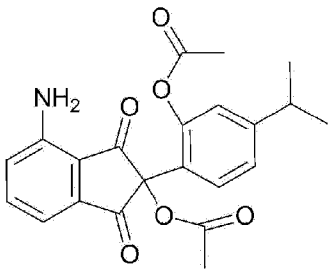
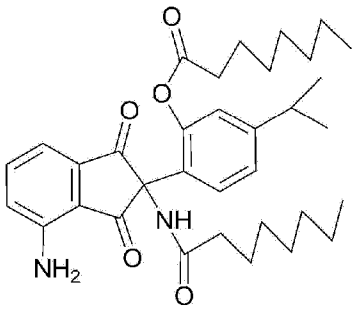
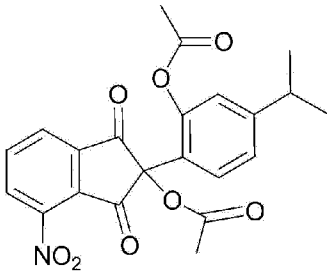
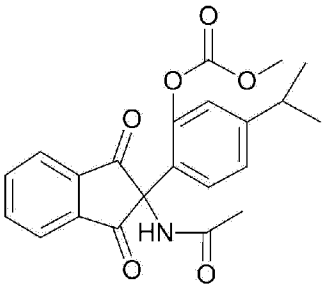
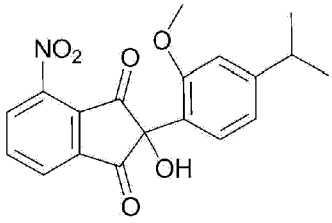
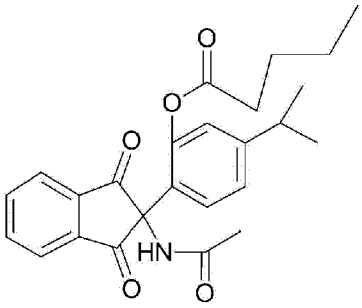
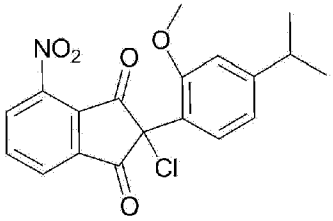
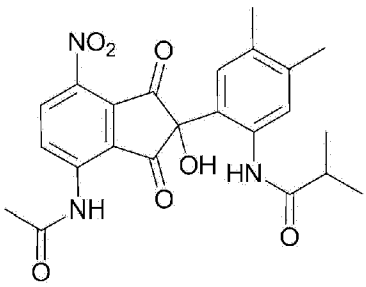
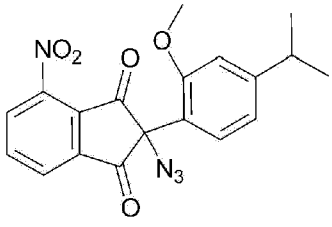
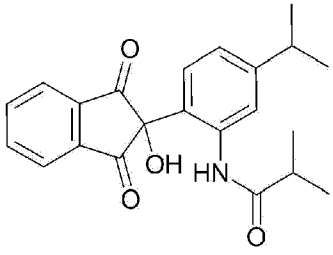
(continuación)

26		81	
27		82	
28		83	
29		84	
30		85	

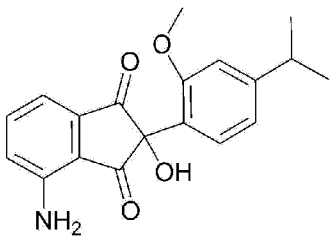
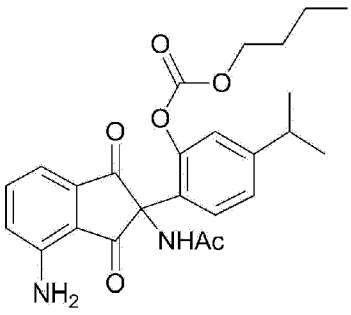
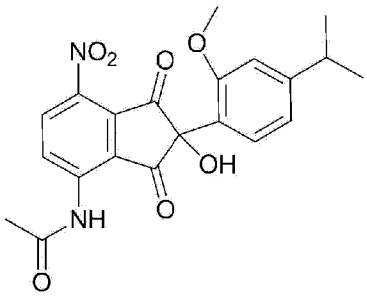
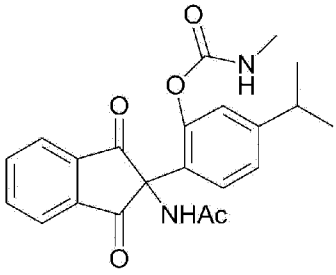
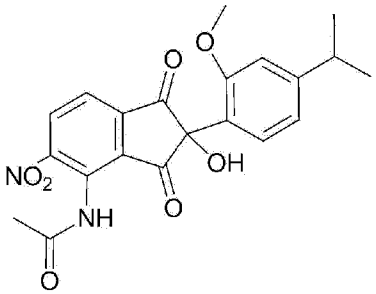
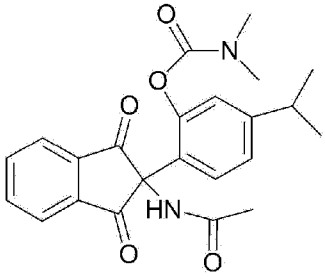
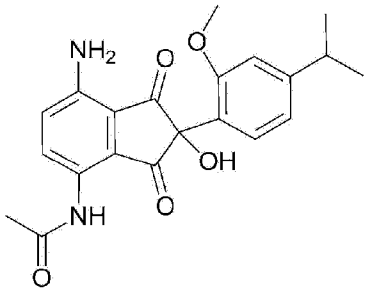
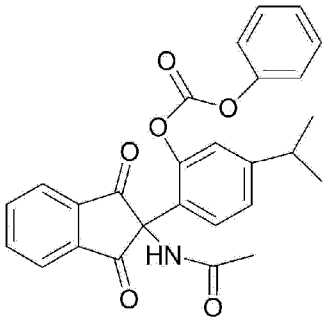
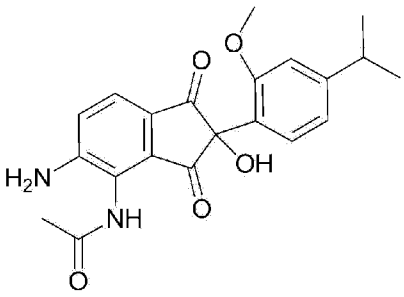
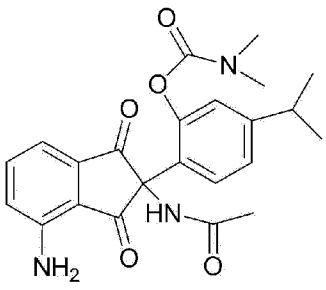
(continuación)

31		86	
32		87	
33		88	
34		89	
35		90	

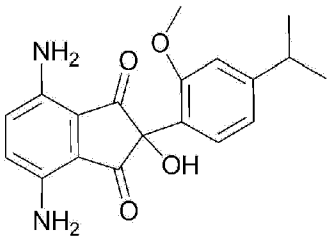
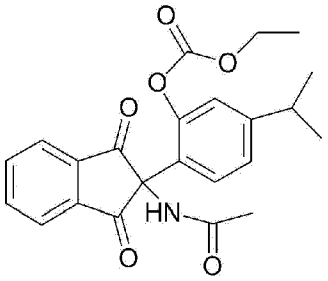
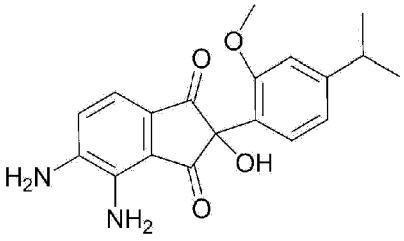
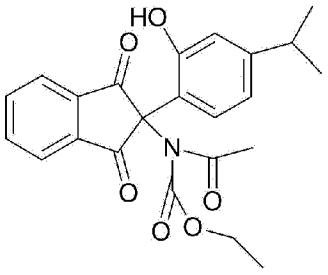
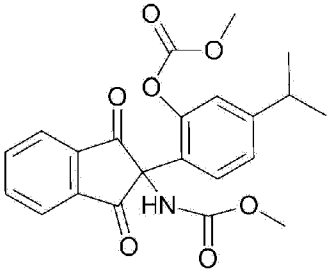
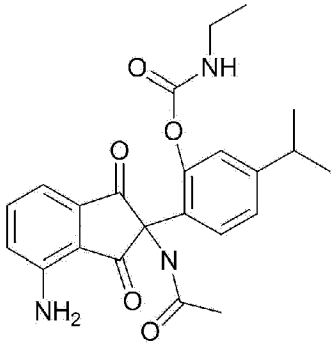
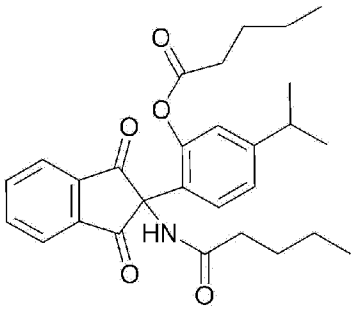
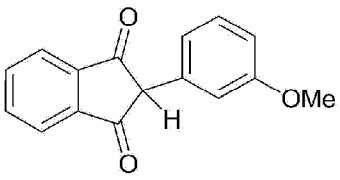
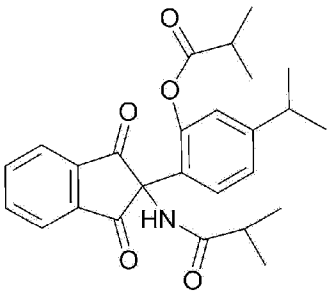
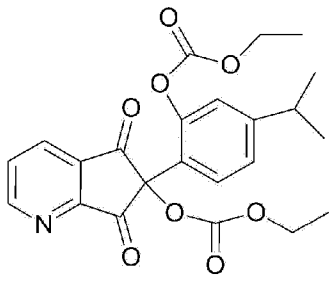
(continuación)

36		91	
37		92	
38		93	
39		94	
40		95	

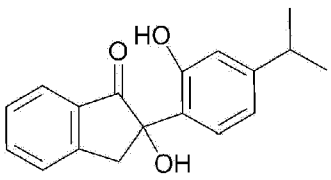
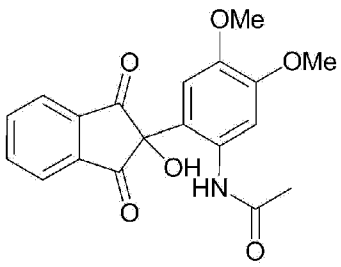
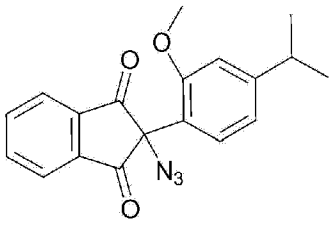
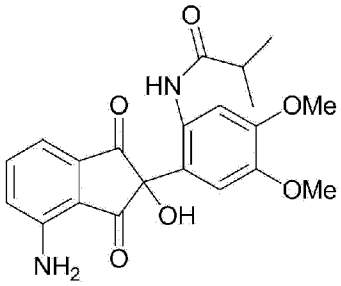
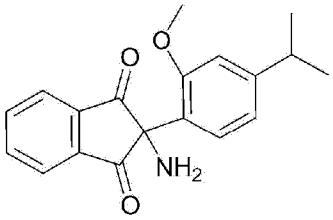
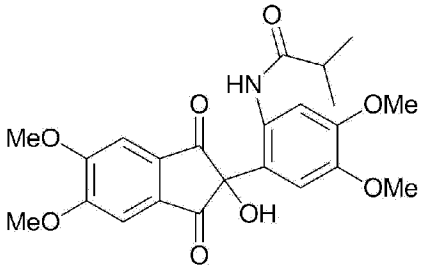
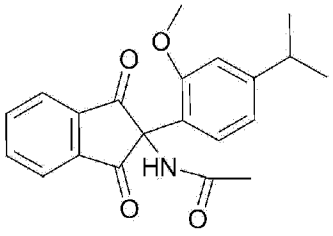
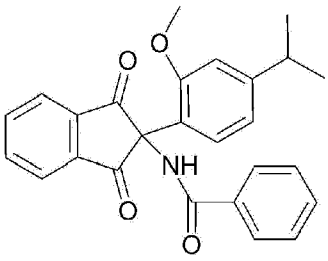
(continuación)

41		96	
42		97	
43		98	
44		99	
45		100	

(continuación)

46		101	
47		102	
48		103	
49		104	
50		105	

(continuación)

51		106	
52		107	
53		108	
54		-	-
55		-	-

<EJEMPLO EXPERIMENTAL 1> Efecto Citopático (CPE)

Ensayo de inhibición para actividad antiviral contra Picornavirus

En el ensayo, se usaron células HeLa (células de cáncer cervical humano), MRC-5 (células de fibroblasto pulmonar fetal humano), y RD (derivadas de rabdiomsarcoma humano). A efectos de comparación, ribavirina (Riv), pleconarilo (pleco), y BTA-798 (BTA) se usaron como controles. Los reactivos se disolvieron a una concentración de 10 - 40 mg/ml en dimetilsulfóxido al 100 % (DMSO). Los reactivos solubles en agua se disolvieron en solución de PBS (-) y se almacenaron a -20 °C. El día del experimento, se usaron en concentraciones de 3x a 5x de modo que la concentración de dimetilsulfóxido en cada pocillo estuviera entre 0,5 % y 1 %.

Los efectos farmacéuticos se determinaron usando un ensayo de inhibición de efecto citopático (CPE) inducido por virus. En este sentido, después de cultivar las células adecuadas para virus en placas de 96 pocillos, diluciones de virus en DME suplementado con FBS al 2 % (DME/FBS al 2 %) o MEM suplementado con FBS al 2 % (MEM/FBS al 2 %) se inocularon en una cantidad de 100 µl con una concentración correspondiente a 100 $CCDI_{50}$ (dosis infecciosa de cultivo celular al 50 %) en cada pocillo de las placas, y se incubó durante 30 min - 1 h a 33 °C o 37 °C para permitir que los virus se adsorbieran a las células. En medio de cultivo se retiró antes de añadir alícuotas de diluciones de fármaco con varias concentraciones en una cantidad de 100 µl a cada pocillo. Aunque HRV creció a 33 °C, los otros virus se incubaron en una incubadora de CO_2 a 37 °C durante 2 - 3 días. Como alternativa, las células se cultivaron durante 2 - 3 días sin retirar el medio tras lo cual se añadieron con 50 µl de cada dilución de fármaco con una concentración superior a 2 veces y después con 50 µl de la dilución de virus.

Las condiciones de ensayo para cada virus se resumen en la Tabla 2, que figura a continuación.

TABLA 2

Virus	Nota	Célula hospedadora	Temp. Incubación	Term Incubación	Media
Coxsackie A9	-	RD	37 °C	2 días	MEM/FBS al 2 %
Coxsackie A24	-	MRC-5	37 °C	2 días	MEM/FBS al 2 %
Coxsackie A24	Aislado de pacientes	MRC-5	37 °C	2 días	MEM/FBS al 2 %
Coxsackie B1	-	HeLa	37 °C	2 días	DME/FBS al 2 %
Coxsackie B3	-	HeLa	37 °C	2 días	DME/FBS al 2 %
Coxsackie B4	-	HeLa	37 °C	2 días	DME/FBS al 2 %
Entero 70	-	MRC-5	37 °C	2 días	MEM/FBS al 2 %
Poliovirus3	-	HeLa	37 °C	2 días	DME/FBS al 2 %
Rinovirus	-	HeLa	33 °C	3 días	MEM/FBS al 2 %

Para células HeLa, los fármacos se midieron para CE_{50} (concentración eficaz máxima al 50 %), que es la concentración de un fármaco que induce una respuesta media entre el valor inicial y el máximo, usando un ensayo MTT. Con respecto a células RD y MRC-5, CPE se determinó usando FDA (diacetato de fluoresceína). Para los resultados de evaluación de potencia farmacológica para reflejar el efecto tóxico del fármaco, las células infectadas simuladamente que se prepararon añadiendo medio sin virus a un cultivo celular se trataron de la misma manera. Es decir, el medio se retiró después de una hora de incubación, y se añadieron ilustraciones de fármacos en el medio una vez más. Después de incubación durante 2 - 3 días, las celdas se observan al microscopio y los fármacos se determinaron para CC_{50} (concentración citotoxicidad a 50 %), usando un ensayo MTT en que los recuentos de células viables en pocillos infectados simuladamente se compararon con los de células viables en pocillos de control que no contenían fármacos. En un ensayo de hidrólisis de FDA, FDA se añadió a cada pocillo después de retirar el medio, y se incubó durante 20 - 30 min antes de medir la intensidad de fluorescencia usando un espectrofluorómetro para determinar CPE de la misma manera que en MTT.

La tasa de supervivencia (% de supervivencia) de las células infectadas simuladamente se calculó usando la siguiente Fórmula Matemática 1:

[Fórmula Matemática 1]

[Fórmula matemática 1]

$$\text{Supervivencia celular por fármaco} = \frac{\text{A (fármaco) - A (solución de fondo)}}{\text{A (control celular) - A (solución de fondo)}} \text{ x } 100\ \%$$

Aunque 100 % de supervivencia celular significa sin citotoxicidad del fármaco, la citotoxicidad más elevada se refleja con 0 % de supervivencia celular. La concentración citotóxico al 50 % (CC_{50}) se definió como la concentración requerida para reducir el número de células al 50 % en comparación con la de los controles sin tratar. Los valores de CC_{50} más elevados significan citotoxicidad menor.

Además, los efectos antivirales se pueden calcular usando la siguiente Fórmula Matemática 2:

[Fórmula Matemática 2]

$$\text{Efecto Antiviral} = \frac{\text{A(Fármaco/Virus)} - \text{A(Control Virus)}}{\text{A(Control Celular)} - \text{A(Control Virus)}} \times 100\ \%$$

Una tasa de supervivencia de 100 % significa un efecto antiviral perfecto (100 %) mientras que se contempla que los fármacos están desprovistos de efectos antivirales a una tasa de supervivencia de 0 %. El efecto citopático (CPE) viral se registró, y el 50 % de concentración eficaz (CE_{50}) se definió como la concentración del compuesto necesaria para reducir el CPE viral al 50 % en comparación con el del control sin tratar. Los valores de CE_{50} menores significan actividades antivirales mayores.

Los valores CC_{50} y EC_{50} de los compuestos que representan citotoxicidad y actividad antiviral contra picornavirus, respectivamente, se proporcionan en las Tablas 3 y 4.

TABLA 3

Ej. N.º	CC_{50} (µg/ml)	CE_{50} (µg/ml)							
		virus Coxsackie B1	virus Coxsackie B3	virus Coxsackie B4	virus Coxsackie A24 (DN)	virus Coxsackie A24 (HG)	Poliovirus 3	Poliovirus 2	Entero-virus 70
1	>100	"	"	"	"	"	"	"	"
2	>100	"	"	"	"	"	"	"	< 1,0
3	50,7	"	"	"	"	"	"	"	0,013
4	50,4	"	"	"	"	"	"	"	"
5	26	"	"	"	"	"	"	"	"
6	23,5	< 0,01	0,035	"	"	"	"	"	< 0,01
7	>100	"	"	"	"	"	"	"	"
8	7,91	"	"	"	"	"	"	"	"
9	>100	"	"	"	"	"	"	"	"
10	7,85	"	"	"	"	"	"	"	"
11	8,42	"	"	"	"	"	"	"	"
12	74,12	"	"	"	"	"	"	"	"
13	7,93	"	"	"	"	"	"	"	"
14	8,26	"	"	"	"	"	"	"	"
15	8,26	0,015	"	"	"	"	"	"	"
16	8,87	"	"	"	"	"	"	"	"
17	9,3	"	"	"	"	"	"	"	"
18	>100	"	"	"	"	"	"	"	"
19	17,7	< 0,01	< 0,01	"	"	< 1,0	< 1,0	"	< 0,01
20	>100	"	"	"	"	"	"	"	"
21	16	< 0,01	"	"	"	"	"	"	"
22	33,8	< 0,01	"	"	"	"	"	"	"
23	44,3	< 0,01	"	"	"	"	"	"	"
24	>100	"	"	"	"	"	"	"	"
25	>100	"	"	"	"	"	"	"	"
26	>100	"	"	"	"	"	"	"	"
27	9,5	"	"	"	"	"	"	"	"
28	9,2	"	"	"	"	"	"	"	"

(continuación)

Ej. N.º	CC_{50} (µg/ml)	CE_{50} (µg/ml)							
		virus Coxsackie B1	virus Coxsackie B3	virus Coxsackie B4	virus Coxsackie A24 (DN)	virus Coxsackie A24 (HG)	Poliovirus 3	Poliovirus 2	Entero-virus 70
29	>100	-	-	-	-	-	-	-	-
30	>100	< 0,01	-	-	-	-	-	-	-
31	>100	-	-	-	-	-	-	-	-
32	28,69	< 0,01	-	-	-	-	-	-	-
33	>100	-	-	-	-	-	-	-	-
34	46,25	-	-	-	-	-	-	-	-
35	59,8	-	-	-	-	-	-	-	-
36	9,42	< 0,01	< 0,01	-	< 0,1	< 0,01	< 0,01	-	-
37	62,72	-	-	-	-	-	-	-	-
38	>100	-	-	-	-	-	-	-	-
39	6,67	-	-	-	-	-	-	-	-
40	53,25	-	-	-	-	-	-	-	-
41	-	-	-	-	-	-	-	-	-
42	71,06	-	-	-	-	-	-	-	-
43	61,7	-	-	-	-	-	-	-	-
44	>117	-	-	-	-	-	-	-	-
45	>117	-	-	-	-	-	-	-	-
46	63,98	-	-	-	-	-	-	-	-
47	50,92	-	-	-	-	-	-	-	-
48	46,74	< 0,01	< 0,01	-	-	-	-	-	-
49	>100	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 1,0	< 1,0	< 1,0	< 1,0	-
50	44,32	0,0112	-	-	-	-	-	-	-
51	9,34	-	-	-	-	-	-	-	-
52	27,67	-	-	-	-	-	-	-	-
53	10,2	-	-	-	-	-	-	-	-
54	>117	0,0198	-	-	-	-	-	-	-
55	>117	-	-	-	-	-	-	-	-
56	87,77	-	-	-	-	-	-	-	-
57	48,21	-	-	-	-	-	-	-	-

(continuación)

Ej. N.º	CC_{50} (µg/ml)	CE_{50} (µg/ml)							
		virus Coxsackie B1	virus Coxsackie B3	virus Coxsackie B4	virus Coxsackie A24 (DN)	virus Coxsackie A24 (HG)	Poliovirus 3	Poliovirus 2	Entero-virus 70
58	47,79	"	"	"	"	"	"	"	"
59	53,67	"	"	"	"	"	"	"	"
60	68,93	"	"	"	"	"	"	"	"
61	>117	"	"	"	"	"	"	"	"
62	11,26	"	"	"	"	"	"	"	"
63	>117	"	"	"	"	"	"	"	"
64	87,77	"	"	"	"	"	"	"	"
65	11,16	"	"	"	"	"	"	"	"
66	26,89	"	"	"	"	"	"	"	"
67	54,59	"	"	"	"	"	"	"	"
68	65,95	< 0,01	< 0,01	"	"	< 1,0	"	"	"
69	>117	< 0,01	< 0,01	"	< 1,0	< 1,0	< 1,0	"	"
70	>117	< 0,01	< 0,01	"	"	< 1,0	"	"	"
71	>100	"	"	"	"	"	"	"	"
72	>100	"	"	"	"	"	"	"	"
73	>100	"	"	"	"	"	"	"	"
74	"	"	"	"	"	"	"	"	"
75	>100	"	"	"	"	"	"	"	"

TABLA 4

Ej. N.º	Picorna-virus CC_{50} (µg/ml)	virus Coxsackie B1 CE_{50} (µg/ml)	virus Coxsackie B3 CE_{50} (µg/ml)	Polio-virus 3 EC_{50} (µg/ml)
76	45,11	< 0,01	< 0,04	-
77	77,77	0,014	0,018	-
78	68,17	< 0,01	< 0,01	-
79	8,94	< 0,01	< 0,01	-
80	>100	< 0,01	< 0,01	-
81	41,26	< 0,01	< 0,01	0,012
82	>100	< 0,01	< 0,02	0,015
83	>100	< 0,01	< 0,01	-
84	>100	< 0,01	< 0,01	-
85	45,85	< 0,01	< 0,03	0,015
86	4,63	-	-	-
87	8,31	0,019	-	-
88	4,49	-	-	-
89	10,7	-	-	-
90	38,26	-	-	-
91	40,02	0,015	-	-
92	43,58	< 0,01	< 0,01	-
93	35,21	< 0,01	< 0,01	-
94	39,17	< 0,01	< 0,01	-
95	27,45	< 0,01	< 0,01	-
96	48,85	< 0,01	< 0,01	0,03
97	45,09	< 0,01	< 0,01	-
98	>100	0,013	-	-
99	38,07	< 0,01	< 0,01	-
100	>100	< 0,01	< 0,01	-
101	45,95	< 0,01	< 0,01	-
102	42,5	< 0,01	< 0,01	-
103	26,27	< 0,01	< 0,01	0,013
104	>100	-	-	-
105	>100	-	-	-
106	>100	-	-	-
107	>100	-	-	-
108	>100	-	-	-

Como se entiende a partir de los datos de las Tablas 3 y 4, la mayoría de los compuestos de la presente invención exhibieron baja citotoxicidad debido a que tenían valores de CC_{50} elevados. Además, se encontró que la mayoría de los compuestos de la presente invención eran altamente inhibitorias de coxsackie-, polio-, rino-, y entero- virus debido a que sus valores CE_{50} eran 0,01 µg/ml o inferiores.

Por consiguiente, los compuestos representados con la Fórmula Química 1 de acuerdo con la presente invención presentan baja citotoxicidad y actividad inhibitoria elevada contra un amplio espectro de picornavirus, y por tanto se pueden aplicar útilmente a una composición farmacéutica para prevenir a tratar enfermedades causadas por picornavirus.

<EJEMPLO EXPERIMENTAL 2> Ensayo de Reducción de Efecto Citopático Multiciclo (CPE) para Efecto Antiviral contra Picornavirus

Los compuestos de ensayo se evaluaron para actividad anti-picornavirus con un ensayo de reducción de efecto citopático multiciclo (CPE). La actividad antiviral se determinó inicialmente usando un ensayo de reducción de CPE basado en MTS [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximatoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio].

En este sentido, las células se cultivaron hasta confluencia en placas de 96 pocillos infectadas con 100 dosis

infecciosas de cultivo celular al 50 % ($CCID_{50}$) de virus. Después de un periodo de adsorción de 2 h a 37 °C, el virus se retiró y se añadieron diluciones en serie de los compuestos. Los cultivos se incubaron adicionalmente a 37 °C durante 3 días, hasta que se observó CPE completo en el control de virus infectado y no tratado (VC). Después de eliminar el medio, 90 µl de un medio de cultivo y 10 µl de metosulfato de MTS-fenazina (Promega, Leiden, Países Bajos) se añadieron a cada pocillo. Después de con periodo de incubación de 2 h a 37 °C, la densidad óptica (DO) de cada pocillo se leyó a 498 nm en un lector de microplacas.

Los valores de CPE para evaluar la actividad antiviral se calcularon usando la siguiente Fórmula Matemática 3:

[Fórmula Matemática 3]

$$\% \text{ CPE} = 100 \times \frac{\text{DO}_{\text{CC}} - \text{DO}_{\text{virus+compuesto}}}{\text{DO}_{\text{CC}} - \text{DO}_{\text{VC}}}$$

Los valores de CPE para evaluar la citotoxicidad se calcularon usando la siguiente Fórmula Matemática 4:

[Fórmula Matemática 4]

$$\% \text{ CPE} = 100 \times \frac{\text{DO}_{\text{CC}} - \text{DO}_{\text{compuesto}}}{\text{DO}_{\text{CC}} - \text{DO}_{\text{Blanco}}}$$

En las Fórmulas 3 y 4,

DO_{CC} corresponde a la DO de los cultivos celulares de fondo sin infectar y sin tratar,
DO_{VC} representa la DO de los cultivos celulares de control infectados y sin tratar,
$OD_{virus+Compuesto}$ representa la DO de los cultivos celulares infectados con virus tratados con una concentración dada de compuesto, y
DOBlanco representa la DO del pocillo añadido con en medio de cultivo solo.

La concentración eficaz al 50 % (CE_{50}) y la concentración citotóxica al 50 % (CC_{50}) se definieron como las concentraciones de compuesto que ofrecían protección al 50 % contra CPE inducido por Dios y que eliminaba las células al 50 %, respectivamente, y se calcularon usando interpolación logarítmica.

CC_{50} y CE_{50} contra diversos virus de algunos compuestos se proporcionan en la Tabla 5, que figura a continuación.

TABLA 5

	Ej. 19	Ej. 36	Ej. 74
CC_{50} [µM]	>100	>50	>100
Coxsackie B3[c] CE_{50} [µM]	< 0,01	< 0,01	-
Coxsackie A16[d] CE_{50} [µM]	0,064 ± 0,010	-	13 ± 0,32
Coxsackie A9[f] CE_{50} [µM]	-	0,0070 ± 0,00018	-
Coxsackie A21[d] CE_{50} [µM]	0,67 ± 0,13	-	26 ± 0,34
Entero 71[e] CE_{50} [µM]	0,10 ± 0,0018	0,0067 ± 0,00078	3,3 ± 1,6
Eco 9[d] CE_{50} [µM]	0,017 ± 0,0067	0,011 ± 0,0032	0,61 ± 0,038
Eco 11[f] CE_{50} [µM]	0,017 ± 0,0078	0,0082 ± 0,0019	0,70 ± 0,24
Polio 1[f] CE_{50} [µM]	0,79 ± 0,36	0,22 ± 0,050	20 ± 14
Polio 2[f] CE_{50} [µM]	-	-	-
Polio 3[f] CE_{50} [µM]	< 1,0	< 0,01	-
Rino 2 [g] CE_{50} [µM]	>50	7,8 ± 0,57	>50
Rino 9 [g] CE_{50} [µM]	>50	1,2 ± 0,12	>50
Rino 15 [g] CE_{50} [µM]	>50	1,5 ± 0,24	>50
Rino 29 [g] CE_{50} [µM]	>50	5,5 ± 0,72	>50
Rino 39 [g] CE_{50} [µM]	>50	1,4 ± 0,20	>50
Rino 41 [g] CE_{50} [µM]	>50	0,54 ± 0,0030	>50
Rino 45 [g] CE_{50} [µM]	4,6 ± 0,0083	<0,078'	>50

(continuación)

	Ej. 19	Ej. 36	Ej. 74
Rino 59 [g] CE_{50} [μM]	-	-	>50
Rino 63 [g] CE50 [μM]	>50	>10	>50
Rino 85 [g] CE_{50} [μM]	>50	7,5 ± 1,2	>50
Rino 89 [g] CE_{50} [μM]	>50	0,49 ± 0,038	>50
Rino 14 [g] CE_{50} [μM]	0,45 ± 0,41	0,35 ± 0,32	>50
Rino 42 [g] CE_{50} [μM]	>50	-	>50
Rino 70 [g] CE_{50} [μM]	2,0 ± 0,12	> 0,078[1]	>50
Rino 72 [g] CE_{50} [μM]	4,6 ± 0,092	-	>50
Rino 86 [g] CE_{50} [μM]	26 ± 18	-	26 ± 18

En la Tabla 5, el superíndice c representa incubación a 37 °C en células Vero, el superíndice d representa incubación a 37 °C en células MRC-5, el superíndice e representa incubación a 37 °C en células RD, el superíndice f representa incubación a 37 °C en células BGM, el superíndice g representa incubación a 37 °C en células HeLa, y el superíndice i representa 100 % de inhibición de replicación viral con compuestos de 0,078 μM o mayor.

Como se puede observar en la Tabla 5, los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen citotoxicidad baja porque su CC_{50} se midió a 50 μM o mayor, especialmente el compuesto del EJEMPLO 19 y el EJEMPLO 74 tienen citotoxicidad baja porque su CC_{50} se midió a 100 μM o mayor. Además, se observó que los compuestos tienen una CE_{50} de 26 μM o menor contra virus coxsackie B3, A16, A9, y A21. Se detectó actividad antiviral particularmente alta en el compuesto del EJEMPLO 19 y del EJEMPLO 36 con una CE_{50} tan baja como 0,01 μM.

Con respecto al enterovirus 71, los compuestos de acuerdo con la presente invención mostraron una CE_{50} de 3,3 μM o menor. En el compuesto del EJEMPLO 36 se detectó actividad antiviral particularmente elevada con una CE_{50} tan baja como 0,0067 μM.

Los compuestos de acuerdo con la invención mostraron una CE_{50} de 0,70 μM o menor contra ecovirus 9 y ecovirus 11, aunque la actividad antiviral más alta se detectó en el compuesto del EJEMPLO 36 como se demuestra con la CE_{50} de 0,0082 μM.

En el caso de los poliovirus 1, 2 y 3, los valores de CE_{50} de los compuestos de acuerdo con la presente invención se midieron como 20 μM o menos. En el compuesto del EJEMPLO 36 se detectó actividad antiviral particularmente elevada con una CE_{50} tan baja como 0,01 μM.

También, los compuestos de acuerdo con la invención eran altamente inhibitorios de rinovirus. Por ejemplo, CE_{50} de 50 μM o más se detectó contra rinoviruses 2, 9, 15, 29, 39, 41, 45, 59, 63, 85, 89, 14, 42, 70, 72, y 86. En el compuesto del EJEMPLO 36 se detectó actividad antiviral particularmente alta con una CE_{50} de 0,078 μM o menor contra rinovirus 45 y 70.

Por tanto, los compuestos de la presente invención tienen baja citotoxicidad y presentan actividad antiviral excelente contra picornavirus incluyendo coxsackie-, entero-, eco-, polio- y rinovirus, de modo que se pueden aplicar útilmente para la prevención o tratamiento de enfermedades respiratorias, cardiocirculatorias, y del sistema nervioso causadas porpicornavirus, incluyendo poliomelitis, parálisis, conjuntivitis hemorrágica aguda, meningitis vírica, enfermedad de mano-pie-y-boca, enfermedad vesicular, hepatitis A, miositis, miocarditis, pancreatitis, diabetes, mialgia epidémica, encefalitis, gripe, herpangina, enfermedad de pie-y-boca, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía, sinusitis y otitis media.

<EJEMPLO DE FORMULACIÓN 1> Preparación de formulaciones farmacéuticas

<1-1> Preparación de Polvo

Compuesto de la invención: 2 g
Lactosa: 1 g

Los ingredientes anteriores se mezclaron y se cargaron en un saco el medico para producir un agente en polvo.

<1-2> Preparación de comprimido

Compuesto de la invención:	100 mg
almidón de maíz:	100 mg
Lactosa:	100 mg
estearato de Mg:	2 mg

Estos ingredientes se mezclaron y se prepararon en comprimidos usando un método de formación de contenidos habitual.

<1-3> Preparación de cápsula

Compuesto de la invención:	100 mg
almidón de maíz:	100 mg
Lactosa:	100 mg
estearato de Mg:	2 mg

Estos ingredientes se mezclaron y se cargaron en cápsulas de gelatina de acuerdo con un método habitual para producir cápsulas.

<1-4> Preparación de inyección

Compuesto de la invención:	10 µg/ml
Ácido clorhídrico BP diluido:	para pH 3,5
Cloruro sódico BP para inyección:	máximo 1 ml

El compuesto de la presente invención se disolvió en un volumen apropiado de cloruro sódico BP para inyección. El pH de la solución resultante se reguló para que fuera pH 3,5 con HCl dil. BP, y luego su volumen se reguló con cloruro sódico BP para inyección y la solución se mezcló completamente. La solución luego se cargó en ampolla de tipo 1 de 5 ml de vidrio trasparente. El aire se cerró herméticamente en una red superior fundiendo vidrio. La solución contenida en la ampolla se trató en autoclave a 120 °C durante 15 min o más para esterilizar y por tanto obtener una inyección.

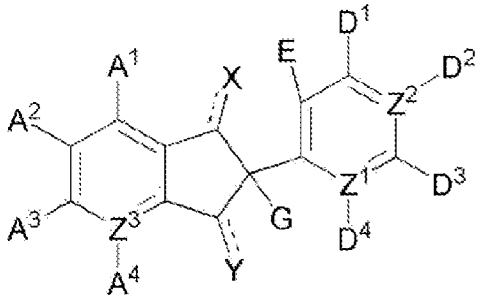
[Aplicabilidad industrial]

Al tener actividad inhibitoria excelente contra picornavirus incluyendo coxsackie-, entero-, eco-, Polio-, y rinovirus, así como presentar baja citotoxicidad, como se ha descrito hasta ahora, el compuesto de Fórmula Química 1 puede ser útil como principio activo de una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de enfermedades virales incluyendo poliomelitis, parálisis, conjuntivitis hemorrágica aguda, meningitis vírica, enfermedad de mano-pie-y-boca, enfermedad vesicular, hepatitis A, miositis, miocarditis, pancreatitis, diabetes, mialgia epidémica, encefalitis, gripe, herpangina, enfermedad de pie-y-boca, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía, sinusitis u otitis media.

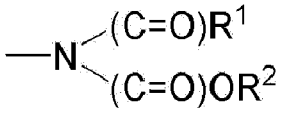
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto expresado por la Fórmula 1, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o isómero óptico del mismo:

[Fórmula 1]

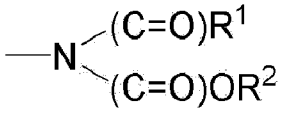


donde A^1 es $-NR^1R^2$;
A^2, A^3 y A^4 son, independiente u opcionalmente, cualquiera seleccionado del grupo que consiste en -H, halógeno, -OH, -CN, $-N_3$, alcoxi C_1-C_{10}, alquilo C_1-C_{10} de cadena lineal o ramificada, arilo C_6-C_{12}, -O (C=O) R^1, - (C=O) R^1, - (C=O) OR^1, - O(C=O) OR^1, -O(C=O) NR^1R^2, $-NO_2$, $-NR^1R^2$, $-NR^1(C=O)R^2$, - $NR^1(C=S)$ R^2, $-NR^1(C=O)$ OR^2, $-NR^1(C=O)$ - NR^2R^3 y $-NR^1(C=S)$ $-NR^2R^3$, o dos o más sustituyentes vecinos de A^1, A^2, A^3 y A^4 pueden formar juntos un anillo, en el que un anillo formado por dos o más sustituyentes vecinos de A^1, A^2, A^3 y A^4 puede incluir uno o más heteroátomos, y el heteroátomo es N, O o S;
G es halógeno, -OH, -CN, $-N_3$, alcoxi C_1-C_{10}, -O (C=O) R^1, $-(C=O)R^2$, $-(C=O)OR^1$, $-O(C=O)OR^1$, $-O(C=O)$ NR^1R^2, - NO_2, $-NR^1R^2$, - $NR^1(C=O)$ R^2, $-NR^1(C=S)$ R^2, $-NR^1(C=O)$ OR^2, $-NR^1(C=O)$ $-NR^2R^3$, - $NR^1(C=S)$ $-NR^2R^3$ o



D^1, D^2, D^3 y D^4 son, independiente u opcionalmente, uno cualquiera seleccionado entre un grupo que consiste en -H, halógeno, -OH, -CN, alcoxi C_1-C_{10}, alquilo C_1-C_{10} de cadena lineal o ramificada, arilo C_6-C_{12}, $-(CH_2)_n-(C=O)$ OR^1, - O (C=O) R^1, - (C=O) R^1, - (C=O) OR^1, -O(C=O) OR^1, $-O(C=O)NR^1R^2$, $-NO_2$, $-NR^1R^2$, $-NR^1(C=O)$ R^2, $-NR^1(C=S)$ R^2, - $NR^1(C=O)$ OR^2, $-NR^1(C=O)$ - NR^2R^3, $-SR^1$ y $-NR^1(C=S)$ $-NR^2R^3$, o dos o más sustituyentes vecinos de D^1, D^2, D^3 y D^4 pueden para un anillo juntos, un anillo formado por dos o más sustituyentes vecinos de D^1, D^2, D^3 y D^4 puede incluir uno o más heteroátomos, y el heteroátomo es N, O o S;
E es -H, -OH, $-OR^1$, $-O(C=O)R^1$, $-(C=O)R^1$, $-(C=O)OR^1$, - O(C=O) OR^1, -O (C=O) NR^1R^2, $-NO_2$, $-NR^1R^2$, $-NR^1(C=O)$ R^2, $-SR^1$, - $NR^1(C=S)R^2$, $-NR^1(C=O)$ OR^2, $-NR^1(C=O)$ $-NR^2R^3$ o $-NR^1(C=S)$ $-NR^2R^3$;
R^1, R^2 y R^3 son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con fenilo, alcoxi C_1-C_{10}, alquenilo C_1-C_{10} de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con fenilo, cicloalquilo C_3-C_7 o arilo C_6-C_{12} no sustituido o sustituido con fenilo;
X e Y son oxígeno;
Z^1, Z^2 y Z^3 son carbono o nitrógeno;
n es un número entero entre 1-10; y
'- - -' representa un enlace doble.

2. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o isómero óptico del mismo como se establece en la reivindicación 1, en el que A^2, A^3 y A^4 son, independientemente u opcionalmente, cualquiera seleccionado de entre un grupo que consiste en -H, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C_1-C_{10}, $-NR^1R^2$, - $NR^1(C=O)R^2$, o dos o más sustituyentes vecinos de A^1, A^2, A^3 y A^4 pueden formar juntos un anillo, en el que un anillo formado por dos o más sustituyentes vecinos de A^1, A^2, A^3 y A^4 puede incluir uno o más heteroátomos, y el heteroátomo es N, O o S;
G es -OH, -O(C=O) R^1, -O(C=O) OR^1, $-NR^1(C=O)$ R^2, - $NR^1(C=O)$ OR^2 o



D^1, D^2, D^3 y D^4 son, independiente u opcionalmente, cualquiera de los seleccionados entre un grupo formado por halógeno, alquilo C_1-C_{10} de cadena lineal o ramificada, - $NR^1(C=O)$ R^2, $-NR^1(C=O)$ OR^2 y $-NR^1(C=O)$ $-NR^2R^3$, o dos o más sustituyentes vecinos de D^1, D^2, D^3 y D^4 pueden formar juntos un anillo, en el que un anillo formado por dos o más sustituyentes vecinos de D^1, D^2, D^3 y D^4 puede incluir uno o más heteroátomos, y el heteroátomo es N, O o S;
E es -H, -OH, $-OR^1$, $-O(C=O)R^1$, $-O(C=O)OR^1$,$-O(C=O)NR^1R^2$, $-NR^1(C=O)$ R^2 o $-NR^1(C=O)$ OR^2;
R^1, R^2 y R^3 son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_1-C_9 de cadena lineal o ramificada no sustituido o

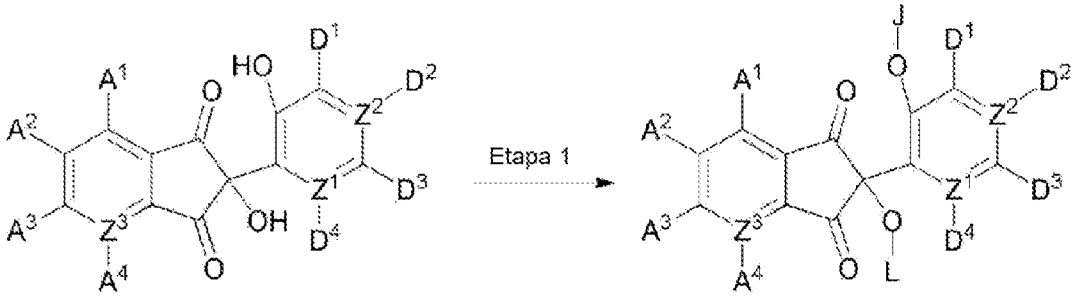
sustituido con fenilo, alquenilo C_1-C_5 de cadena lineal o lateral no sustituido o sustituido con fenilo o arilo C_6-C_{10};
Z^1, Z^2 y Z^3 son de carbono;
n es un número entero entre 1-5; y
'- - -' representa un enlace doble.

3. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o isómero óptico del mismo como se establece en la reivindicación 1, en el que A^2, A^3 y A^4 son, independientemente u opcionalmente, cualquiera seleccionado de un grupo que consiste en -H, halógeno y -NR^1R^2;
G es -OH, -NR^1(C=O) R^2 o -NR^1(C=O) OR^2;
D^1, D^2, D^3 y D^4 son, independiente u opcionalmente, cualquiera seleccionado del grupo formado por halógeno, alquilo C_1-C_{10} de cadena lineal o ramificada y - NR^1(C=O)R^2;
E es -H, -OH, -OR^1, -O(C=O)R^1, -O(C=O)OR^1 o-O(C=O)NR^2R^2;
R^1, R^2 y R^3 son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_1-C_8 de cadena lineal o ramificada no sustituido o sustituido por fenilo, alquenilo C_1-C_4 de cadena lineal o ramificada no sustituido o sustituido por fenilo o arilo C_6-C_{10};
Z^1, Z^2 y Z^3 son de carbono;
n es un número entero comprendido entre 1-3; y
'- - -' representa un enlace doble.

4. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o isómero óptico del mismo como se establece en la reivindicación 1, en el que A^2, A^3 y A^4 son, independientemente u opcionalmente, cualquiera seleccionado de un grupo que consiste en -H y -NR^1R^2;
G es -NR^1(C=O)R^2;
D^1, D^2, D^3 y D^4 son alquilo C_1-C_{10} de cadena lineal o ramificada;
E es -O(C=O)R^1;
R^1, R^2 y R^3 son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo C_1-C_7 de cadena lineal o ramificada;
Z^1, Z^2 y Z^3 son de carbono;
n es un número entero comprendido entre 1-3; y
'- - -' representa un enlace doble.

5. Un método para preparar un compuesto como se establece en la reivindicación 1, que comprende una etapa (etapa 1) de obtención de un compuesto de Fórmula 1a por acilación o alquilación de un compuesto de Fórmula 2 en presencia de una base y un disolvente, como se expresa mediante la Fórmula de Reacción 1 a continuación:

[Fórmula de reacción 1]

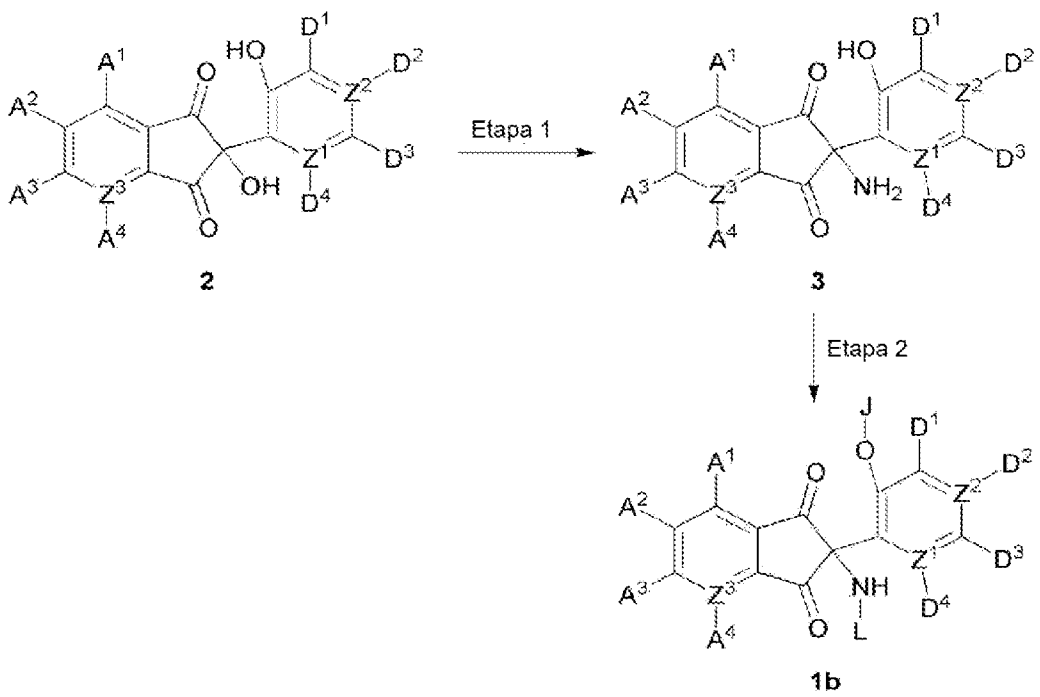


2 1a

donde, el compuesto de Fórmula 1a es el compuesto de Fórmula 1 de la reivindicación 1, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o isómero óptico del mismo,
A^1, A^2, A^3, A^4, D^1, D^2, D^3, D^4, Z^1, Z^2 y Z^3 son los definidos en la fórmula 1 de la reivindicación 1, y
J es -R^1, - (C=O)R^2, - (C=O)OR^1, -(C=O)NR^1R^2, y
L es alquilo C_1-C_{10}, - (C=O)R^1, - (C=O) OR^1, - (C=O)NR^1R^2.

6. Un método para preparar un compuesto como se establece en la reivindicación 1, que comprende:
una etapa (etapa 1) de obtención de un compuesto de Fórmula 3 haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 2 con cloruro de tionilo o cloruro oxálico en presencia de una base reaccionante y un disolvente, y haciendo reaccionar a continuación con amoníaco; y
una etapa (etapa 2) de obtención de un compuesto de Fórmula 1b por acilación o alquilación del compuesto de Fórmula 3 preparado en la etapa 1 en presencia de una base y un disolvente, tal como se expresa a continuación mediante la Fórmula de Reacción 2:

[Fórmula de reacción 2]



donde el compuesto de Fórmula 1b es el compuesto de Fórmula 1 de la reivindicación 1, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o isómero óptico del mismo,
A^1, A^2, A^3, A^4, D^1, D^2, D^3, D^4, Z^1, Z^2 y Z^3 son los definidos en la fórmula 1 de la reivindicación 1, y
J es $-R^1$, - $(C=O)R^1$, - $(C=O)OR^1$, - $(C=O)NR^1R^2$, y
L es $-R^2$, $-(C=O)R^2$, $-(C=S)R^2$, $-(C=O)OR^2$, $-(C=O)-NR^2R^3$, o $-(C=S)-NR^2R^3$.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un isómero óptico del mismo como se establece en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

8. Una composición farmacéutica según la reivindicación 7 que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.

9. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o isómero óptico del mismo como se establece en las reivindicaciones 1-4, o una composición farmacéutica como se establece en las reivindicaciones 7-8, para su uso como medicamento.

10. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o isómero óptico del mismo como se establece en las reivindicaciones 1-4, o una composición farmacéutica como se establece en las reivindicaciones 7-8, para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades víricas.

11. La composición farmacéutica o compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o isómero óptico del mismo para su uso como se establece en la reivindicación 10, en el que la enfermedad viral es una enfermedad causada por:
a) virus Coxsackie; o:
b) virus de la polio; o:
c) ecovirus; o:
d) enterovirus; o:
f) rinovirus; o:
g) picornavirus.

12. La composición farmacéutica o compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o isómero óptico del mismo para su uso según la reivindicación 10, en la que la enfermedad vírica comprende: poliomielitis, parálisis, conjuntivitis hemorrágica aguda, meningitis vírica, enfermedad de mano-pie-y-boca, enfermedad vesicular porcina (SVD), hepatitis A, miositis, miocarditis, pancreatitis, diabetes, mialgia epidémica, encefalitis, gripe, herpangina o enfermedad de pie-y-boca.