

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 018 891**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2013** **E 21152125 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2025** **EP 3882244**

54 Título: **Compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o isómero óptico del mismo, método para prepararlo y composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de enfermedades víricas que lo contienen como principio activo**

30 Prioridad:

14.12.2012 KR 20120146081

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

19.05.2025

73 Titular/es:

KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY (50.00%)
100 Jang-dong, Gajeong-ro, Yuseong-gu
Daejeon 305-343, KR y
KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN (50.00%)

72 Inventor/es:

JUNG, YOUNG SIK;
HAN, SOO BONG;
LEE, CHONG-KYO;
KIM, HAE SOO;
NEYTS, JOHAN;
THIBAUT, HENDRIK JAN;
MALPANI, YASHWARDHAN RADHAMOHAN y
SHIN, JIN SOO

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 3 018 891 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o isómero óptico del mismo, método para prepararlo y composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de enfermedades víricas que lo contienen como principio activo

[Campo técnico]

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables o isómeros ópticos de los mismos, métodos para preparar los mismos, y composiciones farmacéuticas para la prevención o tratamiento de enfermedades virales que contienen el mismo como ingredientes activos.

[Tecnología anterior]

Los picornavirus son no envueltos, los virus positivos de una sola cadena de ARN con un genoma de ARN 7,2 hasta 8,5 Kb de largo. Estos virus son muy pequeños y de forma globular con un tamaño de aproximadamente 22 a 30 nm, y se identificaron por primera vez hace mucho tiempo. Entre los virus que pertenecen a la familia Picornaviridae se encuentran los enterovirus que incluyen rinovirus, poliovirus, virus coxsackie A, virus coxsackie B y echovirus, y virus de la hepatitis A.

Las enfermedades que causan los picornavirus, virus de ARN, son variadas, que van desde enfermedades respiratorias a enfermedades digestivas, para las enfermedades circulatorias y a las enfermedades dérmicas, ejemplos de los cuales incluyen la poliomieltis, conjuntivitis hemorrágica aguda, meningitis viral, enfermedad de manos, pies y boca, enfermedad vesicular, hepatitis A, miositis, miocarditis, pancreatitis, diabetes, mialgia epidémica, encefalitis, gripe, herpangina y fiebre aftosa. Sin embargo, no existen agentes terapéuticos para curar estas enfermedades. La mayoría de los fármacos en desarrollo son inhibidores de la capa protectora. Los virus pertenecientes a la familia Picornaviridae provocan diversas enfermedades, incluidas las enfermedades respiratorias antes mencionadas, que evocan problemas higiénicos, sociales y económicos. Los picornavirus son los principales agentes causantes de enfermedades transmitidas por el agua. Al ser muy estables y difíciles de desinfectar, provocan incesantemente enfermedades virales relacionadas.

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

Los rinovirus son los principales causantes del resfriado común, mientras que las enfermedades inducidas por enterovirus incluyen meningitis, infecciones del tracto respiratorio, etc. La vacunación contra el poliovirus ha reducido significativamente la aparición de poliomieltis 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 contra los virus de la hepatitis A. Sin embargo, hasta ahora no se han desarrollado vacunas contra coxsackievirus, echovirus o rinovirus.

En particular, el virus Coxsackie B es una causa principal de la miocarditis, que puede convertirse, en casos graves, en miocardiopatía dilatada idiopática, que requiere el trasplante de corazón.

Derivados de enviroxima se consideran el candidato más prometedor con una amplia actividad anti-enterovirus- y anti-rinovirus. La enviroxima interfiere con la síntesis de ARN de cadena positiva al unirse a la proteína 3A del virus 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 tiene pocos o ningún efecto terapéutico, con detección de farmacocinética insuficiente y efectos secundarios no deseados (Miller FD et al.: Antimicrob Agents Chemother, 1985, 27(1), 102-6).

El inhibidor de la proteasa AG 7088 se ha desarrollado sobre la base del conocimiento acerca de la estructura y función sofisticada de la proteasa viral 2C. En el cultivo celular en el rango de concentración nanomolar, AG 7088 ha mostrado un efecto contra 48 tipos de rinovirus y coxsackievirus A21, B3, enterovirus 70 y echovirus 11 (Pattick AK et al.: Antimicrob Agents Chemother, 1999, 43(10), 2444 -50).

Gracias a la clarificación de la estructura molecular de las cápsides víricas, se han obtenido las condiciones previas para un diseño intencionado de bloqueadores de cápsides, las "sustancias WIN" (Diana GD: Curr Med Chem 2003, 2, 1-12). Inhiben la adsorción y/o la rotura de los rinovirus y enterovirus. Algunas de las sustancias WIN tienen un efecto muy 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 pirodávir pertenecen, por ejemplo, a las sustancias WIN. Estos compuestos mostraron muy buenos efectos antivirales en el cultivo celular. Sin embargo, una baja

solubilidad (arildona), baja biodisponibilidad (arildona y disoxarilo), una rápida metabolización y excreción (disoxarilo y WIN 54954) así como efectos secundarios, como erupción cutánea (WIN 54954), hicieron imposible una aplicación clínica.

5 El pleconarilo, otro tipo de sustancia WIN, tiene una muy buena biodisponibilidad oral y después de su unión al bolsillo hidrófobo en la cápsida del virus, inhibe la penetración de rino-, eco- y coxsackievirus (Pevear DC et al.: *Antimicrob Agents Chemother* 1999, 43(9), 2109-15; McKinlay MA y col.: *Annu Rev Microbiol* 1992, 46, 635-54). Por tanto, el pleconarilo es potencialmente eficaz contra un amplio espectro de enfermedades víricas, que van desde el resfriado común hasta la meningitis viral o miocarditis. Se observaron resistencias para rinovirus, enterovirus 71 y coxsackievirus B3 (Ledford RM et al.: *J Virol* 2004, 78(7), 3663-74; Groarke JM et al.: *J Infect Dis* 1999, 179 (6), 1538-41). Sin embargo, el efecto terapéutico probado no fue suficiente para el registro de pleconarilo (Picovir, Viropharma, EE. UU.) Como agente para el tratamiento de infecciones por rinovirus en EE. UU. En marzo de 2002, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) rechazó una solicitud correspondiente porque el éxito de la terapia fue demasiado bajo y se observaron efectos secundarios.

15 Se encontró que BTA-798 tenía mayor actividad antiviral de pleconarilo, tal como se evaluó in vitro y la eficacia in vivo con rinovirus, y ahora está bajo estudio clínico (Ryan, J. et al. *Antiviral Res* [18th Intl Conf Antiviral Res (11-14 de abril, Barcelona) 2005] 2005, 65(3): Abst LB-11).

20 Sin embargo, medicamentos antivirales aprobados para uso en el tratamiento de entero- o rinovirus todavía no han sido desarrollados.

Por lo tanto, mientras que los presentes inventores estaban investigando compuestos antivirales contra picornavirus incluyendo coxsackcevirus, enterovirus, ecovirus, poliovirus y rinovirus, sintetizaron los nuevos compuestos expresados por la Fórmula 1 de la presente memoria y verificaron que dichos compuestos tenían excelentes actividades antivirales contra picornavirus que incluyen coxsackievirus, enterovirus, ecovirus, poliovirus y rinovirus para completar la presente invención.

[Descripción detallada de la invención]

30 [Objetivos técnicos]

El objetivo de la presente invención es proporcionar el compuesto expresado en la Fórmula 1 o Fórmula 2 de la reivindicación 1, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un isómero óptico del mismo.

35 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método para preparar el compuesto expresado en la Fórmula 1 o la Fórmula 2 de la reivindicación 1.

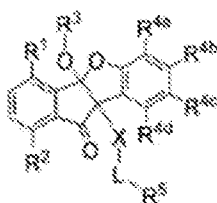
40 Todavía otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad viral que comprende el compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o el isómero óptico del mismo como ingrediente activo.

[Solución técnica]

45 Para lograr los objetivos anteriores, la presente invención proporciona el compuesto expresado en la Fórmula 1 o Fórmula 2 a continuación, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un isómero óptico del mismo.

[Formula 1]

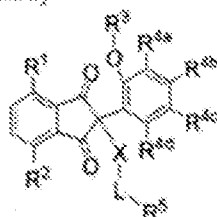
50



55

[Formula 2]

60



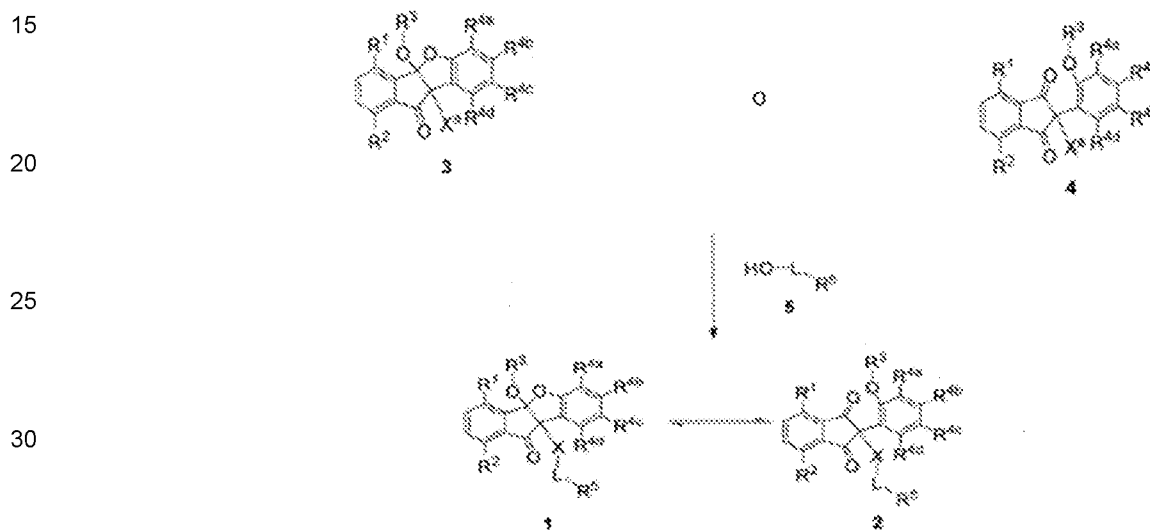
65

En las Fórmulas 1 y 2 anteriores,

5 R¹, R², R³, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d}, X, L y R⁵ son, respectivamente, como se definen en la reivindicación 1, y los compuestos expresados en la Fórmula 1 y la Fórmula 2 anteriores existen en un estado de equilibrio entre sí.

Además, la presente invención proporciona, como se muestra en la Ecuación de Reacción 1, a continuación, un método para preparar el compuesto expresado en la Fórmula 1 o la Fórmula 2 anterior, que comprende una etapa (Paso 1) en donde el compuesto expresado de Fórmula 3 o Fórmula 4 y el compuesto expresado en Fórmula 5 se colocan en un disolvente con un catalizador de reacción y luego se agitan.

[Ecuación de reacción 1]



En la Reacción Ecuación 1 anterior,

X^a es -OH o -NH₂, y

R¹, R², R³, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d}, R⁵, X y L son respectivamente tal como se define en la Reivindicación 1.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad viral que contiene el compuesto expresado en la Fórmula 1 o la Fórmula 2 anterior, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el isómero óptico del mismo como un ingrediente activo.

[Efectos ventajosos]

45 El compuesto expresado en la Fórmula 1 o Fórmula 2 de acuerdo con la reivindicación 1 que está en un estado de equilibrio entre sí no solo tiene una baja citotoxicidad sino también actividades antivirales muy excelentes contra picornavirus incluyendo coxsackievirus, enterovirus, ecovirus, poliovirus, y rinovirus pueden usarse de manera útil como composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de enfermedades virales que incluyen poliomielitis, conjuntivitis hemorrágica aguda, meningitis viral, enfermedad de manos, pies y boca, enfermedad vesicular, hepatitis A, miositis, miocarditis, pancreatitis, diabetes, mialgia epidémica, encefalitis, gripe, herpangina, fiebre aftosa, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía, sinusitis u otitis media.

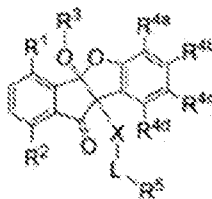
En lo que sigue se describe la presente invención en detalle.

55 En el presente documento se describe el compuesto expresado en la Fórmula 1 o la Fórmula 2 a continuación, la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o el isómero óptico del mismo.

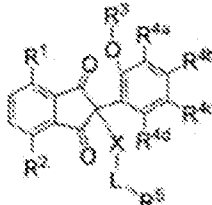
60

65

(Formula 1)



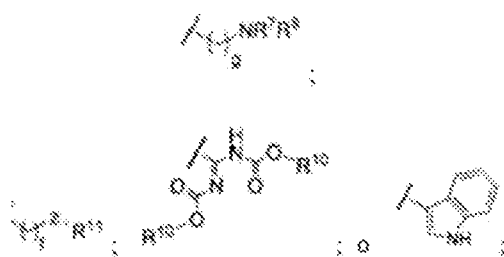
(Formula 2)



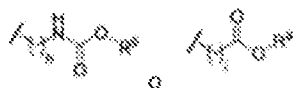
R¹ es -H, C₁₋₃ alquilo lineal o ramificado o -NO₂;
 R² es -NH₂;
 R³ es -H, o C₁₋₃ alquilo lineal o ramificado;
 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} son independientemente -H o C₁₋₄ alquilo lineal o ramificado;
 X es -O-, -NH- o -NR⁶-, en donde el R⁶ es C₁₋₃ alquilo lineal o ramificado;
 L es un enlace sencillo,



en donde R¹¹ es O, NH o S, y donde a, b, c, d y e son independientemente números enteros de 0 a 5;
 R⁵ es -CN; C₁₋₈ alquilo lineal o ramificado; C₁₋₃ haloalquilo lineal o ramificado; fenilo; fenilo C₁₋₃ alquilo lineal o ramificado;
 fenilo C₁₋₃ alqueno lineal o ramificado; heteroarilo de 5-6 átomos que incluye uno o más heteroátomos de una o más especies seleccionadas de un grupo que consiste en N, O y S; heterocicloalquilo de 5-8 átomos que incluye uno o más heteroátomos de una o más especies seleccionadas de un grupo que consiste en N, O y S; heterocicloalqueno de 5-8 átomos que incluye uno o más heteroátomos de una o más especies seleccionadas de un grupo que consiste en N, O y S;



en donde el grupo fenilo en el fenilo, fenilo C₁₋₃ alquilo lineal o ramificado, y fenilo C₁₋₃ alqueno lineal o ramificado, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes de una o más especies seleccionadas de un grupo que consiste en -OH, halógeno, C₁₋₃ alquilo lineal o ramificado, C₁₋₃ alcoxi lineal o ramificado, y -NO₂, en donde el heteroarilo, heterocicloalquilo y heterocicloalqueno, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes de una o más especies seleccionadas de un grupo que consta de -OH, halógeno y C₁₋₃ alquilo lineal o ramificado,
 R⁷ y R⁸ son independientemente -H, C₁₋₄ alquilo lineal o ramificado, fenilo no sustituido, fenilo sustituido con uno o más C₁₋₃ alquilo lineal o ramificado,



R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son independientemente -H o C₁₋₆ alquilo lineal o ramificado,
 Z es -O- o -S-, y

f, g, h y i son independientemente números enteros de 0 a 3.

Los compuesto expresados en la Fórmula 1 y la Fórmula 2 anteriores existen en un estado de equilibrio entre sí.

5 Más preferiblemente

R¹ es -H o -NO₂;

R² es -H, o -NH₂;

R³ es -H o metilo;

10 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} son independientemente -H oisopropilo;

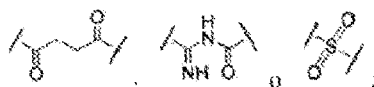
X es -O-, -NH- o -N(CH₃);

L es un enlace simple,

15



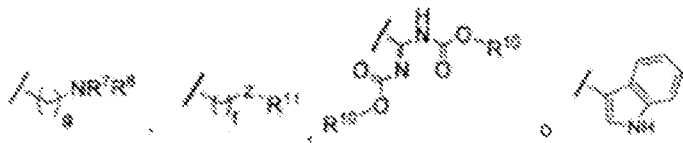
20



25

R⁵ es -CN; C₁₋₆ alquilo lineal o ramificado; C₁₋₂ haloalquilo lineal o ramificado; fenilo; fenilo C₁₋₂ alquilo lineal o ramificado; fenilo C₁₋₂ alqueno lineal o ramificado; heteroarilo de 5-6 átomos que incluye uno o más heteroátomos de una o más especies seleccionadas de un grupo que consiste en N, O y S; heterocicloalquilo de 5-6 átomos que incluye uno o más heteroátomos de una o más especies seleccionadas de un grupo que consiste en N, O y S; heterocicloalqueno de 5-6 átomos que incluye uno o más heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste en N, O y S;

30



35

en donde el grupo fenilo en el fenilo, fenilo C₁₋₂ alquilo lineal o ramificado y fenilo C₁₋₂ alqueno lineal o ramificado, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes de una o más especies seleccionadas de un grupo que consiste en -OH, metilo, metoxi y NO₂,

en donde el heterocicloalquilo puede estar sustituidos con metilo;

R⁷ y R⁸ son independientemente -H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, dimetilfenilo,

40



45

R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son independientemente -H, metilo, etilo o t-butilo,

Z es -O- o -S-, y

f, g, h e i son independientemente números enteros de 0-2.

50

Los ejemplos del compuesto expresado en la Fórmula 1 de la invención pueden incluir los siguientes compuestos. Los Ejemplos 1-9, 12-21, 23-30, 32-35, 37-39, 41-46, 48, 51, 53, 55-58 y 60-75 se proporcionan como compuestos de referencia:

55

1) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1.2-b]furan-9b-il)-2-(1H-indol-3-il)-2-oxo acetamida;

2) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxo-2-(tiopen-2-il) acetamida;

3) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-3-(2-nitrofenil)-2-oxopropanamida;

4) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxopropanamida;

5) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxopentanamida;

60

6) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxooctanamida

7) 2-(furan-2-il)-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxoacetamida;

8) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-(1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida;

65

9) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-3-(4-hidroxifenil)-2-oxopropanamida;

- 10) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-(1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida;
- 11) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxo-2-fenilacetamida;
- 5 12) N-(4b-hidroxi-7,8-dimetil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxo-2-fenilo acetamida;
- 13) N-(4b-hidroxi-7,8-dimetil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-(1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida;
- 14) N-(4b-hidroxi-7,8-dimetil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxopropanamida;
- 15) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxo-2-fenilo acetamida;
- 10 16) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxo-2-fenilo acetamida;
- 17) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-4-(metiltio)-2-oxo butanamida;
- 18) 4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il propil carbamato;
- 19) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxopropanamida;
- 15 20) N1-(2,6-dimetilfenil)-N₂-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)oxal amida;
- 21) N1-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-N₂,N₂-dimetil oxal amida;
- 22) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxopropanamida;
- 23) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxo-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida;
- 20 24) (E)-4-(3,4-dimetoxifenil)-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxobut-3-enamida;
- 25) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-3-(2-nitro fenilo)-2-oxopropanamida;
- 25 26) N1-(2,6-dimetilfenil)-N₂-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)oxal amida;
- 27) N1-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-N₂-metil oxal amida;
- 28) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-3-metil-2-oxo pentanamida;
- 30 29) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-3-metil-2-oxopentanamida;
- 30) N1-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-N₂,N₂-dimetil oxal amida;
- 31) N1-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-N₂,N₂-dimetil oxal amida;
- 35 32) 2-((4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)amino)-2-oxoacetato de etilo;
- 33) 2-((4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)amino)-2-oxo acetato de etilo;
- 34) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxopentanamida;
- 40 35) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxooctanamida;
- 36) 2-((1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)amino)-2-oxo acetato de etilo;
- 37) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-3,3-dimetil-2-oxobutanamida;
- 38) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-4-metil-2-oxo pentanamida;
- 45 39) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxo-4-fenilbutanamida;
- 40) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-3-metil-2-oxo pentanamida;
- 41) 3-bromo-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxopropanamida;
- 50 42) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2,4-dioxo-4-(piridina-4-il)butanamida;
- 43) Ácido 4-((4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)amino)-4-oxobutanoico;
- 44) N1-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-N₄,N₄-dimetil succinamida;
- 45) N1-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-N₄-isopropil succinamida;
- 46) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)cianamida;
- 55 47) N1-(4-amino-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-N₂-(2,6-dimetilfenil)oxal amida;
- 48) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-(4-metil piperazin-1-il)-2-oxoacetamida;
- 49) N-(1-amino-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-4-metil-2-oxopentanamida;
- 60 50) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxo hexanamida;
- 51) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2 mesitil-2-oxoacetamida;
- 52) N-(1-amino-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxopentanamida;
- 65 53) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxo-4-fenilo

- butanamida;
- 54) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-mesitil-2-oxoacetamida;
- 55) N,N'-di-terc-butoxicarbonil[1-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)]guanidina;
- 56) (4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)etan-1,2-diil dicarbamato de terc-butilo;
- 57) Ácido 4-((4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)amino)-4-oxobutanoico;
- 58) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxo-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida;
- 59) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxo-4-fenilo butanamida;
- 60) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)acetimida amida;
- 61) 1-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il) tiourea;
- 63) (2-((4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)amino)-2-oxo etil)carbamato de terc-butilo;
- 64) 2-amino-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)acetamida;
- 65) 4b-hidroxi-7,8-dimetil-9b-(metil amino)-4b, 9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona;
- 66) N-terc-butoxicarbonil[N₃-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)]guanidina;
- 67) N,N'-di-terc-butoxicarbonil[1-(4b-hidroxi-7,8-dimetil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)]-1-metil guanidina;
- 68) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il) tiopeno-2-sulfonamida;
- 69) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)bencenosulfonamida;
- 70) 4b-hidroxi-7,8-dimetil-9b-(piridin-2-ilamino)-4b, 9b) dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona;
- 71) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)propano-1-sulfonamida;
- 72) 1-cloro-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)metanosulfonamida;
- 73) 9b-((4,5-dihidrotiazol-2-il)amino)-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona;
- 74) 4b-hidroxi-7-isopropil-9b-(oxazol-2-ilamino)-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona; y
- 75) 4b-hidroxi-7-isopropil-9b-(piridin-2-il amino)-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona.

Los compuestos expresados en la Fórmula 1 o la Fórmula 2 de la presente invención pueden usarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables; son útiles las sales de adición de ácido formadas por ácidos libres farmacéuticamente aceptables. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal orgánica o inorgánica de los compuestos básicos de Fórmula 1 o Fórmula 2 si los efectos secundarios causados por la sal en una concentración eficaz que es relativamente no tóxica y no daña para el paciente no degradan la eficacia beneficiosa de los compuestos básicos de Fórmula 1 o de Fórmula 2.

Para las sales en ácido orgánico y ácidos orgánicos pueden ser utilizados como ácidos libres, y los ácidos inorgánicos utilizados pueden incluir ácido clorhídrico, ácido brómico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico y ácido fosfórico y los ácidos orgánicos utilizados pueden incluir 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 málico (D) o (L), ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 4-toluensulfónico, ácido salicílico, ácido cítrico, ácido benzoico o ácido malónico.

Además, tales sales incluyen sales de metal alcalino (sal de sodio, sal de potasio, etc.) y sales de metales alcalinotérreos (sales de calcio, sal de magnesio, etc.). Por ejemplo, las sales de adición de ácido pueden incluir acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato, aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, alamina, potasio, sodio, trometamina y sal de zinc e hidrocloreuro y entre ellos se prefieren el acetato de trifluoro.

Las sales de adición de ácido según la presente invención se pueden preparar por métodos típicos. Por ejemplo, se pueden preparar disolviendo los compuestos de Fórmula 1 o Fórmula 2 en un disolvente orgánico, por ejemplo, metanol, etanol, acetona, cloruro de metileno, acetonitrilo, etc. y luego el precipitado formado mediante la adición de una sustancia orgánica o inorgánica. El ácido se filtra y se seca, o se destila un disolvente y un exceso de ácido a presión reducida y luego se seca o recristaliza en un disolvente orgánico.

Además, las sales de metales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar con bases. Las sales de metales alcalinos o las sales de metales alcalinotérreos se obtienen, por ejemplo, disolviendo un compuesto en un exceso de hidróxido de metal alcalino o una solución de hidróxido de metal alcalinotérreo, filtrando una sal de compuesto no

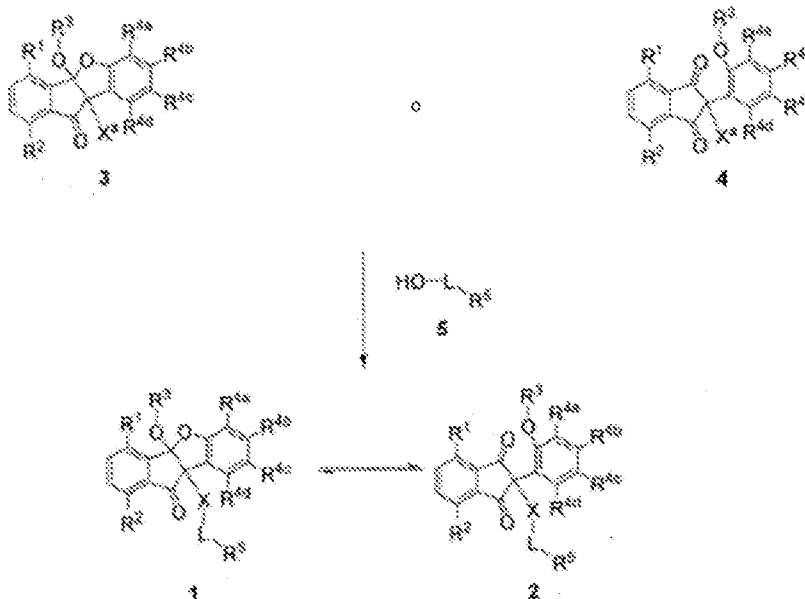
disuelto y luego evaporando y secando su filtrado. En este momento, es apropiado farmacéuticamente preparar sales de sodio, potasio o calcio como sales metálicas. Además, las sales de plata correspondientes se pueden obtener haciendo reaccionar las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos con una sal de plata adecuada (por ejemplo, nitrato de plata).

5 Además, la presente invención incluye no sólo los compuestos expresados en la Fórmula 1 o la Fórmula 2 y sus sales farmacéuticamente aceptables, sino también a los solvatos, hidratos, isómeros, etc., que pueden prepararse a partir de los mismos.

10 Además, la presente invención proporciona un método para la preparación de los compuestos expresados en la Fórmula 1 o la Fórmula 2 anterior, que comprende la etapa (Paso 1) como se muestra en la Reacción Ecuación 1 siguiente en donde el compuesto expresado en la Fórmula 3 o la Fórmula 4 y un compuesto expresado en la Fórmula 5 se colocan en un disolvente con un catalizador de reacción y luego se agitan.

[Ecuación de reacción 1]

15



20

25

30

35

40

En la Reacción Ecuación 1 anterior, X^a es -OH o -NH₂, y R¹, R², R³, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d}, R⁵, X y L son como se definen en las Fórmulas 1 y 2 anteriores.

45

En lo que sigue se describe un método de preparación de la presente invención en detalle.

En el método de preparación de acuerdo con la presente invención, dimetil formamida (DMF), cloruro de metileno (MC), etanol, agua, éter diisopropílico, éter dietílico, dioxano, tetrahidro furano (THF), dimetil acetamida (DMA), dimetil sulfóxido (DMSO), clorobenceno, tolueno y benceno pueden usarse independientemente o mezclarse y usarse como disolvente.

50

En el método de preparación de acuerdo con la presente invención, 1-etil-3-(3-dimetil amino propil) carbodiimida (EDCI), benzotriazol hidroxilo (HOBt), trietilamina (TEA), 0-(7-azobenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil uronio hexafluoro fosfato (HATU), piridina, POCl₃, Fe, y HCl se pueden usar independientemente o mezclar y utilizar, como el catalizador de la reacción.

55

En el método de preparación de acuerdo con la presente invención, la temperatura de reacción del Paso 1 es preferiblemente 0 - 30° C, y el tiempo de reacción es preferiblemente de 1 hora a 2 días, pero no se limita a este tiempo.

60

Además, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para la prevención o el tratamiento de enfermedades virales que contienen los compuestos expresados en la Fórmula 1 o la Fórmula 2 anterior, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o isómeros ópticos de los mismos como ingredientes activos.

65

En este momento, las enfermedades virales son enfermedades causadas por los picornavirus, incluyendo coxsackievirus, enterovirus, poliovirus y rinovirus. Aquí, las enfermedades virales pueden incluir parálisis infantil, conjuntivitis hemorrágica aguda, meningitis viral, enfermedad de manos, pies y boca, enfermedad vesicular, hepatitis A,

miositis, miocarditis, pancreatitis, diabetes, mialgia epidémica, encefalitis, resfriado, herpangina y fiebre aftosa.

Dado que los compuestos expresados en la Fórmula 1 o la Fórmula 2 que se encuentran en estados de equilibrio entre sí de acuerdo con la presente invención tienen no sólo la citotoxicidad baja, pero también muy excelentes actividades antivirales contra picornavirus incluidos coxsackievirus, enterovirus, poliovirus y rinovirus, que pueden utilizarse eficazmente como composiciones farmacéuticas para la prevención o el tratamiento de enfermedades virales que incluyen poliomielitis, conjuntivitis hemorrágica aguda, meningitis viral, enfermedad de manos, pies y boca, enfermedad vesicular, hepatitis A, miositis, miocarditis, pancreatitis, diabetes, mialgia epidémica, encefalitis, gripe, herpangina, fiebre aftosa, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía, sinusitis u otitis media.

Los compuestos expresados en la Fórmula 1 o la Fórmula 2 según la presente invención pueden administrarse en forma de diversas formulaciones que incluyen la administración clínica oral y no oral, y se preparan para la formulación que utiliza un diluyente o excipiente típico como relleno, agente espesante, aglutinante, agente humectante, desintegrante y tensioactivo.

Las preparaciones sólidas destinadas a la administración oral incluyen comprimidos, píldoras, polvos, gránulos, cápsulas y trociscos y tales preparaciones sólidas se preparan mezclando al menos un compuesto de la presente invención con al menos un excipiente, por ejemplo, almidón, carbonato de calcio, sacarosa, lactosa o gelatina. Además de un excipiente simple, también se usa un lubricante como el estearato de magnesio y el talco. Si bien las preparaciones líquidas para administración oral incluyen suspensiones, soluciones de uso interno, emulsiones y jarabes, además de un diluyente simple comúnmente usado como agua y parafina líquida, se pueden incluir varios excipientes; por ejemplo, agentes humectantes, edulcorantes, aromáticos y conservantes.

Las preparaciones destinadas a la administración no oral incluyen soluciones acuosas estériles, soluciones no acuosas, suspensiones, emulsiones, liofilización y supositorios. Se pueden usar propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva y ésteres tales como oleato de etilo inyectable para las suspensiones y disolventes no acuosos. Para las bases de supositorio, se pueden utilizar witepsol, macrogol, tween 61, manteca de cacao, manteca de laurina, glicerol y gelatina.

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 que incluyen la edad, el peso, el sexo, el método de dosificación y el estado de salud del paciente, y la gravedad de la enfermedad. Normalmente, el compuesto de la presente invención se puede administrar a una dosis diaria de 0,001 a 100 mg/kg; y preferiblemente 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 oscilar típicamente entre 0,07 y 7.000 mg/día, y preferiblemente entre 0,7 y 2.500 mg/día. Las formulaciones del compuesto se pueden administrar en una sola dosis/día o se pueden dividir en múltiples dosis a intervalos regulares de tiempo según la determinación de un médico o farmacéutico que sea responsable de controlar u observar la administración del fármaco.

[Modo de ejecución de la invención]

En lo que sigue se describe la presente invención con más detalle basándose en los ejemplos siguientes. Sin embargo, los ejemplos siguientes simplemente ilustran la presente invención, y los detalles de la presente invención no están limitados por los ejemplos siguientes. Los Ejemplos 1-9, 12-21, 23-30, 32-35, 37-39, 41-46, 48, 51, 53, 55-58 y 60-75 se proporcionan por referencia

<Ejemplo 1> Preparación de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1.2-b]furan-9b-il)-2-(1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida

Después de ácido 2-(1H-indol-3-il)-2-oxo-acético (352 mg, 1,86 mmol), EDCI (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) (355 mg, 1,86 mmol) y HOBt (hidroxil benzotriazol) (251 mg, 1,86 mmol) se disuelven en cloruro de metileno (MC) (10 ml) y 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1.2-b]furan-10(9bH)-ona (500 mg, 1,69 mmol) se añade y la mezcla se agita a temperatura normal durante un día. La mezcla de reacción se extrae con cloruro de metileno para recoger una capa orgánica y la capa se seca bajo MgSO₄ y se concentra a presión reducida. El compuesto concentrado se purifica usando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo: n-hexano=1:1) para obtener N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1.2-b]furan-9b-il)-2-(1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida (199 mg, 25%).

¹H-RMN (Acetona, 300 MHz) δ 1,18 (d, J=6,8 Hz, 6H, CH₃), 2,87 (sep, J=6,8 Hz, 1H, CH), 6,72 (s, 1H, ArH), 6,93 (d, J=7,9 Hz, 1H, ArH), 7,26-7,29 (m, 2H, ArH), 7,44 (d, J=7,8 Hz, 1H, ArH), 7,54-7,57 (m, 1H, ArH), 7,66-7,75 (m, 1H, ArH), 7,81-7,94 (m, 2H, ArH), 7,99-8,03 (m, 1H, ArH), 8,32-8,35 (m, 1H, ArH), 8,80 (s, 1H, ArH), 11,30 (ancho, 1H, NH); 466,93 [M+H]⁺, 933,23 [2M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 2> Preparación de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxo-2-(tiopen-2-il)acetamida

Después de ácido 2-oxo-2-(tiopen-2-il)acético (107 mg, 1,07 mmol) se disuelve en DMF (3 ml), la temperatura se baja a 0°C y la solución se agita. Después de 10 minutos, se añaden trietilamina (TEA) (213 mg, 1,07 mmol) y HATU (407 mg, 1,07 mmol) y se agita durante 10 minutos antes de que la temperatura se reduzca a 0°C y se añade 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-10(9bH)-ona (300 mg, 1,02 mmol). A continuación, la temperatura se eleva a la temperatura normal y luego la solución se agita durante la noche. Después de lavar con agua, la humedad se elimina con Na₂SO₄. Después de filtrado y concentración, la purificación se lleva a cabo por cromatografía de columna (AE: Hex=3: 7) para obtener el compuesto diana (52 mg, 28%)

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,12 (d, 6H, J=6,0Hz), 4,13 (q, 1H, J=6,0Hz), 4,72 (s, 1H), 6,88 (d, 1H, J=6,0Hz), 7,32 (d, 2H, J=6,0 Hz), 7,63-7,67 (m, 1H), 7,76-7,78 (d - 1H), 7,87-7,98 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J=6,0Hz), 8,56 (s, 1H), 9,56 (s, 1H);
433,75 [M+H]⁺, 866,87 [2M+H]⁺ para CLEM.

15 <Ejemplo 3> Preparación de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-3-(2-nitrofenil)-2-oxopropanamida

Después de colocar ácido 2-nitrofenil-pirúvico (390 mg, 1,86 mmol) en DMF:DCM (1:2, 15 ml), se añade EDCI (487 mg, 2,54 mmol) a 0°C. A continuación, después de añadir 1-hidroxibenzotriazol (343 mg, 2,54 mmol), se agita a temperatura ambiente durante 15-30 minutos. A continuación, después de añadir 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-10(9bH)-ona (500 mg, 1,69 mmol), TEA (0,709 ml, 5,09 mmol) está agregado. Después de agitar a 60°C durante dos días, se agrega agua (100 ml). Después de separar las capas orgánicas con acetato de etilo (70 ml x 3), se recogen y se lavan con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y se elimina la humedad con sulfato de sodio. Después de la concentración, se lleva a cabo la purificación en una cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano al 25%) para obtener el compuesto diana 100 mg (24%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,18 (dd, J=2,7 Hz, J=6,9 Hz, 6H, CH₃), 2,84 (sept, J=6,9 Hz, 1H, CH), 4,54 (dd, J=19 Hz, J=42 Hz, 2H, CH₂), 6,73 (s, 1H, ArH), 6,86 (d, J=7,5 Hz, 1H, ArH), 7,27-7,34 (m, 2H, ArH), 7,46-7,51 (m, 1H, ArH), 7,55-7,62 (m, 2H, ArH), 7,80-7,84 (m, 3H, ArH), 7,51 (d, J=7,8 Hz, 1H, ArH), 8,15 (d, J=8,1 Hz, 1 H, ArH); CLEM: 486,90 (M+H)⁺.

30 <Ejemplo 4> Preparación de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxopropanamida

Después de añadir 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-10(9bH)-ona (500 mg, 1,69 mmol) en DCM anhidro (15 ml) y reducir el temperatura hasta 0°C, se añade piridina (0,276 ml, 3,39 mmol). A continuación, se añaden ácido pirúvico (0,13 ml, 1,86 mmol) y POCl₃ (0,175 ml, 1,86 mmol) en ese orden a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente, las capas orgánicas se separan con agua (100 ml) y DCM (100 ml x 2) se recogen y se lavan con HCl diluido (1N, 50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml) en este orden. Después de eliminar la humedad con sulfato de sodio anhidro y luego concentrar, se lleva a cabo la purificación en una cromatografía en columna de gel de sílice flash (acetato de etilo al 25% en hexano) para obtener el compuesto blanco diana 130 mg (21%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,18 (dd, J=3,9 Hz, J=6,9 Hz, 6H, CH₃), 2,42 (s, 3H, CH₃), 2,83 (sept, J=6,9 Hz, 1H, CH), 4,93 (ancho, 1H, OH), 6,73 (s, 1H, ArH), 6,85 (d, J=7,5 Hz, 1H, ArH), 7,29 (d, J=7,5 Hz, 1H, ArH), 7,56-7,61 (m, 1H, ArH), 7,80-7,84 (m, 2H, ArH), 7,89 (ancho, 1H, NH), 7,99 (d, J=8,4 Hz, 1H, ArH);
CLEM: 365,92 (M+H)⁺.

45 <Ejemplo 5> Preparación de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxopentanamida

Después de añadir 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-10(9bH)-ona (500 mg, 1,69 mmol) en DCM anhidro (15 ml) y reducir el temperatura hasta 0°C, se añade piridina (0,276 ml, 3,39 mmol). A continuación, se añaden ácido 2-oxa valérico (207 mg, 1,78 mmol) y POCl₃ (0,175 ml, 1,86 mmol) en ese orden a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 horas, las capas orgánicas se separan con agua (100 ml) y DCM (100 ml x 2) se recogen y se lavan con HCl diluido (1N, 50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml) en este orden. Después de eliminar la humedad con sulfato de sodio anhidro y concentrarlos, se realiza una purificación en una cromatografía en columna de gel de sílice flash (acetato de etilo al 25% en hexano) para obtener el compuesto blanco diana 240 mg (37%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,93 (t, J=7,5 Hz, 3H, CH₃), 1,18 (dd, J=2,7 Hz, J=6,9 Hz, 6H, CH₃), 1,59-1,69 (m, 2H, CH₂), 2,75-2,88 (m, 3H, CH₂ + CH), 4,88 (ancho, 1H, OH), 6,73 (s, 1H, ArH), 6,85 (d, J=7,8 Hz, 1H, ArH), 7,28 (d, J=7,8 Hz, 1H, ArH), 7,56-7,61 (m, 1H, ArH), 7,81-7,85 (m, 2H, ArH), 7,93 (ancho, 1H, NH), 8,00 (d, J=8,1 Hz, 1 H, ArH);
CLEM: 393,97 (M+H)⁺.

60 <Ejemplo 6> Preparación de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxooctanamida

Después se añade 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-10(9bH)-ona (500 mg, 1,69 mmol) en DCM anhidro (15 ml), la temperatura es bajada a 0°C. Después de piridina se añade (0,296 ml, 3,39 mmol), ácido 2-oxa octanoico (281 mg, 1,78 mmol) y POCl₃ (0,175 ml, 1,86 mmol) se añaden en este orden a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 horas, las capas orgánicas separadas con agua (100 ml) y DCM (100 ml x 2) se recogen y se lavan con HCl diluido (1N, 50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml) en este orden. Después de eliminar la humedad con sulfato de sodio anhidro y concentrarlos, se realiza la purificación en una cromatografía en columna de gel de sílice flash (acetato de etilo al 15% en hexano) para obtener el compuesto diana blanco 140 mg (20%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,86 (t, J=7,2 Hz, 3H, CH₃), 1,18 (dd, J=3,0 Hz, J=6,9 Hz, 6H, CH₃), 1,26-1,31 (m, 6H, CH₂), 1,53-1,60 (m, 2H, CH₂), 2,77-2,88 (m, 3H, CH₂ + CH), 4,90 (ancho, 1H, OH), 6,73 (s, 1H, ArH), 6,85 (d, J=7,8 Hz, 1H, ArH), 7,28 (d, J=7,8 Hz, 1H, ArH), 7,56-7,61 (m, 1H, ArH), 7,80-7,85 (m, 2H, ArH), 7,98 (ancho, 1H, NH), 8,00 (d, J=8,4 Hz, 1H, ArH); CLEM: 435,97 (M+H)+.

<Ejemplo 7> Preparación de 2-(furan-2-il)-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxoacetamida

Después de que se añadió ácido 2-oxa-2-furilo-acético (237 mg, 1,69 mmol) en DMF:DCM (1:2, 15 ml), EDCI (487 mg, 2,54 mmol) se añade a 0°C. Después de añadir 1-hidroxibenzotriazol (343 mg, 2,54 mmol), se agita a temperatura ambiente durante 15-30 min. Después de añadir 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-10(9bH)-ona (500 mg, 1,69 mmol), se agita a temperatura ambiente durante dos días. Las capas orgánicas separadas con agua (100 ml) y acetato de etilo (70 ml x 3) se recogen y luego se lavan con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) en ese orden. Después de eliminar la humedad con sulfato de sodio anhidro y luego concentrar, se lleva a cabo la purificación en una cromatografía en columna de gel de sílice flash (acetato de etilo al 25%: hexano) para obtener el compuesto diana 40 mg (6%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,18 (d, J=6,9 Hz, 6H, CH₃), 2,84 (sept, J=6,9 Hz, 1H, CH), 4,91 (br, 1H, OH), 6,57-6,59 (m, 1H, ArH), 6,75 (s, 1H, ArH), 6,86 (d, J=7,8 Hz, 1H, ArH), 7,33 (d, J=7,8 Hz, 1H, ArH), 7,57-7,62 (m, 1H, ArH), 7,76 (m, 1H, ArH), 7,81-7,87 (m, 2H, ArH), 8,00-8,06 (m, 2H, ArH), 8,23 (ancho, 1H, NH); CLEM: 417,90 (M+H)+.

<Ejemplo 8> Preparación de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-(1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida

Después de ácido 3-indol glioxálico (195 mg, 1,03 mmol) se coloca en DMF:DCM (1:2, 10 ml), EDCI (296 mg, 1,54 mmol) a 0°C.

Después de que se añadió benzotriazol 1-hidroxi (205 mg, 1,54 mmol), la agitación se lleva a cabo a temperatura ambiente durante 15 - 30 min. Después de añadir 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-10(9bH)-ona (300 mg, 1,03 mmol), se agita a temperatura ambiente durante la noche. Las capas orgánicas separadas con agua (100 ml) y acetato de etilo (70 ml x 3) se recogen y luego se lavan con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) en ese orden. Después de eliminar la humedad con sulfato de sodio anhidro y luego concentrar, se lleva a cabo la purificación en una cromatografía en columna de gel de sílice flash (25%, acetato de etilo: hexano) para obtener el compuesto blanco diana (100 mg, 20%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (dd, J=4,5 Hz, J=6,9 Hz, 6H), 2,86 (sept, J=6,9 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,94 (d, J=8,1 Hz, 1H, ArH), 7,26-7,49 (m, 5H), 8,00-8,17 (m, 4H, ArH), 8,68 (s, 1H), 9,16 (s, 1H); CLEM: 511,86 (M+H)+.

<Ejemplo 9> Preparación de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-3-(4-hidroxi fenilo)-2-oxopropanamida

Después de disolver el ácido 3-(4-hidroxifenil)-2-oxopropanoico (97 mg, 0,54 mmol) en DMF (3 ml), la temperatura se reduce a 0°C y se lleva a cabo la agitación. Después de 10 min, se añaden trietilamina (TEA) (78 mg, 0,77 mmol) y HATU (205 mg, 0,54 mmol). Después de agitar durante 10 min, la temperatura se reduce a 0°C, 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-10(9bH)-ona (150 mg, 0,51 mmol). La temperatura se eleva a la temperatura normal y se agita durante la noche. Después de enjuagar con agua, se elimina la humedad con Na₂SO₄, se filtra y se concentra, se purifica en una cromatografía en columna (AE: Hex=3:7) para obtener el compuesto diana (14 mg, 6%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,17 (d, 6H, J=6,0 Hz), 2,73-2,90 (m, 1H), 3,98-4,07 (m, 2H), 6,68-6,86 (m, 5H), 7,04 (d, 2 H, J=6,0 Hz) 7,52-7,59 (m, 2H), 7,80-7,86 (m, 2H), 7,97-8,00 (d, 1 H, J=9,0 Hz); 457,83 [M+H]⁺, 915,14 [2M+H]⁺ para CLEM

<Ejemplo 10> Preparación de N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-(1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida

Después de b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-7b, 10-dihidro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-(1H-inolol-3-il)-2-oxoacetamida (70 mg, 0,14 mmol) se coloca en etanol:agua (10:1, 10 ml:1 ml), la mezcla se calienta a 60°C. Después de agregar hierro (23 mg, 0,41 mmol) y dos gotas de conc. HCl, calentamiento y reflujo se lleva a cabo durante 3 horas. Después de filtrar el compuesto derivado en un lecho de celita a alta temperatura, el líquido se lava con acetato de etilo (15 ml x 2) y luego se concentra antes de agregar acetato de etilo (100 ml). Después de lavarse con sat. NaHCO₃ (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml) en ese orden, la humedad se elimina con sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración y el secado, se agrega una pequeña cantidad de DCM y luego se aplican ondas ultrasónicas. El compuesto sólido formado en este momento se filtra para obtener el compuesto diana amarillo (50 mg, 75%).

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,19 (d, J=6,9 Hz, 6H, CH₃), 2,85 (sept, J=6,9 Hz, 1H, CH), 6,67-6,73 (m, 2H, ArH), 6,90 (m, 1H, ArH), 7,03 (m, 1H, ArH), 7:25 (m, 2H, ArH), 7,45 (m, 3H, ArH), 8,29 (m, 1H, ArH), 8,64 (m, 1H, ArH); CLEM: 481,90 (M+H)+.

<Ejemplo 11> Preparación de N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxo-2-fenilo acetamida

Después de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxofenil acetamida (100 mg, 0,21 mmol) se añade en etanol:agua (10:1, 10 ml:1 ml), la mezcla se calienta a 60°C. Después de hierro (36 mg, 0,64 mmol) y se añaden dos gotas de HCl conc., se calienta a reflujo durante 2 horas. Después de filtrar el compuesto derivado sobre un lecho de celita a alta temperatura, el líquido se lava con acetato de etilo (15 ml x 2) y luego se concentra antes de añadir acetato de etilo (100 ml). Después de lavarlo con sat. NaHCO₃ (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml) en ese orden, la humedad se elimina con sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración y el secado, se agrega una pequeña cantidad de DCM y luego se aplican ondas ultrasónicas. El compuesto sólido formado en este momento se filtra para obtener el compuesto diana amarillo (90 mg, 90%).

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃), 2,83 (sept, J=6,9 Hz, 1H, CH), 6,67-6,71 (m, 2H, ArH), 6,87 (d, J=7,5 Hz, 1H, ArH), 7,03 (d, J=7,5 Hz, 1H, ArH), 7,31-7,55 (m, 4H, ArH), 7,64-7,69 (m, 1H, ArH), 8,08-8,16 (m, 2H, ArH); CLEM: 442,92 (M+H)+.

<Ejemplo 12> Preparación de N-(4b-hidroxi-7,8-dimetil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxo-2-fenilo acetamida

Después de disolver acetato de 2-oxo-2-fenilo (281 mg, 1,0 mmol) en DCM (10,0 ml), la temperatura se reduce a 0°C. Después de colocar EDCI (230 mg, 1,2 mmol) a 0°C, se agita durante 10 min. Después de agregar HOBt (162 mg, 1,2 mmol) a 0°C y luego agitar durante 10 min, 9b-amino-4b-hidroxi-7,8-dimetil-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-10(9bH)-ona (281 mg, 1,0 mol) se añade a 0°C y luego se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de lavar con agua, eliminar la humedad con Na₂SO₄, concentrar a presión reducida y purificar en una columna, se obtiene el compuesto diana (219 mg, 53%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,17 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 4,87 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,42 -7,47 (m, 2H), 7,55-7,64 (m, 2H), 7,80-7,85 (m, 2H), 8,01 (d, J=7,56 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H) 8,26 (s, 1H), 8,29 (s, 1H); 413,86 [M+H]⁺, 826,98 [2M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 13> Preparación de N-(4b-hidroxi-7,8-dimetil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-(1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida

Después de disolver ácido 2-(1H-indol-3-il)-2-oxo-acético (209 mg, 1,1 mmol) en DCM (10,0 ml), la temperatura se baja a 0°C. Después de colocar EDCI (230 mg, 1,2 mmol) a 0°C, se agita durante 10 min. Después de agregar HOBt (162 mg, 1,2 mmol) a 0°C y luego agitar durante 10 min, 9b-amino-4b-hidroxi-7,8-dimetil-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-10(9bH)-ona (281 mg, 1,0 mol) se añade a 0°C y luego se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de lavar con agua, eliminar la humedad con Na₂SO₄, concentrar a presión reducida y purificar en una columna, se obtiene el compuesto diana (194 mg, 43%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,14 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 5,23 (br s, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,52-7,94 (m, 4H), 8,40 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,87 (s, 2H); 452,83 [M+H]⁺, 904,95 [2M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 14> Preparación de N-(4b-hidroxi-7,8-dimetil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxopropanamida

Después de añadir 9b-amino-4b-hidroxi-7,8-dimetil-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (9bH) (300 mg, 1,07 mmol) en DCM (20 ml), la temperatura se reduce a 0°C. Después de añadir piridina (168 mg, 2,13 mmol) y agitar durante 10 min, se añade ácido 2-oxopropanoico (94 mg, 1,07 mmol). Después de añadir POC₃ (0,1 ml, 1,07 mmol) en estado de

agitación, se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de separar una capa orgánica con DCM (100 ml) y H₂O (100 ml), se lava con 1N HCl y NaCl en ese orden, se elimina la humedad con Na₂SO₄ y se concentra. A continuación, se lleva a cabo una purificación en columna para obtener el compuesto diana (56 mg, 15%).

5 ¹H-RMN (300 MHz - CDCl₃) δ 2,16 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 4,86 (br s, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,57 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,79-7,82 (m, 2H), 7,92-8,00 (m, 2H);
351,83 [M+H]⁺, 702,84 [2M+H]⁺ para CLEM.

10 **<Ejemplo 15> Preparación de N-(4b-hidroxi-7- isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxo-2-fenilo acetamida**

15 Después de disolver ácido fenilo glioxílico (0,30 g, 2,03 mmol) en cloruro de metileno anhidro (10 ml), EDCI (0,38 g, 2,03 mmol), HOBt (0,27 g, 2,03 mmol), 3-(2-amino etil)-9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-10(9bH)-ona (0,50 g, 1,69 mmol) y trietilamina (0,25 g, 2,53 mmol) se añaden y se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de diluir con cloruro de metileno y lavar con agua varias veces, la capa orgánica se seca y filtra. Después de purificar en una cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano=1:2), se obtiene el compuesto diana (0,20 g, 27%).

20 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,16 hasta 1,19 (dd, J=6,9, 3,0 Hz, 2H, CH₂) 2,77-2,89 (m, 1H, CH) 4,93 (s, 1H, OH) 6,75 (s, 1H, ArH) 6,87 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,44 (t, J=8,1Hz, 2H, ArH) 7,57-7,64 (m, 3H, ArH) 7,85 (m, 1H, ArH) 8,02 (d, J=7,5 Hz, 1H, ArH) 8,09 (s, 1H, ArH). 8,26 (d, J=7,2 Hz, 2H, ArH);
MS (EI) m/e (intensidad relativa) 428 (M+H)⁺, 855 (2M+H)⁺ para CLEM.

25 **<Ejemplo 16> Preparación de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxo-2-fenilo acetamida**

30 Después de la adición de ácido glioxílico de fenilo (155 mg, 1,03 mmol) en DMF:DCM (1:2 10 ml) EDCI (296 mg, 1,54 mmol) se añade a 0°C. Después de añadir 1-hidroxibenzotriol (205 mg, 1,54 mmol), se agita a temperatura ambiente durante 15-30 min. Después de añadir 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-10(9bH)-ona (300 mg, 1,03 mmol), se agita a temperatura ambiente temperatura durante la noche. Las capas orgánicas separadas usando agua (100 ml) y acetato de etilo (70 ml x 3) se recogen y se lavan con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) en ese orden. Después de eliminar la humedad con sulfato de sodio anhidro y luego concentrar, se lleva a cabo la purificación en una cromatografía en columna de gel de sílice flash (acetato de etilo hexano al 25%) para obtener el compuesto diana (125 mg, 30%).

35 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (dd, J=3,3 Hz, J=6,9 Hz, 6H, CH₃), 2,86 (sept, J=6,9 Hz, 1H, CH), 6,50 (s, 1H, OH), 6,73 (s, 1H, ArH), 6,94 (d, J=7,8 Hz, 1H, ArH), 7,41-7,49 (m, 3H, ArH), 7,58-7,63 (m, 2H, ArH) + NH), 7,77-7,82 (m, 1H, ArH), 8,26-8,29 (m, 3H, ArH), 8,50 (dd, J=8,1 Hz, J=1 Hz, 1H, ArH);
CLEM: 472,80 (M+H)⁺.

40 **<Ejemplo 17> Preparación de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-4-(metiltio)-2-oxobutanamida**

45 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1.2-b]benzofuran-10(9bH)-ona (500 mg, 1,7 mmol) y piridina (269 mg, 3,4 mmol) se disuelven en DCM. Después de añadir POCl₃ (286 mg, 1,87 mmol) y luego sal sódica del ácido 4-(metiltio)-2-oxobutanoico (318 mg, 1,87 mmol), se agita a temperatura normal durante la noche. Después de lavar con agua, se elimina la humedad con Na₂SO₄, y se realiza la filtración y concentración, se realiza la purificación en una cromatografía en columna (AE: Hex=3:7) para obtener el compuesto diana (50 mg, 7%).

50 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO- d₆) δ 1,12 (d, 6H, J=6,0 Hz), 2,53 (s, 3H), 2,78-2,85 (m, 2H), 3,00-3,15 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 6,87 (d, 1H, J=6,0Hz), 7,28 (d, 1H, J=9,0Hz), 7,61-7,65 (m, 1H), 7,73 (d, 1H, J=6,0 Hz), 7,87-7,91 (m, 2H).

55 **<Ejemplo 18> Preparación de 4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il propil carbamato**

60 Después de disolver 9b-hidroxi-7- isopropil-4b-metoxi-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (300 mg, 1,0 mmol) en DCM (20 ml), se agita a 0°C. Después de disolver el trifosgeno (fosgeno) (300 mg, 1,00 mmol) en TEA (0,14 mL, 1,10 mmol), se agrega a 0°C. Después de disolver la reacción durante 10 min y concentrar a presión reducida, se elimina el fosgeno restante. Después de verificar que el material de partida ha desaparecido usando TLC, se añaden n-propilamina (0,05 ml, 2 eq.) y TEA (2 eq.) en DCM (20 ml) y se disuelven antes de la adición. Después de reaccionar a temperatura normal durante 12 horas, los reactivos se concentran una vez completada la reacción y luego se lleva a cabo la purificación en una cromatografía en gel de sílice (20% AE en Hex) para obtener el compuesto diana (106 mg, 83%).

65 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,71 (t, J=7,5 Hz, 3H), 1,18 (dd, J=6,9 Hz, J=3,0 Hz, 6H), 1,38-1,54 (m, 2H), 2,85 (septeto J=6,9 Hz, 1H), 3,32-3,37 (m, 2H), 3,89 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,87 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,47-7,66 (m,

4H), 7,79 (d, J=7,8 Hz, 1H);
382,29 [M+H]⁺, 763,96 [2M+H]⁺ para CLEM.

5 **<Ejemplo 19> Preparación de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxopropanamida**

10 Después de disolver 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1,2-b] benzofuran-10-ona (464 mg, 1,136 mmol) en THF anhidro (50 ml, 0,02 M), TEA (0,396 ml, 2,839 mmol) se añade mientras se agita lentamente. A continuación, se añade ácido pirúvico (100 mg, 1,136 mmol) a 10°C. Se añade lentamente gota a gota oxocloruro de fósforo (106 ml, 1,136). Después de 5 horas de reacción a temperatura normal, se extrae con acetato de etilo (AE) una vez completada la reacción, se lava con agua, se elimina el agua con Na₂SO₄ y se concentran los reactivos. A continuación, se realiza la purificación en una cromatografía en gel de sílice (15% AE en Hex) para obtener el compuesto diana (70 mg, 15%) y recuperar 100 mg del material de partida.

15 ¹H-RMN (300 MHz, CDC13) δ 1,18 (dd, J=6,9 Hz, J=3,0 Hz 6H), 2,43 (s, 3H), 2,85 (sept, J=6,9 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,93 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,76-7,81 (m, 1H), 8,24 (d, J=7,2 Hz, 1H), 8,50 (d, J=7,8 Hz, 1H);
410,82 [M+H]⁺, 820,82 [2M+H]⁺ para CLEM.

20 **<Ejemplo 20> Preparación de N1-(2,6-dimetilfenil)-N2-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bHindeno[1.2-b]benzofuran-9b-il) oxal amida**

25 Después de disolver ácido 2-((2,6-dimetil)amino)-2-oxo-acético (240 mg, 1,24 mmol) se disuelve en DCM (20 ml), EDCI (357 mg, 1,86 mmol) a 0°C mientras se agita y también se agrega 1-hidroxi benzotriazol (252 mg, 1,86 mmol). Mientras se agita, se agrega 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (404 mg, 1,37 mmol) y luego la reacción se lleva a cabo a temperatura normal durante 24 horas mediante la adición de TEA (0,258 ml, 1,86 mmol) gota a gota. Una vez completada la reacción, se utiliza agua (100 ml) y acetato de etilo (70 ml x 2) para la extracción y luego se lava una vez más con salmuera (50 ml). Después de eliminar el agua con Na₂SO₄, la mezcla obtenida por concentración a presión se purifica en una cromatografía en columna de gel de sílice (15-20% AE en Hex) para obtener el compuesto diana (360 mg, 62%).

30 ¹H-RMN (300 MHz, CD30D) δ 1,16 (d, J=6,9 Hz, 6H), 2,19 (s, 6H), 2,83 (sept, J=6,9 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,90 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,09 (ancho, 3H), 7,42 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,65-7,90 (ancho, 4H);
471,29 [M+H]⁺ para CLEM.

35 **<Ejemplo 21> Preparación de N1-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-N2, N2-dimetil oxal amida**

40 Después de disolver ácido 2-(dimetil amino)-2-oxo-acético (200 mg, 1,71 mmol) en DCM (20 ml), EDCI (654 mg, 3,41 mmol) se añade a 0°C mientras se agitaba, y se añade 1-hidroxibenzotriazol (346 mg, 2,56 mmol). Mientras se agita, se agrega 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (605 mg, 2,05 mmol) y luego se lleva a cabo la reacción a temperatura normal durante 48 horas añadiendo TEA (0,357 ml, 2,56 mmol) gota a gota. Una vez completada la reacción, se utiliza agua (100 ml) y acetato de etilo (70 ml x 2) para extraer y luego se lava una vez más con salmuera (50 ml). Después de eliminar el agua con Na₂SO₄, la mezcla obtenida por concentración a presión se purifica en una cromatografía en columna de gel de sílice (50% AE en Hex) para obtener el compuesto diana (450 mg, 67%).

45 ¹H-RMN (300 MHz, CD30D) δ 1,16 (d, J=6,9 Hz, 6H), 2,82 (sept, J=6,9 Hz, 1H), 2,95 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 6,67 (s, 1H), 6,87 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,62-7,90 (ancho, 4H);
50 394,98 [M+H]⁺, 789,09 [2M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 22> Preparación de N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxo propanamida

55 Después de disolver N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxo propanamida (200 mg, 0,49 mmol) en etanol:agua (10:1, 10 ml), hierro (82 mg, 1,46 mmol) se añade. Después de agregar conc. HCl (2 gotas) y reaccionando a 90°C durante 2 horas, se lleva a cabo una filtración con celite a alta temperatura una vez completada la reacción y luego se lava con acetato de etilo. Después de extraer con DCM y lavar con agua, se lava nuevamente con salmuera (50 ml). El agua se elimina con Na₂SO₄ y los reactivos se concentran antes de realizar la purificación en una cromatografía en columna de gel de sílice (33% AE en Hex) para obtener el compuesto diana (70 mg, 38%).

60 ¹H-RMN (300 MHz, CD30D) δ 1,18 (d, J=6,9 Hz, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,83 (sept, J=6,9 Hz, 1H), 6,66-6,70 (m, 2H), 6,87 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,34-7,45 (m, 2H); 380,96 [M+H]⁺ para CLEM.

65

<Ejemplo 23> Preparación de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran 9b-il)-2-oxo-2-(3, 4, fenilo 5-trimetoxi)acetamida

Después de ácido 2-oxo-2-(3, 4, fenilo 5-trimetoxi)acético (25 mg, 0,10 mmol) se disuelve en DCM (1 ml), se añaden HATU (59,4 mg, 0,16 mmol) y DIPEA (0,028 ml, 0,16 mmol) en secuencia mientras se agita a 0°C. Después de aproximadamente 5 min, se añade 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (34 mg, 0,11 mmol) y la reacción se lleva a cabo durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se utilizan DCM (50 ml x 2) y agua para la extracción y se lava con salmuera. Después de eliminar el agua con Na₂SO₄ y luego concentrar a presión reducida, se lleva a cabo la purificación en una cromatografía en columna de gel de sílice (40% AE en Hex) para obtener el compuesto diana (50 mg, 93%).

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) delta 1,15 (dd, J=6,9 Hz, J=1,8 Hz, 6H), 2,81 (sept, J=6,9 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,91 (s, 6H), 6,68 (s, 1H), 6,87 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,79-7,90 (m, 3H), 7,99 (d, J=7,8 Hz, 1H); 517,85 [M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 24> Preparación de (E)-4-(3,4-dimetoxifenil)-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxobut-3-enamida

Después de disolver (E)-4-(fenilo 3,4-dimetoxi)-2-oxobut-3-enoico (25 mg, 0,11 mmol) en DCM (1 ml), se añaden HATU (61 mg, 0,16 mmol) y DIPEA (0,028 ml, 0,16 mmol) en ese orden mientras se agita a 0°C.

Después de aproximadamente 5 min, 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (35 mg, 0,12 mmol) se añade y luego se lleva a cabo la reacción durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se utilizan DCM (50 ml x 2) y agua para la extracción y se lava con salmuera. Después de eliminar el agua con Na₂SO₄ y luego concentrar a presión reducida, se lleva a cabo la purificación en una cromatografía en columna de gel de sílice (40% AE en Hex) para obtener el compuesto diana (40 mg, 74%).

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,16 (d, J=6,9 Hz, 6H), 2,83 (sept, J=6,9 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,68 (s, 1H), 6,90 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,25 (ancho, 3H) 7,31 (s, 1H), 7,41 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,79-7,98 (m, 4H); 513,87 [M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 25> Preparación de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-3-(fenilo 2-nitro)-2-oxo propanamida

Ácido 3-(2-nitrofenil)-2-oxo-propiónico (185 mg, 0,88 mmol) se disuelve en DCM (20 ml, 0,044 M). Después de agitar a 0°C durante 10 min, se añaden HATU (502,8 mg, 1,32 mmol) y DIPEA (171 mg, 1,32 mmol). Después de agitar a 0°C durante 10 min, 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (300 mg, 0,88 mmol) y luego se agita a temperatura normal durante 18 horas. Después de extraer con acetato de etilo (AE) y lavar con agua, el reactivo se concentra y se purifica en una cromatografía en columna de gel de sílice (50% AE en Hex) para obtener el compuesto diana (250 mg, 53%).

¹H-RMN (300 MHz, CDC13): δ 1,16 a 1,19 (m, 6H), 2,80-2,89 (m, 1H), 4,48-4,70 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,93 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,39-7,53 (m, 3H), 7,62 (t, J=9,0 Hz, 1H), 7,80 (t, J=9,0 Hz, 1H), 8,18 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,27 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,0 Hz, 1H); 531,88 [M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 26> Preparación de N-(2,6-dimetilfenil)-N₂-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il) oxal amida

Ácido 2-((2,6-dimetil fenilo)amino)-2-oxo-acético (170 mg, 0,88 mmol) se disuelve en DCM (20 ml, 0,044 M). Después de agitar a 0°C durante 10 min, se añaden EDCI (253,5 mg, 1,32 mmol) y HOBt (133,8 mg, 1,32 mmol). Después de agitar a 0°C durante 10 min, TEA (178,6 mg, 1,32 mmol) y 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (300 mg, 0,88 mmol) se añade antes de agitar a temperatura normal durante 18 horas. Después de extraer con acetato de etilo (AE) y lavar con agua, los reactivos se concentran y purifican por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (90 mg, 20%).

¹H-RMN (300 MHz, CDC13): δ 1,17-1,20 (m, 6H), 2,23 (s, 6H) 2,82-2,91 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,93-6,95 (m, 1H), 7,08-7,14 (m, 3H), 7,48-7,50 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,81 (t, J=9,0 Hz 1H), 7,95 (s, 1H), 8,27-8,29 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,51-8,53 (m, 2H); 515,97 [M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 27> Preparación de N1-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran 9b-il)-N2-metil oxal amida

5 Mono-(N-metil)-amida oxalato (104,7 mg, 1,02 mmol) se disuelve en DCM (6 ml, 0,1 M). Después de agitar a 0°C durante 10 min, se añaden HATU (386,2 mg, 1,02 mmol) y DIPEA (131 mg, 1,02 mmol). Después de agitar a 0°C durante 10 min, 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (200 mg, 0,68 mmol) se añade antes de agitar a temperatura normal durante 18 horas. Después de agitar más a 50°C durante 3 horas, se añade DMF (6 ml) y se vuelve a agitar durante 1 hora. Después de extraer con acetato de etilo (AE) y lavar con agua, los reactivos se concentran y purifican por cromatografía en columna de gel de sílice (50% AE en Hex) para obtener el compuesto diana (37 mg, 24%).

10 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,13 (d, J=7 Hz, 6H), 2,66 (d, J=500 Hz, 3H), 2,79-2,84 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,88 (d, J=8 Hz, 1H), 7,27-7,34 (m, 1H), 7,56-7,98 (m, 4H), 8,20-8,30 (m, 1H), 8,46-8,54 (m, 1H), 8,66-8,67 (m, 1H); 380,82 [M+H]⁺ para CLEM.

15 **<Ejemplo 28> Preparación de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-3 metilo-2-oxopentanamida**

Después de añadir y disolver la sal sódica, el ácido 3-metil-2-oxopentanoico (300 mg) es 1N HCl, se agita durante 5 min, se extrae con acetato de etilo y se concentra realizado a presión reducida para obtener ácido 3-metil-2-oxopentanoico (180 mg, 1,38 mmol) que se disuelve en THF (0,1 M, 14 ml). A continuación, se agrega 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (517 mg, 1,52 mmol) y mientras que la agitación se lleva a cabo a -10°C durante 15 min, POCl₃ (14,0 ml, (0,2 M en THF), 2,76 mmol) se añade lentamente con una bomba de jeringa durante 15 min y la agitación se lleva a cabo. Después de añadir POCl₃, la reacción se lleva a cabo a temperatura normal durante 2 horas, y una vez completada la reacción, la concentración se lleva a cabo a presión reducida. Se utiliza AE y agua para realizar la extracción, y la capa orgánica se lava con agua y salmuera antes de eliminar el agua con Na₂SO₄ y concentrar a presión reducida. Finalmente, se utiliza una columna llena de sílice para realizar la purificación antes de obtener el compuesto diana (90 mg, 15%).

20 ¹H-RMN (300 MHz, CDC 13): δ 0,84-0,94 (m, 3H), 1,07-1,13 (m, 3H), 1,17-1,21 (m, 6H), 1,30-1,46 (m, 1H), 1,65-1,79 (m, 1H), 2,81-2,90 (m, 1H), 3,31-3,41 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,93 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,43 (t, J=7,9 Hz, J=10,2 Hz, 2H), 7,75-7,81 (m, 1H), 8,25 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,49 (d, J=8,0 Hz, 1H); 453,46 [M+H]⁺ para CLEM.

30 **<Ejemplo 29> Preparación de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-3-metil-2-oxopentanamida**

35 Después de añadir y disolver la sal de sodio ácido 3-metil-2-oxo-pentanoico (300 mg) está en HCl, se realiza agitación durante 5 min, la extracción se lleva a cabo con acetato de etilo, y la concentración se lleva a cabo bajo presión reducida para obtener ácido 3-metil-2-oxopentanoico (180 mg, 1,38 mmol) que se disuelve en THF (0,1 M, 14 ml). A continuación, se añade 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (450 mg, 1,52 mmol) y mientras se agita a -10°C durante 15 min, se añade lentamente POCl₃ (14,0 ml, (0,2 M en THF), 2,76 mmol) con una bomba de jeringa durante 15 min y se agita. Después de añadir POCl₃, la reacción se lleva a cabo a temperatura normal durante 2 horas, y una vez completada la reacción, la concentración se lleva a cabo a presión reducida. Se utiliza AE y agua para realizar la extracción, y la capa orgánica se lava con agua y salmuera antes de eliminar el agua con Na₂SO₄ y concentrar a presión reducida. Finalmente, se utiliza una columna llena de sílice para realizar la purificación antes de obtener el compuesto diana (190 mg, 30%).

45 ¹H-RMN (300 MHz, CDC13): δ 0,82-0,92 (m, 3H), 1,04-1,11 (m 3H), 1,16-1,25 (m, 6H), 1,31-1,42 (m, 1H), 1,63-1,77 (m, 1H), 2,79-2,88 (m, 1H), 3,33-3,39 (m, 1H), 6,84-6,87 (m, 1H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,56-7,61 (m, 1H), 7,80-7,85 (m, 2H), 7,90-7,93 (m, 1H), 8,00 (d, J=7,8 Hz, 1H); 407,97 [M+H]⁺ para CLEM.

50 **<Ejemplo 30> Preparación de N1-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-mtro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-N2-N2-dimetil oxal amida**

Mientras ácido 2-(dimetil amino)-2-oxo-acético (180 mg, 1,54 mmol) se añade en DCM (0,1 M, 15,0 ml) a 0°C y se agita, HATU (878 mg, 2,31 mmol) y DIPEA (0,4 ml, 2,31 mmol) se añade antes de agitar. Finalmente, se agrega 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (500 mg, 1,69 mmol) y luego la agitación se lleva a cabo a temperatura normal durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se utiliza agua y DCM para la extracción, se vuelve a lavar con agua y se elimina el agua con Na₂SO₄ antes de realizarse la concentración a presión reducida. Finalmente, se utiliza una columna llena de sílice para realizar la purificación antes de obtener el compuesto diana (550 mg, 81%).

60 ¹H-RMN (300 MHz, CDC13): δ 1,17-1,19 (m, 6H), 1,30-1,46 (m, 1H), 2,81-2,87 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 6,70 (s, 1H), 6,91 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,75-7,81 (m, 1H), 8,24 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J=8,0 Hz, 1H); 439,88 [M+H]⁺ para CLEM.

65 **<Ejemplo 31> Preparación de N1-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-N2, N2-dimetil oxal amida**

Después de disolver N1-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-N2, N2-dimetil oxal amida (200 mg, 0,46 mmol) se disuelve en EtOH:H₂O (10:1) (0,02 M, 23,0 ml), se añade polvo de hierro (77 mg, 1,38 mmol). Mientras se agita, se añade lentamente conc. HCl (3 gotas) y se deja que la reacción se coloque a 120°C durante 1,5 horas. Una vez completada la reacción, se enfría a temperatura normal, se concentra a presión reducida, se extrae con agua y acetato de etilo y se vuelve a lavar con agua antes de eliminar el agua con Na₂SO₄ y luego la concentración se lleva a cabo a presión reducida. Finalmente, se utiliza una columna llena de sílice para la purificación para obtener el compuesto diana (75 mg, 40%).

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,17 (d, J=6,3 Hz, 6H), 2,78-2,87 (m, 1H), 2,94. (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 6,65-6,72 (m, 2H), 6,83-6,86 (m, 1H), 6,98-7,00 (m, 1H), 7,35-7,37 (m, 1H), 7,42 -7,47 (m, 1H); 409,94 [M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 32> Preparación de 2-((4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)amino)-2-oxo acetato de etilo

Se disuelve 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (0,5 g, 1,69 mmol) en THF (17 ml, 0,10 mmol). Se añaden lentamente TEA (0,36 ml, 2,54 mmol) y acetato de etil-2-cloro-2-oxo (0,17 ml, 1,52 mmol) a -10°C. Después de agitar durante 12 horas, se concentra THF. Después de añadir DCM, se lava con agua y salmuera. Después de añadir Na₂SO₄ y filtrar, se realiza la concentración. Se utiliza una columna llena de sílice para la purificación para obtener el compuesto diana (400 mg, 60%).

¹H-RMN (300 MHz, CDC13) δ 1,16-1,39 (m, 9H), 2,78-2,87 (m, 1H), 4,31-4,39 (m, 2H), 4,91 (br, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,84 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,58 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,80-7,93 (m, 2H), 7,80 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,11 (ancho, 1H); 396,24 [M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 33> Preparación de 2-((4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)amino)-2-oxoacetato de etilo

9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (0,5 g, 1,47 mmol) es disuelto en THF (15 ml, 0,10 mmol). Se añaden lentamente TEA (0,31 ml, 2,21 mmol) y acetato de etil-2-cloro-2-oxo (0,15 ml, 1,32 mmol) a -10°C. Después de agitar durante 12 horas, se concentra THF. Después de añadir DCM, se lava con agua y salmuera. Después de añadir Na₂SO₄ y filtrar, se realiza la concentración. Se usa una columna llena de sílice para la purificación para obtener el compuesto diana (240 mg, 60%).

¹H-RMN (300 MHz, CDC13) δ 1,17-1,22 (m, 6H), 1,36 (t, J=7,2 Hz, 3H), 2,79-2,90 (m, 1H), 4,30-4,37 (m, 2H), 6,44-6,53 (m, 1H), 7,1 (ancho, 1H), 6,93 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,54 (ancho, 1H), 7,77 (t, J=7,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J=6,6 Hz, 1H), 8,48 (d, J=7,8 Hz, 1H); 441,21 [M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 34> Preparación de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxo pentanamida

Ácido 2-oxo pentanoico (100 mg, 0,86 mmol) se disuelve en THF (17 ml, 0,05 M). A continuación, 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (351,2 mg, 1,03 mmol) y TEA (0,30 ml, 2,25 mmol) se añaden y se baja la temperatura a -10°C antes de POC_l₃ (0,12 ml, 1,29 mmol) se añade lentamente en gotas. Mientras se eleva lentamente la temperatura hasta la temperatura normal, se agita durante 4 horas y luego se concentra el THF. Después de añadir DCM, se lava con agua y salmuera. Después de añadir Na₂SO₄ y filtrar, se realiza la concentración. Se usa una columna llena de sílice para la purificación para obtener el compuesto diana (150 mg, 39%).

¹H RMN (300 MHz, CDC13) δ 0,93 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,16-1,20 (m, 6H), 1,6 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,60-1,67 (m, 2H), 2,81-2,90 (m, 3H), 6,45 (ancho, 1H), 6,71 (ancho, 1H), 6,93 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,78 (t, J=7,8 Hz, 1H), 8,24 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,50 (d, J=8,1 Hz, 1H); 439,25 [M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 35> Preparación de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxooctanamida

Ácido 2-oxo octanoico (100 mg, 0,63 mmol) se disuelve en THF (13 ml, 0,05 M). A continuación, 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (257,3 mg, 0,76 mmol) y TEA (0,22 ml, 1,58 mmol) y la temperatura se reduce a -10°C antes de añadir lentamente en gotas POC_l₃ (0,09 ml, 1,26 mmol). Mientras se eleva lentamente la temperatura hasta la temperatura normal, se agita durante 4 horas y luego se concentra el THF. Después de añadir DCM, se lava con agua y salmuera. Después de añadir Na₂SO₄ y filtrar, se realiza la concentración. Se utiliza una columna llena de sílice para la purificación para obtener el compuesto diana (70 mg, 23%).

¹H-RMN (300 MHz, CDC13) δ 0,82-0,88 (m, 3H), 1,16-1,29 (m, 12H), 1,49-1,62 (m, 3H), 2,81-2,90 (m, 2H), 6,44 (ancho, 1H), 6,71 (ancho, 1H), 6,92 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,78 (t J=8,1 Hz, 1H), 8,24 (d, J=7,5 Hz,

1H), 8,49 (d, J=8,1 Hz, 1H);
481,20 [M+H]⁺ para CLEM

[Ejemplo 36> Preparación de 2-((1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)amino)-2-oxoacetato de etilo

2-((4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)amino)-2-oxoacetato de etilo (100 mg, 0,23 mmol) se disuelve en EtOH:agua=10:1 (5 ml, 0,05 M). Se añade Fe (38,5 mg, 0,69 mmol) y 1 gota de HCl (Cat). Se lleva a reflujo durante 2 horas. Después de diluir con acetato de etilo (AE) y luego lavar con agua, se extrae su capa de AE. Se concentra acetato de etilo y los reactivos se disuelven en DCM. Después de lavar con agua y salmuera, se añade Na₂SO₄ y se filtra y concentra. Se utiliza una columna llena de sílice para la purificación para obtener el compuesto diana (47 mg, 50%).

¹H-RMN (300 MHz, CD30D) δ 1,17 (d, J=6,9 Hz, 6H), 1,29-1,35 (m, 1H), 4,27-4,34 (m, 2H), 6,67 (s, 2H), 6,87 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,34-7,47 (m, 2H);
410,7 [M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 37> Preparación de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-3,3-dimetil-2-oxobutanamida

Se añade 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (500 mg, 1,26 mmol) a THF (25 ml, 0,05 M). Después de añadir ácido 3,3-dimetil-2-oxo butírico (137 mg, 1,05 mmol) y luego TEA (0,4 ml, 2,64 mmol), se enfría a -10°C. Mientras se añade lentamente POCl₃ (0,149 mg, 1,56 mmol) y se mantiene la temperatura, se agita durante 3 horas. La concentración se lleva a cabo a presión reducida, se agrega acetato de etilo en exceso, se elimina el agua con Na₂SO₄ y la concentración se realiza a presión reducida antes de realizar la separación en una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (247 mg, 36%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,15 (d, J=6,6 Hz, 6H), 1,24 (s 9H), 2,82 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,87 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,92 (s, 1H);
407,92 [M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 38> Preparación de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-4-metil-2-oxopentanamida

9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (300 mg, 0,88 mmol) en DCM (6 ml, 0,15 M). Se añaden EDCI (340 mg, 1,76 mmol) y TEA (0,4 ml, 2,64 mmol). Después de añadir HOBt (240 mg, 1,76 mmol) y ácido 4-metil-2-oxopentanoico (120 mg, 0,88 mmol), se agita a temperatura normal durante 12 horas. Se añade más DCM para diluir y luego se lava con agua. Se elimina el agua con Na₂SO₄, se concentra a presión reducida y luego se purifica con cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (68 mg, 16%).

¹H-RMN (300 MHz, CDC13): δ 0,92 (t, J=5,3 Hz, 6H), 1,17 (t, J=3,9 Hz, 6H), 2,16 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,92 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,77 (t, J=7,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,48 (d, J=7,9 Hz, 1H);
452,90 [M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 39> Preparación de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran 9b-il)-2-oxo-4-fenilo butanamida

Si bien se añade ácido 2-oxo-4-fenilo butírico (50 mg, 0,28 mmol) en DCM (0,1 M, 3,0 ml) a 0°C y se agita, se añaden HATU (160 mg, 0,42 mmol) y luego DIPEA (0,07 ml, 0,42 mmol) antes de agitar. Finalmente, se agrega 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (83 mg, 0,28 mmol) y se agita a temperatura normal durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se utilizan agua y DCM para la extracción y se vuelve a lavar con agua antes de eliminar el agua con Na₂SO₄ y luego se lleva a cabo la concentración a presión reducida. Finalmente, se utiliza una columna llena de sílice para la purificación para obtener el compuesto diana (35 mg, 28%).

¹H-RMN (300 MHz, CD30D): δ 1,15 a 1,18 (m, 6H), 1,91-2,15 (m, 2H), 2,72-2,88 (m, 3H), 3,7 a 3,11 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,88-6,90 (m, 1H), 7,14-7,22 (m, 4H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,52-8,03 (m, 5H);
456,51 [M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 40> Preparación de N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-3-metil-2-oxopentanamida

Después de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-3-metil-2-oxopentanamida (80 mg, 0,18 mmol) se disuelve en EtOH: H₂O (10:1) (0,02 M, 9,0 ml), se añade polvo de hierro (30 mg, 0,54 mmol) y se agita antes conc. Finalmente se añade lentamente HCl (2 gotas) y luego se lleva a cabo la reacción a

120°C durante 3 horas.

Una vez completada la reacción, se lleva a cabo el enfriamiento a temperatura normal, se lleva a cabo la concentración bajo presión reducida, agua y acetato de etilo se utilizan para la extracción, y se lleva a cabo el lavado con agua de nuevo antes que el agua se elimina con Na₂SO₄ y luego se lleva a cabo la concentración a presión reducida. Finalmente, se usa una columna llena de sílice para la purificación para obtener el compuesto diana (40 mg, 53%).

¹H-RMN (300 MHz, CD30D): δ 0,85-0,94 (m, 3H), 1,04-1,09 (m 3H), 1,18 (d, J=6,7 Hz, 6H), 1,30-1,40 (m, 2H), 2,77-2,89 (m, 1H) 6,65-6,71 (m, 2H), 6,86-6,88 (m, 1H), 6,98-7,01 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,42-7,48 (m, 1H); 422,89 [M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 41> Preparación de 3-bromo-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxopropanamida

9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (425 mg, 1,44 mmol) se añade en THF (10 ml, 0,1 M). Después de añadir lentamente TEA (0,417 ml, 1,29 mmol), se añade ácido 3-bromo-2-oxopropiónico (200 mg, 1,198 mmol). Después de enfriar a -10°C y luego añadir lentamente una solución de oxocloruro de fósforo 0,2 M (12,0 ml, 2,40 mmol), se agita durante 5-6 horas. Una vez completada la reacción, se concentra a presión reducida para eliminar el THF y se utilizan agua y acetato de etilo para la extracción. Después de volver a lavar con agua, se elimina el agua con Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Finalmente, se usa una columna llena de sílice para la purificación para obtener el compuesto diana (70 mg, 13%).

¹H-RMN (300 MHz, CDC13) δ 1,19 (dd, J=6,9 Hz, J=2,4 Hz, 6H), 2,87 (sept, J=6,9 Hz, 1H), 4,28-4,51 (m, 2H), 6,79 (s, 1H) 6,97 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,64-7,71 (m, 2H), 7,88-7,93 (m, 2H), 8,07 (d, J=7,8 Hz, 1H).

<Ejemplo 42> Preparación de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2,4-dioxo-4-(piridin-4-il)butanamida

Se añade ácido 2,4-dioxo-4-(piridin-4-il) butírico (25 mg, 0,13 mmol) a DCM (1,5 ml) y se enfría a 0°C C. Se añaden HATU (74 mg, 0,19 mmol) y DIPEA (0,034 ml, 0,19 mmol). Después de 5 minutos, se agrega 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (42 mg, 0,14 mmol) y luego se agita durante 24 horas. Después de inactivar con agua, se añade DCM (50 ml x 2). Después de usar agua y acetato de etilo para la extracción y luego volver a lavar con agua, se elimina el agua con Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Finalmente, se usa una columna llena de sílice (10% MeOH en DCM) para la purificación para obtener el compuesto diana (45 mg, 74%).

¹H-RMN (300 MHz, CD30D) δ 1,19 (d, J=6,9 Hz, 6H), 2,83 (sept, J=6,9 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,38 (s, 1H) 7,64 (s, 1H), 7,83-7,85 (m, 4H), 7,97 (s, 1H), 8,67-8,76 (m, 2H); 470,77 [M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 43> Preparación de ácido 4-((4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il amino)-4-oxo)butanoico

4-((4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)amino)-4-oxo sal de trietilamina del ácido butírico (300 mg, 0,60 mmol) se añade en EtOAc (10 ml, 0,06 M). Después de añadir HCl (1N, 10 ml) a temperatura normal, se realiza agitación durante 5 min. Después de utilizarse agua y acetato de etilo para la extracción y después de llevarse a cabo de nuevo lavado con agua, el agua se elimina con Na₂SO₄ y concentración bajo presión reducida se lleva a cabo. Finalmente, una columna llena con sílice se utiliza para la purificación para obtener el compuesto diana (240 mg, cuant.).

¹H-RMN (300 MHz, CD30D) δ 1,16 (d, J=6,9 Hz, 6H), 2,53-2,60 (m, 4H), 2,83 (sept, J=6,9 Hz, 1H), 6,87 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,57-7,60 (m, 1H), 7,74-7,83 (m, 2H), 7,90 (s, 1H); 395,92 [M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 44> Preparación de N1-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-N4,N4-dimetil succinamida

Ácido 4-((4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)amino)-4-oxo butírico (100 mg, 0,25 mmol) se añade en DCM (2,5 ml) y se enfría a 0°C. Después de añadir HATU (144 mg, 0,38 mmol) y DIPEA (0,110 ml, 0,63 mmol), se agita durante 5 min. Después de cloruro de dimetilamina (25 mg, 0,30 mmol), se agita durante 24 horas. Después de inactivar con agua, se añade DCM (50 ml x 2). Después de utilizar agua y acetato de etilo para la extracción y luego volver a lavar con agua, se elimina el agua con Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Finalmente, se usa una columna llena de sílice (2:1=EtOAc: Hx) para la purificación para obtener el compuesto diana (60 mg, 56%).

¹H-RMN (300 MHz, CD30D) δ 1,16 (d, J=6,9 Hz, 6H), 2,59 (m, 4H), 2,81 (sept, J=6,9 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 6,86 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,56-7,59 (m, 1H), 7,73-7,82 (m, 2H), 7,90-7,92 (m, 1H); 422,96 [M+H]⁺, 844,92 [2M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 45> Preparación de N1-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-N4-isopropil succinamida

Se añade ácido 4-((4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)amino)-4-oxo butírico (100 mg, 0,25 mmol) en DCM (2,5 ml) y se enfría a 0°C. Después de añadir HATU (144 mg, 0,38 mmol) y DIPEA (0,066 ml, 0,38 mmol), se agita durante 5 min. Después de añadir isopropilamina (0,025 ml, 0,30 mmol), se agita durante 24 horas. Después de inactivar con agua, se añade DCM (50 ml x 2). Después de utilizar agua y acetato de etilo para la extracción y luego volver a lavar con agua, se elimina el agua con Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Finalmente, se usa una columna llena de sílice (DCM: EtOAc=1:1) para la purificación para obtener el compuesto diana (30 mg, 27%).

¹H-RMN (300 MHz, CD30D) δ 1,10 (d, J=6,6 Hz, 6H), 1,16 (d, J=6,9 Hz, 6H), 2,38 (t, J=7,8 Hz, 2H), 2,55 (t, J=7,8 Hz, 2H), 2,82 (sept, J=6,9 Hz, 1H), 3,92 (sept, J=6,6 Hz, 1H) 6,64 (s, 1H), 6,86 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,53-7,83 (m, 4H); 436,91 [M+H]⁺, 873,01 [2M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 46> Preparación de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)cianamida

Se añade 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (295 mg, 1,0 mmol) en THF (5 ml, 0,1 M) y se enfría hasta 0°C. Se añade lentamente TEA (0,14 ml, 1,0 mmol). Se añade lentamente una solución de 5 ml de bromuro de cianógeno (95,2 mg, 0,9 mmol) durante 15 min y se agita. Se lleva a cabo la agitación a 0°C durante 3 horas. El sólido se filtra y se separa y el sólido se lava con THF. El líquido separado por filtración se concentra a presión reducida (DCM/Hx) y se recristaliza para obtener el compuesto diana (150 mg, 47%).

¹H-RMN (300 MHz, CD30D) δ 1,14-1,20 (s, 6H), 2,86 (sept, J=6,9 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,95 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,67-7,72 (m, 1H), 7,84-8,10 (m, 3H); 320,77 [M+H]⁺, 640,86 [2M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 47> Preparación de N1-(4-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-N2-(2,6-dimetil fenilo) oxal amida

Después de la adición de N1-(fenilo 2,6-dimmetil)-N2-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il) oxal amida (70 mg, 0,136 mmol), Fe (23 mg, 0,407 mmol) y HCl (2 gotas) se añaden en 10:1 10 ml mezcla de EtOH y H₂O, se realiza agitación a 90°C durante 2 horas. Después de filtrar con celita, se concentra. Después de diluir con acetato de etilo (AE) y lavar con agua, se extrae la capa de AE. Los reactivos se concentran y la purificación se lleva a cabo en una cromatografía en columna de gel de sílice (50% AE en Hex) para obtener el compuesto diana (43 mg, 65%).

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,14 (s, 6H), 2,12 (s - 6H), 2,75-2,91 (m, 1H), 6,66-6,70 (m, 3H), 6,85-6,92 (m, 2H), 7,05-7,10 (m, 3H), 8,09 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 10,12 (s, 1H); 485,74 [M+H]⁺ 971,09 [2M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 48> Preparación de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-(4-metil piperazin-1-il)-2-oxoacetamida

Después de añadir ácido 2-(4-metil piperazin-1-il)-2-oxoacético (80 mg, 0,46 mmol) en DCM (0,1 M, 5,0 ml) a 0°C y agitarse, se añaden HATU (262 mg, 0,69 mmol) y DIPEA (0,12 ml, 0,69 mmol) y luego se agita. Finalmente, se añade 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (150 mg, 0,51 mmol) y se agita a temperatura normal durante 12 horas. Una vez completada la reacción, el sólido formado se filtra y luego se disuelve en AE nuevamente. Se utilizan agua y acetato de etilo para la extracción y se lava con agua antes de eliminar el agua con Na₂SO₄ y se lleva a cabo la concentración a baja concentración para obtener el compuesto diana (70 mg, 33%).

¹H-RMN (300 MHz, CD30D): δ 1,15 (d, J=6,9 Hz, 6H), 2,54 (s, 3H), 2,79-2,81 (m, 4H), 3,70 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,87 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,84 (s, 2H); 449,86 [M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 49> Preparación de N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-4-metil-2-oxopentanamida

N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-ilo)-4-metil-2-oxopentanamida (50 mg, 0,11 mmol) se añade en EtOH: H₂O (10:1, 5,5 ml, 0,02 M) y Fe (19 mg, 0,33 mmol) y ácido acético (2 gotas) se añaden antes de calentar y se agita a 90°C durante 3 horas. Se utiliza un tubo de separación lleno de celita para eliminar el Fe y luego se lleva a cabo la concentración a presión reducida. Después de añadir acetato de etilo en exceso, se lava con agua, se elimina el agua con Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida, se separa en una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (36 mg, 78%).

¹H-RMN (300 MHz, CDC13): δ 0,93 (d, J=4,5 Hz, 6H), 1,16 (d, J=6,8 Hz, 6H), 2,13 (m, 1H), 2,65 (d, J=6,7 Hz, 2H), 2,84 (t, J=3,5 Hz, 1H), 6,67 (d, J=11,0 Hz, 2H), 6,86 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,44 (t, 8,1 Hz, 1H); 423,48 [M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 50> Preparación de N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxohexanamida

5 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxo hexanamida (50 mg, 0,11 mmol) se añade en EtOH:H₂O (10:1, 5,5 ml, 0,02 M) y se añaden Fe (19 mg, 0,33 mmol) y ácido acético (2 gotas) antes de calentar y se agita a 90°C durante 3 horas. Se utiliza un tubo de separación lleno de celita para eliminar el Fe y luego se lleva a cabo la concentración a presión reducida. Después de agregar acetato de etilo en exceso, se lava con agua, se elimina el agua con Na₂SO₄, se concentra a presión reducida, se separa en una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (21 mg, 42%).

10 ¹H-RMN (300 MHz, CD30D) δ 0,89 (s, 4H), 1,16 (d, J=6,8 Hz 6H), 1,53 (m, 2H), 2,79 (m, 3H), 2,98 (s, 1H), 3,63 (s, 1H), 6,65 (m, 2 H, 6,86 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,44 (m, 1H); 450,01 [M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 51> Preparación de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2 mesitilo-2-oxoacetamida

20 Después de disolver ácido mesitilo glioxálico (100 mg, 0,52 mmol) se disuelve en DCM (5,2 ml, 0,1 M), HATU (296,6 mg, 0,78 mmol) y DIPEA (0,136 ml, 0,78 mmol). Finalmente, se añade un compuesto amínico (193,9 mg, 0,57 mmol) antes de agitar durante 12 horas. Finalizada la reacción, se lava con diclorometano, solución acuosa de NaHCO₃ y agua y luego el agua se elimina con Na₂SO₄ antes de realizar la concentración a presión reducida. La separación se lleva a cabo en una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (91 mg, 34%).

25 ¹H-RMN (300 MHz, CD30D) δ 1,17 (d, J=6,6 Hz, 6H), 2,22 (d, J=9,6 Hz, 9H), 6,74 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,95 (d, J=7,8 Hz, 2H) 7,44 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,11 (d, J=6,9 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H); 515,0 [M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 52> Preparación de N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxopentanamida

30 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxo pentanamida (50 mg, 0,114 mmol) se disuelve en EtOH: agua=10:1 (5 ml, 0,02 M) antes de agregar Fe (19,1 mg, 0,34 mmol) y una gota de HCl (Cat) y luego se agita a 90°C durante 4 horas. Una vez completada la reacción, el lavado se lleva a cabo con diclorometano y agua y el agua se elimina con Na₂SO₄ para obtener el compuesto diana (19,7 mg, 42%) con TLC prep.

35 ¹H-RMN (300 MHz, CD30D) δ 0,93 (t, 7,5 Hz, 3H), 1,17 (d, 6.6 Hz, 6H), 1,28 (br, 1H), 1,57-1,64 (m, 2H), 2,74-2,85 (m, 2H), 6,66-6,70 (m, 2H), 6,86 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J=7,5 Hz, 1H) 7,35 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,43-4,47 (m, 1H); 409,8 [M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 53> Preparación de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxo-4-fenilo butanamida

45 Después de disolver ácido 2-oxo-4-fenilo butírico (50 mg, 0,28 mmol) en DCM (2,81 ml, 0,1 M), HATU (160 mg, 0,42 mmol) y DIPEA (0,073 ml), 0,42 mmol) y un compuesto nitro (105,1 mg, 0,31 mmol), y luego se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se utilizan diclorometano, una solución acuosa de NaHCO₃ y agua para lavar antes de eliminar el agua con Na₂SO₄ y se lleva a cabo la separación en una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (35 mg, 25%).

50 ¹H-RMN (300 MHz, CD30D) δ 1,18 (d, J=6,3 Hz, 6H), 2,82- 2,93 (m, 4H), 3,10 a 3,11 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,94 (d, 1=7,2 Hz, 1H), 7,14-7,26 (m, 5H), 7,39 (t, 7,2 Hz, 1H), 7,86-7,89 (m, 1H), 8,51-8,55 (m, 1H); 501,51 [M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 54> Preparación de N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-mesitil-2-oxoacetamida

55 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-ilo)-2-oxopentanamida (50 mg, 0,114 mmol) se disuelve en EtOH:agua=10:1 (5 ml, 0,02 M) antes de añadir Fe (19,1 mg, 0,34 mmol) y una gota de HCl (Cat) y luego la agitación se lleva a cabo a 90°C durante 4 horas. Una vez completada la reacción, se lava con diclorometano y agua y se usa TLC preparativa para obtener el compuesto diana (19,7 mg, 42%).

60 ¹H-RMN (300 MHz, CD30D) δ 1,88 (d, J=6,6 Hz, 6H), 2,23 (d, J=9,6 Hz, 9H), 2,79-2,86 (m, 1H), 6,65 (d, 7,5 Hz, 2H), 6,83 (s, 2H), 6,89 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,41 (t, J=8,1 Hz, 2H); 485,8 [M+H]⁺ para CLEM.

65

<Ejemplo 55> Preparación de N,N'-di-terc-butoxicarbonil[1]-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)]guanidina

En 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (295 mg, 1,00 mmol) se añade DMF (5 ml, 0,2 M) y 1,3-bis(terc-butoxicarbonil)-2-metil-2-tiopseudourea (305 mg, 1,05 mmol). Después de la adición de HgCl₂ (298 mg, 1,10 mmol) y luego la adición de trietilamina (0,31 ml, 2,20 mmol) a 0°C, la agitación se llevó a cabo durante 90 min. Una vez completada la reacción, se añade acetato de etilo (50 ml) y luego se filtra sobre celite. Después de lavar el filtrado con agua y salmuera, se elimina el agua con Na₂SO₄ y luego se realiza la separación en una cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo al 10% en hexanos) para obtener el compuesto diana (94 mg, 18%).

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,18 (d, J=6,9 Hz, 6H), 1,20 (s, 9H), 1,51 (s, 9H), 2,82 (sept, J=6,9 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,87 (ancho, 1H), 7,34 (ancho, 1H), 7,72-7,84 (m, 4H); 537,89 [M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 56> Preparación de (4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)etan-1,2-diil dicarbamato de terc-butilo

En 7-isopropil-10H-4b,9b-(epoximetanooxi)indeno[1.2-b]benzofuran-10,12-diona (170 mg, 0,5 mmol) se añade THF:DMF (8: 1) y (2-amino etil)carbamato de terc-butilo (80 mg, 0,50 mmol). A continuación, se añaden DMAP (2 - 3 mg) y TEA (0,14 ml, 1,11 mmol) antes de agitar a temperatura ambiente durante 6 horas. Una vez completada la reacción, se concentra a presión reducida y luego se separa en una cromatografía en columna de gel de sílice (EtAc al 20% en hexano) para obtener el compuesto diana (200 mg, 83%).

¹H-RMN (300 MHz, CDC₁₃) δ 1,15 (dd, J=6,9 Hz, J=2,4 Hz, 6H), 1,41 (s, 9H), 2,80 (septeto, J=6,9 Hz, 1H), 3,12-3,22 (m, 4H), 5,03 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,77 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,48-7,53 (m, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 7,87 (d, J=7,5 Hz, 1H); 483,23 [M+H]⁺, 966,40 [2M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 57> Preparación de ácido 4-((4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)amino)-4-oxo butanoico

En 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (295 mg, 1,0 mmol) y ácido succínico anhidro se añaden THF seco (10 ml, 0,1 M) y TEA (0,167 ml, 1,20 mmol). Después de añadir DMAP (10 mg), se agita en un aparato de reflujo durante 8 horas. Una vez completada la reacción, se enfría a temperatura ambiente y luego se filtra el sólido. El filtrado se lava con THF para obtener el compuesto diana (360 mg, 73%).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,97 (t, J=7,2 Hz, 9H), 1,11 (d, J=6,9 Hz, 6H), 2,28-2,30 (m, 2H), 2,38-2,40 (m, 2H), 2,51-2,55 (m, 6H), 2,79 (sept, J=6,9 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,85 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,73-7,77 (ra, 4H), 8,72 (ancho, 1H); 395,85 [M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 58> Preparación de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il) 2-oxo-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida

Después de 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (72 mg, 0,21 mmol) se añade en DMF (3 ml, 0,1 mmol), HATU (118 mg, 0,31 mmol) y DIPEA (0,6 ml, 0,31 mmol). Después de añadir ácido 2-oxo-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acético (50 mg, 0,21 mg), se agita a temperatura normal durante 5 horas. Después de añadir DCM en exceso y lavar con agua, se elimina el agua con Na₂SO₄ y luego se concentra a presión reducida. La separación se lleva a cabo en una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (55 mg, 46%).

¹H-RMN (300 MHz, CDC₁₃): δ 1,19 (d, J=10,0 Hz, 6H), 2,16 (s, 9H), 2,84 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,94 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,79 (t, J=7,8 Hz, 1H), 8,27 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,49 (d, J=8,0 Hz, 1H); 562,79 [M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 59> Preparación de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxo-4-fenilo butanamida

Después de disolver N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxo-4-fenilbutanamida (50 mg, 0,10 mmol) en ECOH:agua=10:1 (2 ml, 0,05 M), Fe (16,7 mg, 0,30 mmol) se añade y luego se agita. Por último, se agrega una gota de HCl y luego se agita a 90°C durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se lleva a cabo el enfriamiento a temperatura normal y luego se lleva a cabo la concentración a presión reducida. Agua y acetato de etilo se utilizan para la extracción antes de lavar con agua, la eliminación de agua con Na₂SO₄, y la

concentración bajo presión reducida. Finalmente, se usa una columna llena de sílice para la purificación para obtener el compuesto diana (20 mg 43%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD30D) δ 1,17 (d, J=6,3 Hz, 6H), 2,74-2,97 (m, 4H), 3,06-3,13 (m, 1H), 6,66-6,69 (m, 2H), 6,87 (d, J=7,2 Hz, 1H), 6,99 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,14-7,23 (m, 5H), 7,35 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,44 (t, J=7,8 Hz, 1H); 471,9 [M+H]⁺ para CLEM.

10 **<Ejemplo 60> Preparación de amida de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)acetimida**

10 Después de disolver 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (150 mg, 0,5 mmol) en acetonitrilo (ACN) (5 ml, 0,1 M), se agita mientras se añade acetamido de etilo (189 mg, 1,5 mmol). Después de añadir DIPEA (0,02 ml, 1,27 mmol), se lleva a reflujo durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se lleva a cabo el enfriamiento a temperatura normal y luego se lleva a cabo la concentración a presión reducida. Se utilizan agua y acetato de etilo para la extracción antes de lavar con agua, eliminar el agua con Na₂SO₄ y concentrar a presión reducida. Finalmente, se añade DCM/Hx a la mezcla para recristalización para obtener el compuesto diana (38 mg, 23%).

15 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD30D) δ 1,19 (d, J=6,9 Hz, 6H), 1,96 (s, 3H), 2,81 (sept, J=6,9 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,79 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,52-7,54 (m, 1H), 7,73-7,80 (m, 3H); 336,88 [M+H]⁺ para CLEM.

20 **<Ejemplo 61> Preparación de 1-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)tiourea**

25 Después de disolver 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (2,95 g, 10,0 mmol) en acetona:agua (2:1, 100 ml), se añaden tiocianato de potasio (4,86 g, 49,99 mmol). Después de agregar conc. HCl (5 ml), se agita a temperatura normal durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se utilizan agua y acetato de etilo para la extracción y luego se vuelve a lavar con salmuera. Después de eliminar el agua con Na₂SO₄ y luego concentrar a presión reducida, la mezcla obtenida se purifica en una cromatografía en columna de gel de sílice (33% AE en Hex) para obtener el compuesto diana (2,64 g, 75%).

30 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD30D) δ 1,50-1,22 (m, 6H), 2,83 (sept, J=6,9 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,86 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,35-7,89 (m, 5H); 354,87 [M+H]⁺, 708,97 [2M+H]⁺ para CLEM.

35 **<Ejemplo 62> Preparación de carbamato de etilo 7-isopropil-4b-metoxi-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-ilo (Ejemplo fuera de las reivindicaciones)**

40 Se añade 9b-hidroxi-7-isopropil-4b-metoxi-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (950 mg, 3,07 mmol) en DCM (12 ml) a 0°C y se agita antes de que se disuelva el trifosgeno (909 mg, 3,07 mmol) en TEA (0,43 ml, 3,07 mmol) y luego se le añade lentamente. Después de aproximadamente 10 min, se concentra a presión reducida para eliminar el exceso de fosgeno y luego se disuelve de nuevo DCM (12 ml) antes de agregar una solución (0,77 ml, 1,53 mmol) preparada mezclando etilamina con metanol (2,0 M). y luego se añade TEA (0,43 ml, 3,07 mmol). Después de reaccionar a temperatura normal durante 2 horas, se utiliza agua y DCM para la extracción y se vuelve a lavar con salmuera. Después de eliminar el agua con Na₂SO₄ y luego concentrar a presión reducida, la mezcla obtenida se purifica en una cromatografía en columna de gel de sílice (10% AE en Hex) para obtener el compuesto diana (350 mg, 60%).

45 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDC13) δ 1,09 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,20 (dd, J=6,9 Hz, J=4,8 Hz, 6H) 2,87 (septeto, J=6,9 Hz, 1H), 3,44-3,55 (m, 2H), 3,65 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 6,77 (s, 1H), 6,88-6,91 (d, J=9 Hz, 1H), 7,46-7,55 (m, 3H), 7,61 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J=7,2 Hz, 1H); 382,29 [M+H]⁺ para CLEM.

50 **<Ejemplo 63> Preparación de (2-((4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)amino)-2-oxo etil)carbamato de terc-butilo**

55 Mientras que la glicina (650 mg, 3,72 mmol) se disuelve en DCM (20 ml, 0,2 M) a 0°C y después se agitó, HATU (1,54 g, 4,06 mmol) y DIPEA (0,734 ml, 4,06 mmol) para llevar a cabo la reacción. Después de aproximadamente 5 min, se agrega 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (0,025 ml, 0,30 mmol) para llevar a cabo la reacción durante 6 horas. Una vez completada la reacción, se utilizan agua y DCM (50 ml X 2) para la extracción y se vuelve a lavar con salmuera. Después de eliminar el agua con Na₂SO₄ y luego concentrar a presión reducida, la mezcla obtenida se purifica en una cromatografía en columna de gel de sílice (10% AE en Hex) para obtener el compuesto diana (1,30 g, 85%).

60 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD30D) δ 1,15 (d, J=6,9 Hz, 6H), 1,41 (s, 9H), 2,81 (sept, J=6,9 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,86 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,57 (ancho, 1H) 7,77-7,90 (ancho, 3H);

452,83 [M+H]⁺, 904,94 [2M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 64> Preparación de 2-amino-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)acetamida

5

Mientras (2-((4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)amino)-2-oxo etilo)carbamato de terc-butilo (900 mg, 2,00 mmol) se añade en DCM (10 ml, 0,2 M) y se agita, se añade ácido trifluoroacético (1,52 ml, 20,0 mmol). Después de reaccionar a temperatura normal durante 12 horas, se usa DCM (150 ml) y NaHCO₃ sobresaturado (50 ml x 2) para la extracción una vez completada la reacción y luego se lava nuevamente con salmuera (50 ml). Se eliminó el agua con Na₂SO₄ y se llevó a cabo una concentración a presión reducida para obtener el compuesto diana (670 mg, 96%).

10

15

¹H-RMN (300 MHz, CD30D) δ 1,16 (d, J=6,9 Hz, 6H), 2,82 (sept, J=6,9 Hz, 1H), 3,34 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,86 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,69-7,72 (m, 2H); 352,51 [M+H]⁺, 704,85 [2M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 65> Preparación de 4b-hidroxi-7,8-dimetil-9b-(metil amino)-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona

20

Después de disolver 9b-cloro-4b-hidroxi-7,8-dimetil-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (2 g, 6,65 mmol) en THF (66 ml, 0,1 M), la temperatura de reacción se mantiene a -200°C. Después de añadir metilamina (6,65 ml, 13,30 mmol) en ese orden, se lleva a cabo la reacción durante 5 horas. Una vez completada la reacción, el THF se concentra a presión reducida y se elimina y luego se utilizan DCM y agua para la extracción antes de volver a lavar con salmuera. Después de eliminar el agua con Na₂SO₄, se usa cromatografía en gel de sílice para la purificación para obtener el compuesto diana (710 mg, 36%).

25

¹H-RMN (300 MHz, CDC13) δ 2,17 (s, 6H), 2,31 (s, 6H), 6,64 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,49 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,76 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,98 (d, J=7,5 Hz, 1H); 295,44 [M+H]⁺ para CLEM.

30

<Ejemplo 66> Preparación de N-terc-butoxicarbonil [N3-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)]guanidina

35

Después de disolver N',N'-di-terc-butoxicarbonil[11-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)]guanidina (200 mg, 0,37 mmol) en MeOH (2 ml, 0,2 M), se agita mientras se añade 2N HCl (1,0 ml, 5 eq. aprox.). Después de reaccionar a temperatura normal durante 12 horas, se lleva a cabo una concentración a presión reducida una vez completada la reacción antes de usar una cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 3% en DCM) para la purificación inmediatamente. Se concentra a presión reducida y se seca para obtener el compuesto diana (115 mg, 71%).

40

¹H-RMN (300 MHz, CD30D) δ 1,19 (d, J=6,9 Hz, 6H), 1,50 (s, 9H), 2,85 (sept, J=6,9 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,88 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,54-7,62 (m, 2H), 7,73-7,78 (m, 2H); 437,86 [M+H]⁺, 875,03 [2M+H]⁺ para CLEM.

45

<Ejemplo 67> Preparación de N,N'-di-terc-butoxicarbonil [1-(4b-hidroxi-7,8-dimetil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)]-1-metil guanidina

50

Después de disolver 4b-hidroxi-7,8-dimetil-9b-(metil amino)-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (295,3 mg, 1,0 mmol) en DMF (0,2 M, 5 ml), yoduro de 1, 1, 2, 3, 3-pentametilisotiouonio (287,7 mg, 1,05 mmol) se añade. Mientras se agita a 0°C, se añaden TEA y HgCl₂ (298,7 mg, 1,1 mmol) para llevar a cabo la reacción durante 2 horas. Una vez completada la reacción, se utilizan agua y acetato de etilo para la extracción y se vuelve a lavar con salmuera. Después de eliminar el agua con Na₂SO₄, se usa una cromatografía en gel de sílice para la purificación para obtener el compuesto diana (120 mg, 22%).

55

¹H-RMN (300 MHz, CD30D) δ 1,46 (s, 9H), 1,49 (s, 9H), 2,21 (s, 6H), 2,26 (s, 3H), 6,62 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,74-7,50 (m, 2H), 7,62 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J=6,9 Hz, 1H); 538,3 [M+H]⁺ para CLEM.

60

<Ejemplo 68> Preparación de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)tiopeno-2-sulfonamida

65

Después de agregar y disolver 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (500 mg, 1,69 mmol) en acetonitrilo (ACN) (17 ml, 0,1 M), se añade cloruro de bencenosulfonilo (0,24 ml, 1,86 mmol). Después de añadir piridina (0,27, 3,38 mmol), la reacción se lleva a cabo a temperatura normal durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se utilizan agua y DCM para la extracción y luego se lleva a cabo un lavado con salmuera. Después de eliminar el agua con Na₂SO₄, se lleva a cabo la purificación por cromatografía en columna de gel de sílice

para obtener el compuesto diana (460 mg, 62%).

¹H-RMN (300 MHz, CDC13) δ 1,15 (d, J=6,9 Hz, 6H), 2,71-2,80 (m, 1H), 6,00 (br, 1H), 6,09 (br, 1H), 6,30 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,52 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,77 (t, J=4,5 Hz, 1H), 6,93-6,94 (m, 1H), 7,45 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,55 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,75-7,84 (m, 2H), 8,03 (d, J=7,8 Hz, 1H); 440,0 [M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 69> Preparación de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)benzenosulfonamida

10

Después de disolver 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (500 mg, 1,7 mmol) en DCM (17 ml, 0,1 M) y añadir cloruro de benzenosulfonilo (0,24 ml, 1,86 mmol), K₂CO₃ (467 mg, 3,38 mmol) y 18-corona-6 (89 mg, 0,34 mmol) y luego se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de diluir la mezcla de reacción con DCM y lavar con agua y salmuera, se usa Na₂SO₄ para eliminar el agua y luego se concentra a presión reducida. La purificación se lleva a cabo en una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (190 mg, 26%).

15

20

¹H-RMN (300 MHz, CDC13) δ 1,22 (d, J=7,8 Hz, 6H), 2,89-2,93 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,05 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,49 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,59-7,69 (m, 2H), 7,83-7,95 (m, 3H), 8,11 (d, J=7,8 Hz, 3H); 434,0 [M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 70> Preparación de 4b-hidroxi-7,8-dimetil-9b-(piridin-2-il amino)-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona

25

Después de disolver 9b-cloro-4b-hidroxi-7,8-dimetil-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (300 mg, 1,0 mmol) en THF (10 ml, 0,1 M) y enfriando a -30°C, se añade 2-amino piridina (98,5 mg, 1,05 mmol). Después de añadir TEA (0,153 ml, 1,10 mmol) a la misma temperatura, la mezcla de reacción se deja reposar durante 2 horas hasta que alcanza la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se lleva a cabo la concentración a presión reducida. Después, la mezcla de reacción concentrada se diluye con acetato de etilo (100 ml) y luego se lava con agua y salmuera; se elimina el agua con Na₂SO₄ y luego se concentra a presión reducida. La purificación se lleva a cabo en una cromatografía en columna de gel de sílice (20 - 25%. EtAc en hexano) para obtener el compuesto diana (150 mg, 42%).

30

35

¹H-RMN (300 MHz, CDC13) δ 2,07 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 5,50 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,64-6,68 (m, 1H), 6,74 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,43-7,55 (m, 2H), 7,78-7,84 (m, 2H), 7,92 (d, J=4,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J=7,8 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H); 359,1 [M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 71> Preparación de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)propano-1-sulfonamida

40

Después de disolver 9b-cloro-4b-hidroxi-7,8-dimetil-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (300 mg, 1,0 mmol) en acetonitrilo (ACN) (10 ml, 0,1 M), se añade cloruro de 1-propanosulfonilo (0,125 ml, 1,10 mmol). Después de añadir piridina (0,164 ml, 2,03 mmol) a temperatura ambiente, se agita durante 10 horas. Una vez completada la reacción, se lleva a cabo la concentración a presión reducida. Después de que la mezcla de reacción concentrada se diluye con acetato de etilo (100 ml), se lava con agua y salmuera. El agua se elimina con Na₂SO₄ y luego se concentra a presión reducida. La purificación se lleva a cabo en una cromatografía en columna de gel de sílice (20%. AE en hexanos) para obtener el compuesto diana (195 mg, 48%, sólido amarillo).

45

50

¹H-RMN (300 MHz, CDC 13) δ 0,96 (t, J=7,5 Hz, 3H), 1,18 (dd, J=6,9 Hz, J=4,2 Hz, 6H), 1,78-1,91 (m, 2H), 2,42-2,52 (m, 1H), 2,63-2,77 (m, 1H), 2,84 (sept, J=6,9 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,85 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,54-7,61 (m, 1H), 7,77-7,94 (m, 2H), 8,02 (d, J=7,8 Hz, 1H); 402,1 [M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 72> Preparación de 1-cloro-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-9bH-indeno[1.2-b]benzofuran-9b-il)metanosulfonamida

55

Después de disolver 9b-cloro-4b-hidroxi-7,8-dimetil-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (300 mg, 1,0 mmol) en acetonitrilo (ACN) (10 ml, 0,1 M) a temperatura ambiente y luego se añade cloruro de clorometano sulfonilo (0,102 ml, 1,10 mmol), piridina (0,164 ml, 2,03 mmol) antes de agitar durante 10 horas. Una vez completada la reacción, se lleva a cabo la concentración a presión reducida. Después de que la mezcla de reacción concentrada se diluye con acetato de etilo (100 ml), se lava con agua y salmuera. El agua se elimina con Na₂SO₄ y luego se concentra a presión reducida. La purificación se lleva a cabo en una cromatografía en columna de gel de sílice (20%. AE en hexanos) para obtener el compuesto diana (150 mg, 38%, sólido amarillo).

60

65

¹H-RMN (300 MHz, CDC13) δ 1,18 (dd, J=6,9 Hz, J=4,2 Hz, 6H), 2,84 (sept, J=6,9 Hz, 1H), 3,74 (d, J=12,0 Hz, 1H), 4,47 (d, J=12,0 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,87 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,76-7,86 (m, 2H), 8,02 (d, J=7,8 Hz, 1H); 408,1 [M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 73> Preparación de 9b-((4,5-dihidrotiazol-2-il)amino)-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-10H-indeno-[1,2-b]benzofuran-10-ona

5 Después de disolver 9b-cloro-4b-hidroxi-7,8-dimetil-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (315 mg, 1,0 mmol) en THF (10 ml, 0,1 M) y enfriamiento a -78°C, se añade cloruro de 2-amino tiazolina (146 mg, 1,05 mmol). Se añade TEA (0,307 ml, 2,20 mmol) a la misma temperatura. Se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completada la reacción, se lleva a cabo la concentración a presión reducida. Después de que la mezcla de reacción concentrada se diluye con acetato de etilo (100 ml), se lava con agua y salmuera. El agua se elimina con Na₂SO₄ y luego se concentra a presión reducida. La purificación se lleva a cabo en una cromatografía en columna de gel de sílice (2:1=AE: hexanos) para obtener el compuesto diana (210 mg, 55%).

10 ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,20 (d, J=6,9 Hz, 6H), 2,83 (sept, J=6,9 Hz, 1H), 3,49-3,72 (br, 4H), 6,65 (s, 1H), 6,83 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,53-7,80 (m, 4H); 381,1 [M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 74> Preparación de 4b-hidroxi-7-isopropil-9b-(oxazol-2-il-amino)-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona

15 9b-cloro-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (316 mg, 1,00 mmol) se disuelve en THF (10 ml, 0,1 M). Después de añadir 3-aminoisoxazol (89 mg, 1,05 mmol) y TEA (0,15 ml, 1,1 mmol) a -30°C, se agita a temperatura ambiente durante 8 horas. Después de concentrar THF y disolver en DCM, se lava con agua y salmuera. Después de extraer las capas orgánicas, se elimina el agua con Na₂SO₄ y luego se concentra a presión reducida. La purificación se lleva a cabo en una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto diana (50 mg, 14%).

20 ¹H-RMN (300 MHz, CDC₁₃) δ 1,13-1,16 (m, 6H), 2,75-2,85 (m, 1H), 5,37 (br, 1H), 5,92 (br, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,77 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,55 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,79-7,84 (m, 2H); 7,98 (s, 1H), 8,04 (d, J=7,8 Hz, 1H); 363,1 [M+H]⁺ para CLEM.

<Ejemplo 75> Preparación de 4b-hidroxi-7-isopropil-9b-(piridin-2-il-amino)-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona

25 9b-cloro-4b-hidroxi-7,8-dimetil-4b,9b-dihidro-10H-indeno[1.2-b]benzofuran-10-ona (315 mg, 1,0 mmol) se disuelve en THF (10 ml, 0,1 M). Después de añadir 2-amino piridina (98,5 mg, 1,05 mmol) a -30°C, se añade TEA (0,153 ml, 1,10 mmol). La temperatura se eleva a la temperatura normal y luego se agita durante 4 horas. Después de concentrar y diluir los reactivos con acetato de etilo (100 ml), se lava con agua (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). Después de extraer las capas orgánicas, se elimina el agua con Na₂SO₄ y luego se concentra a presión reducida. La purificación se lleva a cabo en una cromatografía en columna de gel de sílice (20% AE en hexanos) para obtener el compuesto diana (174 mg, 47%).

30 ¹H-RMN (300 MHz, CDC 13) δ 1,12 (dd, J=6,9 Hz, J=3,0 Hz 6H), 2,76 (sept, J=6,9 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 6,64-6,75 (m, 4H) 7,16 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,43-7,57 (m, 2H), 7,79-7,85 (m, 2H), 7,91 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J=7,8 Hz, 1H), 9,05 (s, 1H); 373,1 [M+H]⁺ para CLEM

35 En la Tabla 1 a continuación se enumeran las fórmulas químicas estructurales de los compuestos preparados en los Ejemplos 1-75 anteriores. Los compuestos 1-9, 12-21, 23-30, 32-35, 37-39, 41-46, 48, 51, 53, 55-58 y 60-75 se proporcionan como compuestos de referencia

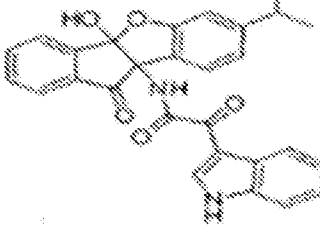
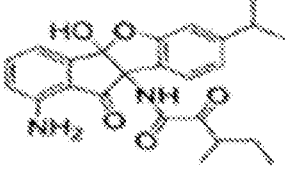
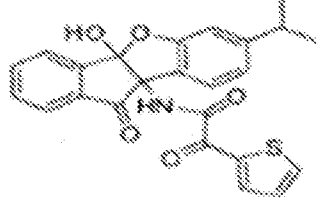
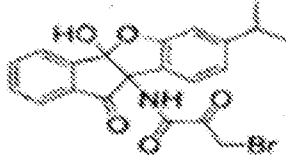
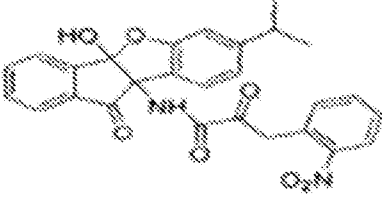
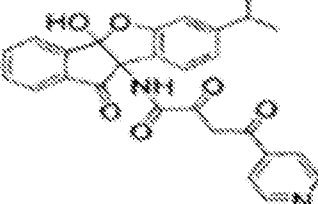
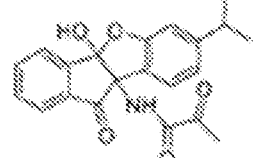
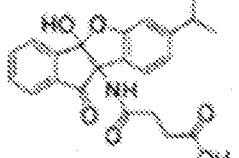
50

55

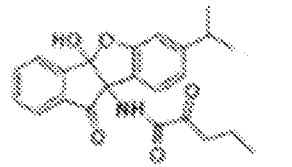



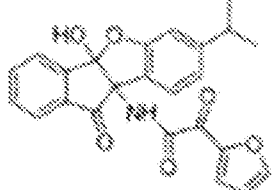
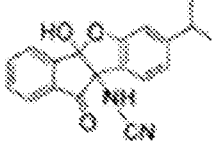
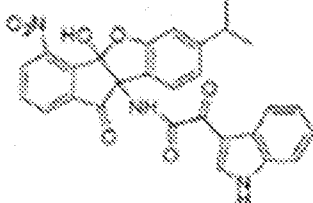
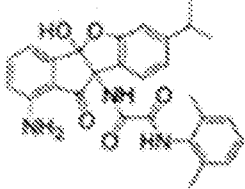

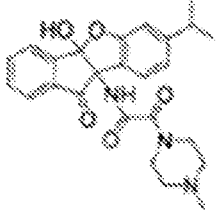
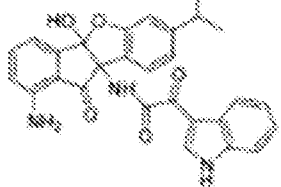
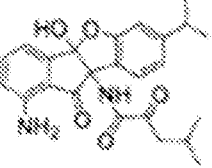

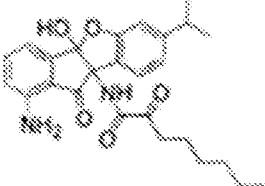
60

65


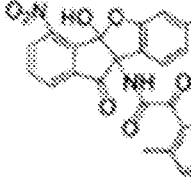

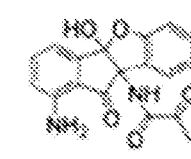
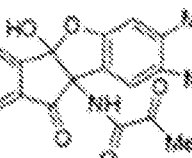

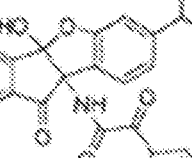
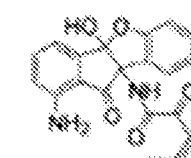
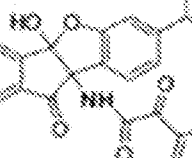


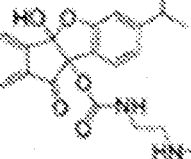
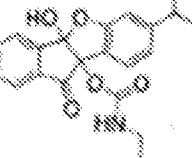
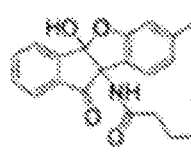
[Tabla 1]

Ejemplo	Fórmula estructural química	Ejemplo	Fórmula de estructura química
1		40	
2		41	
3		42	
4		43	

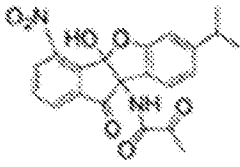

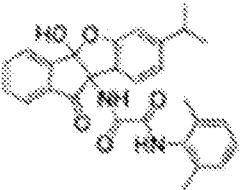
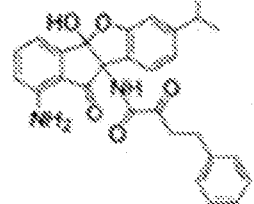

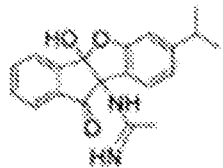
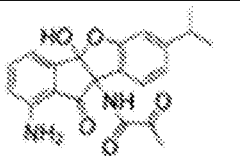
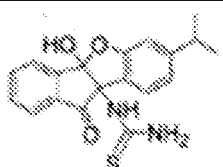
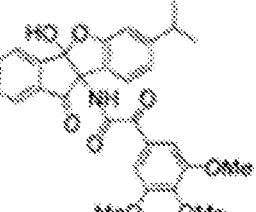
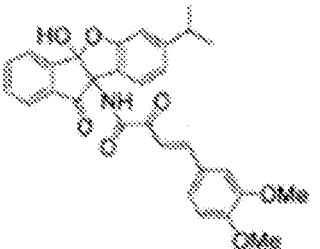
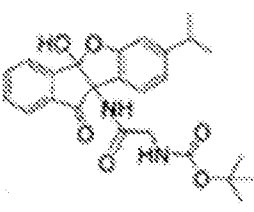
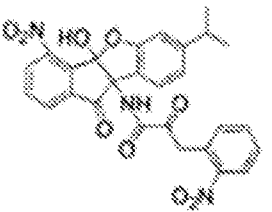
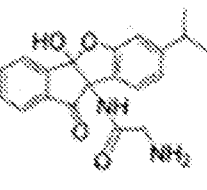
(Continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Ejemplo	Fórmula de estructura química
5		44	
6		45	
7		46	
8		47	
9		48	
10		49	
11		50	

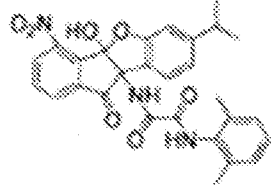

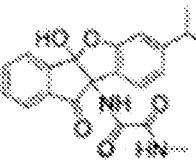
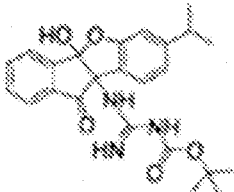
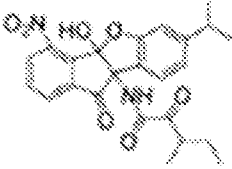

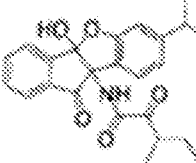


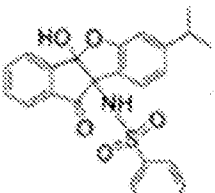
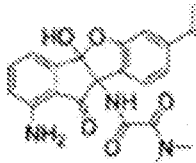
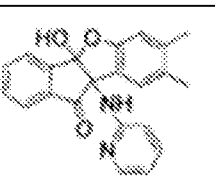
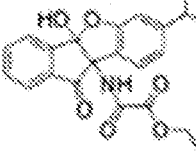

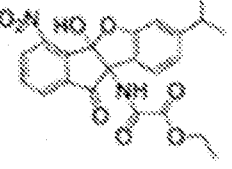
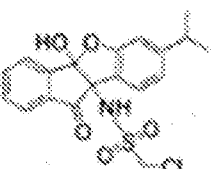
(Continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Ejemplo	Fórmula de estructura química
12		51	
13		52	
14		53	
15		54	
16		55	
17		56	
18		57	

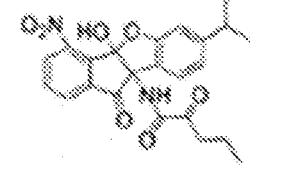
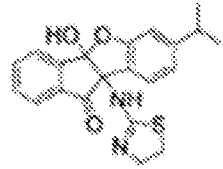
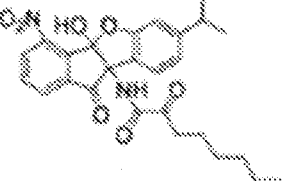
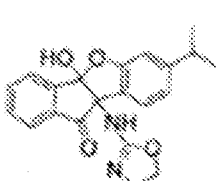
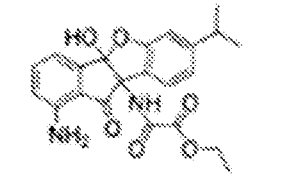
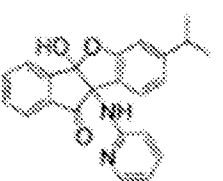
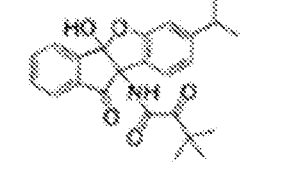
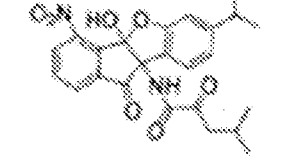
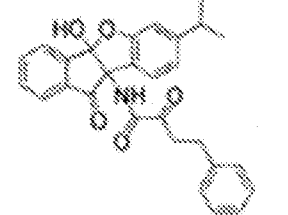
(Continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Ejemplo	Fórmula de estructura química
19		58	
20		59	
21		60	
22		61	
23		62	Ejemplo fuera de las reclamaciones.
24		63	
25		64	

(Continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Ejemplo	Fórmula de estructura química
26		65	
27		66	
28		67	
29		68	
30		69	
31		70	
32		71	
33		72	

(Continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Ejemplo	Fórmula de estructura química
34		73	
35		74	
36		75	
37		-	
38		-	
39		-	

<Ejemplo Experimental 1> Determinación de la eficacia del fármaco contra picornavirus que utilizan el efecto citopático (CPE) de inhibición de ensayo

En el ensayo, HeLa (células de cáncer cervical humano), se emplearon MRC-5 (células de fibroblastos de pulmón fetal humano) y células RD (derivadas de rhabdomyosarcoma humano). A modo de comparación, se utilizaron como controles ribavirina (Riv), Pleconaril (pleco) y BTA-798 (BTA). Los reactivos se disolvieron a una concentración de 10 - 40 mg/ml en dimetilsulfóxido (DMSO) al 100%. 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 3 a 5 veces de tal manera que la concentración de dimetilsulfóxido en cada pocillo estaba entre 0,5% y 1%.

La eficacia farmacéutica se determinó usando un ensayo de inhibición del efecto citopático inducido por virus (CPE). En este sentido, después de que se cultivaron células adecuadas para virus en placas de 96 pocillos, se inocularon diluciones de virus en DME suplementado con 2% FBS (DME/2% FBS) o MEM suplementado con 2% FBS (MEM/2% FBS), en una cantidad de 100 ul con una concentración correspondiente a 100 CCID50 (dosis infecciosa de cultivo celular

al 50%) en cada pocillo de las placas, y se incuban durante 30 min - 1 hora a 33°C o 37°C para permitir que los virus se adsorban en las células. El medio de cultivo se retiró antes de que se añadieran alícuotas de diluciones de fármaco con diversas concentraciones en una cantidad de 100 ul a cada pocillo. Mientras HRV (humano rinovirus) se cultivó a 33°C, los otros virus se incubaron en una incubadora de CO₂ a 37°C durante 2-3 días. Alternativamente, las células se cultivaron durante 2-3 días sin eliminar el medio después de que se añadieran 50 ul de cada dilución de fármaco con una concentración 2 veces mayor y luego con 50 ul de la dilución de virus.

Condiciones de prueba para cada virus se resumen en la Tabla 2 a continuación:

[Tabla 2]

Virus	Referencia	Célula huésped	Temp. de incubación	Plazo de incubación	Medio
Coxsackie B 1	-	HeLa	37°C	2 días	DME/2% FBS
Coxsackie B3	-	HeLa	37°C	2 días	DME/2% FBS
Poliovirus 3	-	HeLa	37°C	2 días	DME/2% FBS
Rinovirus	-	HeLa	37°C	3 días	MEM/2% FBS

Para las células HeLa, los fármacos se midieron para determinar la CE₅₀ (concentración efectiva máxima del 50%), que es la concentración de un fármaco que induce una respuesta a la mitad entre la línea de base y el máximo, utilizando un ensayo MTT. Con respecto a las células RD y MRC-5, el CPE se determinó usando FDA (diacetato de fluoresceína). Para determinar el efecto de la toxicidad del fármaco sobre los resultados de eficacia, en el momento de la inoculación con el virus, se añadió un medio libre de virus a un cultivo celular, que luego se sometió al mismo tratamiento que las células infectadas simuladamente inoculadas con el virus. Es decir, se retiró el medio después de una hora de incubación y se añadieron una vez más diluciones de fármacos en el medio. Después de la incubación durante 2 a 3 días, las células se observaron al microscopio y se determinaron los fármacos para CC₅₀ (concentración citotóxica del 50%) en que se destruyó el 50% de las células, utilizando un ensayo MTT en donde los recuentos de células viables en los pocillos infectados de forma simulada que contenían fármacos se compararon con los de las células viables en los pocillos de control que no contenían fármacos. En un ensayo de hidrólisis de la FDA, se añadió FDA a cada pocillo después de retirar el medio y se incubó durante 20 a 30 minutos antes de medir la intensidad de la fluorescencia utilizando un espectrofluorómetro para determinar el CPE de la misma manera que en MTT.

Es decir, la tasa de supervivencia (% de supervivencia) de las células con infección simulada para la medición de la citotoxicidad se calculó utilizando la Fórmula Matemática 1 a continuación:

{Fórmula matemática 1}

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

Si bien el 100% de supervivencia celular significa ausencia de citotoxicidad del fármaco, la citotoxicidad más alta se refleja por 0% de supervivencia celular. La concentración citotóxica del 50% se definió como la concentración necesaria para reducir el número de células en un 50%. Esta concentración del fármaco se representa como CC₅₀. Los valores más altos significan una citotoxicidad más baja.

Además, los efectos antivirales se pueden calcular utilizando fórmula matemática 2 a continuación:

{Fórmula matemática 2}

$$\text{Efecto antiviral} = \frac{A \text{ (fármaco / virus)} - A \text{ (control viral)}}{A \text{ (control celular)} - A \text{ (control viral)}} \times 100\%$$

Si la tasa de supervivencia es de 100%, su efecto antiviral es 100% mientras que si la tasa de supervivencia es del 0%, su efecto antiviral es ninguno. Mientras que la concentración de un fármaco en donde la célula en un pozo infectado con un virus puede exhibir tasa de supervivencia del 50% se calcula como CE₅₀, cuanto más bajo sea este valor, más grande será el efecto antiviral.

En la Tabla 3 se enumeran a continuación concentraciones de CL₅₀ que exhiben citotoxicidad frente a los compuestos en algunos ejemplos y concentraciones de CE₅₀ que exhiben actividades contra un número de rinovirus pertenecen a los picornavirus. Los Ejemplos 1-9, 12-21, 23-30, 32-35, 37-39, 41-46, 48, 51, 53, 55-58 y 60-75 se proporcionan como ejemplos de referencia

[Tabla 3]

Ejemplo	CC ₅₀ (µg/ml)	CE ₅₀ (µg/ml)		
		Citotoxicidad	HRV 14	HRV 21
1	7,91	<1,0	> 7,91	> 7,91
2	8,57	<0,1	> 8,57	> 8,57

ES 3 018 891 T3

(Continuación)

	Ejemplo	CC ₅₀ (µg/ml)	CE ₅₀ (µg/ml)		
		Citotoxicidad	HRV 14	HRV 21	HRV 71
5	3	1,76	> 1,76	> 1,76	> 1,76
	4	9,02	<0,1	> 9,02	> 9,02
	5	8,49	<0,1	> 8,49	> 8,49
	6	8,57	<1,0	> 8,57	> 8,57
10	7	> 10,0	<0,1	> 10,0	> 10,0
	8	> 10,0	2,31	> 10,0	> 10,0
	9	3,76	> 3,76	> 3,76	> 3,76
	10	4,89	<0,1	> 4,89	> 4,89
	11	7,82	<0,1	3,13	> 7,82
15	12	> 10,0	2,08	> 10,0	> 10,0
	13	8,41	1,85	> 8,41	> 8,41
	14	8,87	1,82	> 8,87	> 8,87
	15	8,72	<1,0	> 8,72	> 8,72
	16	> 10,0	1,77	> 10,0	> 10,0
20	17	> 10,0	6,99	> 10,0	> 10,0
	18	> 10,0	> 10,0	> 10,0	> 10,0
	19	> 10,0	<10,0	> 10,0	> 10,0
	20	> 10,0	<10,0	> 10,0	> 10,0
25	21	> 10,0	<1,0	> 10,0	> 10,0
	22	> 10,0	<0,01	<10,0	8,5
	23	> 10,0	<10,0	> 10,0	> 10,0
	24	> 10,0	<10,0	> 10,0	> 10,0
	25	2,6	> 2,6	> 2,6	> 2,6
30	26	> 10,0	<10,0	> 10,0	> 10,0
	27	> 10,0	<1,0	> 10,0	> 10,0
	28	> 10,0	<10,0	> 10,0	> 10,0
	29	> 10,0	<1,0	> 10,0	> 10,0
35	30	> 10,0	> 10,0	> 10,0	> 10,0
	31	> 10,0	0,012	<10,0	73
	32	> 10,0	<1,0	> 10,0	> 10,0
	33	> 10,0	> 10,0	> 10,0	> 10,0
	34	> 10,0	<10,0	> 10,0	> 10,0
40	35	> 10,0	<10,0	> 10,0	> 10,0
	36	> 10,0	<1,0	> 10,0	> 10,0
	37	> 10,0	<0,1	> 10,0	> 10,0
	38	> 10,0	<10,0	> 10,0	> 10,0
	39	9,5	<10,0	> 9,5	> 9,5
45	40	> 10,0	<0,1	> 10,0	> 10,0
	41	> 10,0	<10,0	> 10,0	> 10,0
	42	> 10,0	<10,0	> 10,0	> 10,0
	43	> 10,0	> 10,0	> 10,0	> 10,0
50	44	N.d.	N.d.	N.d.	N.d.
	45	> 10,0	N.d.	N.d.	N.d.
	46	> 10,0	> 10,0	> 10,0	> 10,0
	47	> 10,0	<0,1	> 1,0,0	> 10,0
	48	> 10,0	<1,0	> 10,0	> 10,0
55	49	> 10,0	<0,1	> 10,0	> 10,0
	50	> 10,0	<0,1	> 10,0	> 10,0
	51	> 10,0	> 10,0	> 10,0	> 10,0
	52	> 10,0	<0,01	> 10,0	> 10,0
	53	4,8	> 4,8	> 4,8	> 4,8
60	54	8,6	<1,0	> 8,6	> 8,6
	55	> 10,0	<10,0	> 10,0	> 10,0
	56	> 10,0	> 10,0	> 10,0	> 10,0
	57	> 10,0	<10,0	> 10,0	> 10,0
	58	> 10,0	<10,0	> 10,0	> 10,0
65	59	8,6	<0,1	> 8,6	> 8,6

(Continuación)

Ejemplo	CC ₅₀ (µg/ml)	CE ₅₀ (µg/ml)	Ejemplo	CC ₅₀ (µg/ml)
	Citotoxicidad	HRV 14		Citotoxicidad
44	N.d.	N.d.	N.d.	N.d.
45	> 10,0	N.d.	N.d.	N.d.
46	> 10,0	> 10,0	> 10,0	> 10,0
47	> 10,0	<0,1	> 1,0,0	> 10,0
48	> 10,0	<1,0	> 10,0	> 10,0
49	> 10,0	<0,1	> 10,0	> 10,0
50	> 10,0	<0,1	> 10,0	> 10,0
51	> 10,0	> 10,0	> 10,0	> 10,0
52	> 10,0	<0,01	> 10,0	> 10,0
53	4,8	> 4,8	> 4,8	> 4,8
54	8,6	<1,0	> 8,6	> 8,6
55	> 10,0	<10,0	> 10,0	> 10,0
56	> 10,0	> 10,0	> 10,0	> 10,0
57	> 10,0	<10,0	> 10,0	> 10,0
58	> 10,0	<10,0	> 10,0	> 10,0
59	8,6	<0,1	> 8,6	> 8,6
60	> 10,0	<10,0	> 10,0	> 10,0
61	> 10,0	<10,0	> 10,0	> 10,0
62	> 10,0	> 10,0	> 10,0	> 10,0
63	> 10,0	<1,0	> 10,0	> 10,0
64	> 10,0	<10,0	> 10,0	> 10,0
65	N.d.	N.d.	N.d.	N.d.
66	N.d.	N.d.	N.d.	N.d.
67	N.d.	N.d.	N.d.	N.d.
68	N.d.	N.d.	N.d.	N.d.
69	N.d.	N.d.	N.d.	N.d.
70	N.d.	N.d.	N.d.	N.d.
71	N.d.	N.d.	N.d.	N.d.
72	N.d.	N.d.	N.d.	N.d.
73	N.d.	N.d.	N.d.	N.d.
74	N.d.	N.d.	N.d.	N.d.
75	N.d.	N.d.	N.d.	N.d.

Como se indica en la Tabla 3 anterior, la mayor parte de los nuevos compuestos de acuerdo con la presente invención exhiben altas concentraciones de CC₅₀ por lo que se encontró que tienen baja citotoxicidad. Además, se encontró que los nuevos compuestos de acuerdo con la presente invención tenían mayoritariamente actividades antivirales muy altas contra varios rinovirus (HRV).

Por lo tanto, puesto que los compuestos en el ejemplo de acuerdo con la presente invención exhiben baja citotoxicidad y actividades antivirales elevadas contra varios rinovirus, pueden usarse de manera útil como una composición farmacológica para prevenir o tratar enfermedades causadas por los picornavirus a los que pertenecen.

<Ejemplo Experimental 2> Determinación del efecto del fármaco contra picornavirus utilizando ensayo de reducción del efecto citopático multiciclo (CPE)

El ensayo de reducción de CPE multiciclo se utilizó para la determinación de la conducta de la eficacia del fármaco contra picornavirus. La actividad antiviral de un compuesto se determinó inicialmente mediante el ensayo de reducción de CPE basado en MIS [3-(4,5-dimetil tiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfopenil)-2H-tetrazolio.

Específicamente, las células cultivadas hasta la confluencia en placas de 96 pocillos se infectaron con 100 dosis

de cultivo de células infectadas 50% (CCID 50) de virus. Después de un período de adsorción de 2 horas a 37°C, se eliminó el virus y se agregaron diluciones seriadas de los compuestos. Los cultivos se incubaron adicionalmente a 37°C durante 3 días hasta que se observó un ECP completo en el control de virus infectado y no tratado (CV). Después de eliminar el medio, se añadieron a cada pocillo 90 ul de un medio de cultivo y 10 ul de metosulfato de MTS-fenazina (Promega, Leiden, Países Bajos). Después de un período de incubación de 2 horas a 37°C, se leyó la densidad óptica (DO) de cada pocillo a 498 nm en un lector de microplacas.

Los valores de% de CPE para la evaluación de la actividad antiviral se calcularon utilizando Mathematical Fórmula 3 a continuación:

[Fórmula matemática 3]

$$\% \text{ CPE} = 100 \times \frac{\text{DO (CC)} - \text{DO (Virus + Compuesto)}}{\text{DO (CC)} - \text{DO (CV)}}$$

El valor de% de CPE para medir la citotoxicidad de un fármaco se calculó por Mathematical Fórmula 4 a continuación:

[Fórmula matemática 4]

$$\% \text{ CPE} = 100 \times \frac{\text{DO (CC)} - \text{DO (Virus + Compuesto)}}{\text{DO (CC)} - \text{DO (Blanco)}}$$

En Fórmulas Matemáticas 3 y 4 anteriores, DO (CC) representa la DO del cultivo celular de fondo que no es inducido por un virus ni tratado por un químico, DO (CV) representa la DO del cultivo celular de control que es inducido por un virus pero no tratado por un químico, DO (Virus + compuesto) representa la DO del cultivo celular infectado por un virus que ha sido tratado con un compuesto concentrado, DO (Compuesto) representa la DO del cultivo celular que se ha tratado solo con un compuesto concentrado y DO (Blanco) representa la DO del pocillo al que solo se le ha añadido el cultivo celular.

La concentración eficaz (CE₅₀) representa la concentración de un fármaco a la que se permite que el 50% de las células sobreviva mediante el CPE de un virus inducido, y la concentración de citotoxicidad (CC₅₀) representa la concentración de un fármaco a la que un compuesto ha matado al 50% de las células, y se calcularon mediante interpolación logarítmica.

En la Tabla 4 se enumeran a continuación las concentraciones de toxicidad (CC₅₀) y concentraciones eficaces (CE₅₀) contra varios virus para algunos compuestos de los ejemplos. Los Ejemplos 1-9, 12-21, 23-30, 32-35, 37-39, 41-46, 48, 51, 53, 55-58 y 60-75 se proporcionan por referencia

[Tabla 4]

Ejemplo	CC ₅₀ (µg/ml)	CE ₅₀ (µg/ml)		
	Citotoxicidad	CoxB1	CoxB3	PV3
1	8,57	0,017	0,061	1,1
2	9,02	<0,01	<0,01	<1,0
3	2,38	0,013	0,015	<1,0
4	> 10,0	<0,01	<0,01	<1,0
5	> 10,0	<0,01	<0,01	<0,1
6	8,57	0,013	0,015	1,23
7	> 10,0	<0,01	<0,01	<1,0
8	> 10,0	0,56	1,82	9,8
9	9,21	0,013	0,015	<1,0
10	8,33	<0,01	0,014	<0,1
11	8,72	<0,01	<0,01	<0,1
12	> 10,0	0,015	0,064	9,8
13	8,31	0,061	0,13	1,98
14	8,57	0,015	0,067	> 8,57
15	8,8	<0,01	<0,01	<1,0
16	> 10,0	0,078	0,33	2,13
17	> 10,0	0,033	0,067	2,61
18	> 10,0	<10,0	<10,0	> 10,0
19	> 10,0	<1,0	<1,0	<10,0
20	> 1,0,0	<0,1	<0,1	<10,0
21	> 10,0	<0,1	<0,1	<10,0
22	> 10,0	<0,01	<0,01	<0,1

ES 3 018 891 T3

(Continuación)

Ejemplo	CC ₅₀ (µg/ml)	CE ₅₀ (µg/ml)			
	Citotoxicidad	CoxB1	CoxB3	PV3	
5	23	> 10,0	<0,1	<0,1	<10,0
	24	> 10,0	<0,1	<0,1	<10,0
	25	9,5	<1,0	<1,0	> 9,5
	26	> 10,0	<10,0	<10,0	> 10,0
	27	> 10,0	<0,1	<0,1	<10,0
10	28	> 10,0	<1,0	<10,0	> 10,0
	29	> 10,0	<0,1	<0,1	<1,0
	30	> 10,0	<10,0	<10,0	> 10,0
	31	> 10,0	<0,01	<0,01	<0,1
15	32	> 10,0	<0,1	<1,0	<10,0
	33	> 10,0	<10,0	<10,0	> 10,0
	34	> 10,0	<1,0	<10,0	<10,0
	35	> 10,0	<1,0	<1,0	<10,0
20	36	> 10,0	<0,1	<0,1	<10,0
	37	> 10,0	<0,1	<0,1	<10,0
	38	> 10,0	<1,0	<1,0	<10,0
	39	> 10,0	<0,1	<0,1	<10,0
	40	> 10,0	<0,01	<0,01	<0,1
25	41	> 10,0	<0,1	<0,1	> 10,0
	42	> 10,0	<0,1	<0,1	> 10,0
	43	> 10,0	<1,0	<1,0	> 10,0
	44	> 10,0	<0,1	<0,1	<10,0
	45	> 10,0	<0,1	<0,1	<10,0
30	46	> 10,0	<10,0	<10,0	> 10,0
	47	> 10,0	<0,01	<0,1	<0,1
	48	> 10,0	<0,1	<0,1	<10,0
	49	> 10,0	<0,01	<0,01	<0,1
35	50	> 10,0	<0,1	<0,1	<1,0
	51	> 10,0	<10,0	<10,0	> 10,0
	52	> 10,0	<0,01	<0,01	<0,1
	53	> 10,0	<10,0	<10,0	> 10,0
	54	> 10,0	<0,1	<0,1	<10,0
40	55	> 10,0	<1,0	<1,0	> 10,0
	56	> 10,0	<10,0	<10,0	> 10,0
	57	> 10,0	<1,0	<1,0	> 10,0
	58	> 10,0	<10,0	<10,0	> 10,0
	59	> 10,0	<0,1	<0,1	<0,1
45	60	> 10,0	<1,0	<10,0	> 10,0
	61	> 10,0	<0,1	<1,0	> 10,0
	62	> 10,0	<10,0	<10,0	> 10,0
	63	> 10,0	<0,1	<0,1	<10,0
	64	> 10,0	<0,1	<0,1	> 10,0
50	65	N.d.	N.d.	N.d.	N.d.
	66	N.d.	N.d.	N.d.	N.d.
	67	N.d.	N.d.	N.d.	N.d.
	68	N.d.	N.d.	N.d.	N.d.
55	69	N.d.	N.d.	N.d.	N.d.
	70	N.d.	N.d.	N.d.	N.d.
	71	N.d.	N.d.	N.d.	N.d.
	72	N.d.	N.d.	N.d.	N.d.
	73	N.d.	N.d.	N.d.	N.d.
60	74	N.d.	N.d.	N.d.	N.d.
	75	N.d.	N.d.	N.d.	N.d.

Como se indica en la Tabla 4 anterior, los compuestos nuevos de acuerdo con la presente invención en su mayoría presentan altas concentraciones CC₅₀ y se encuentra que tienen baja citotoxicidad. Además, se encontró que los nuevos compuestos de acuerdo con la presente invención tenían mayoritariamente altas actividades antivirales contra

coxsackievirus B1 (Cox B1), coxsackievirus B3 (Cox B3) y poliovirus 3 (PV3).

Por lo tanto, puesto que los compuestos en los ejemplos de acuerdo con la presente invención tienen baja citotoxicidad y muestran actividades antivirales superiores contra picornavirus a que los virus coxsackie, poliovirus y rinovirus pertenecen, que pueden ser utilizados eficazmente para la prevención o el tratamiento de las enfermedades causadas por tales virus, por ejemplo, enfermedades respiratorias, cardiocirculatorias y del sistema nervioso, incluidas poliomiéлитis, conjuntivitis hemorrágica aguda, meningitis viral, enfermedad de manos, pies y boca, enfermedad vesicular, hepatitis A, miositis, miocarditis, pancreatitis, diabetes, mialgia epidémica, encefalitis, gripe, herpangina, fiebre aftosa, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía, sinusitis y otitis media.

<Ejemplo de formulación 1> Preparación de formulaciones farmacéuticas

<1-1> Preparación de agente en polvo

15	Compuesto expresado en Fórmula 1 o Fórmula 2	2 g
	Lactosa	1 g

Los ingredientes anteriores se mezclan y se introducen en un saco hermético para prepararlos como un agente en polvo.

<1-2> Preparación de tableta

25	Compuesto expresado en Fórmula 1 o Fórmula 2	100 mg
	Almidón de maíz	100 mg
	Lactosa	100 mg
	Estearato de magnesio	2 mg

Los ingredientes anteriores son mezclados y preparados en forma de comprimidos de acuerdo con el método típico para la preparación de comprimidos.

<1-3> Preparación de la cápsula

35	Compuesto expresado en Fórmula 1 o Fórmula 2	100 mg
	Almidón de maíz	100 mg
	Lactosa	100 mg
	Estearato de magnesio	2 mg

Los ingredientes anteriores se mezclan e introducen en cápsulas de gelatina de acuerdo con el método típico para la preparación de cápsulas.

<1-4> Preparación de inyección

45	Compuesto expresado en Fórmula 1 o Fórmula 2	10 µg/ml
	Ácido clorhídrico diluido BP	Hasta que se alcance el pH 3,5
	Cloruro de sodio BP para inyección	Máx. 1 ml.

Con el cloruro de sodio BP para inyección, un volumen apropiado del compuesto se disuelve de acuerdo con la presente invención, ácido clorhídrico diluido BP se utiliza para ajustar el pH de la solución a un pH de 3,5 y cloruro de sodio BP para inyección se utiliza para controlar un volumen antes de mezclarlo lo suficiente. Después de poner la solución en una ampolla tipo I de 5 ml hecha de vidrio transparente, el aire se sella en la rejilla superior fundiendo el vidrio. El autoclave y la esterilización se llevan a cabo a 120°C durante al menos 15 min para preparar una inyección.

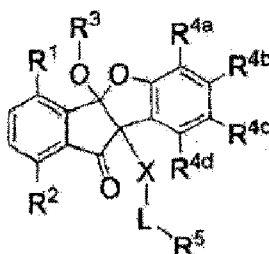
[Aplicabilidad industrial]

Al tener los compuestos expresados en la Fórmula 1 o Fórmula 2 de acuerdo con la presente invención que están en equilibrio entre sí no solo baja citotoxicidad sino también actividades antivirales muy superiores contra picornavirus incluyendo coxsackievirus, enterovirus, echovirus, poliovirus y rinovirus, se pueden utilizar eficazmente como composiciones farmacéuticas para la prevención o el tratamiento de enfermedades virales como poliomiéлитis, conjuntivitis hemorrágica aguda, meningitis viral, enfermedad de mano, pie y boca, enfermedad vesicular, hepatitis A, miositis, miocarditis, pancreatitis, diabetes, mialgia epidémica, encefalitis, gripe, herpangina, fiebre aftosa, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía, sinusitis u otitis media.

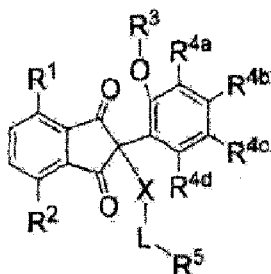
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula 1 o Fórmula 2, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un isómero óptico del mismo:

[Formula 1]



[Formula 2]



en donde

R¹ es -H, C₁₋₃ alquilo lineal o ramificado, o -NO₂;

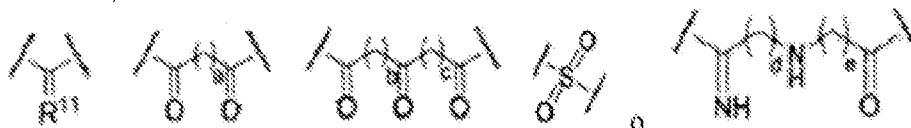
R² es -NH₂;

R³ es -H o C₁₋₃ alquilo lineal o ramificado;

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} son independientemente -H o C₁₋₄ alquilo lineal o ramificado;

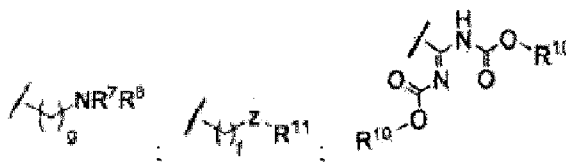
X es -O-, -NH- o -NR⁶-, en donde R⁶ es C₁₋₃ alquilo lineal o ramificado;

L es un enlace sencillo,

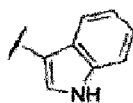


en donde R¹¹ es O, NH o S, y en donde a, b, c, d y e son independientemente números enteros de 0-3;

R⁵ es -CN; C₁₋₈ alquilo lineal o ramificado; C₁₋₈ haloalquilo lineal o ramificado; fenilo; fenil C₁₋₃ alquilo lineal o ramificado; fenil C₁₋₃ alqueno lineal o ramificado; heteroarilo de 5-6 átomos que incluye uno o más heteroátomos de una o más especies seleccionadas de un grupo que consiste en N, O y S; heterocicloalquilo de 5-6 átomos que incluye uno o más heteroátomos de una o más especies seleccionadas de un grupo que consiste en N, O y S;

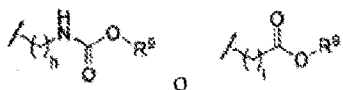


o



en donde el grupo fenilo en el fenilo, fenil C₁₋₃ alquilo lineal o ramificado, y fenil C₁₋₃ alqueno lineal o ramificado, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes de una o más especies seleccionadas de un grupo que consiste en -OH,

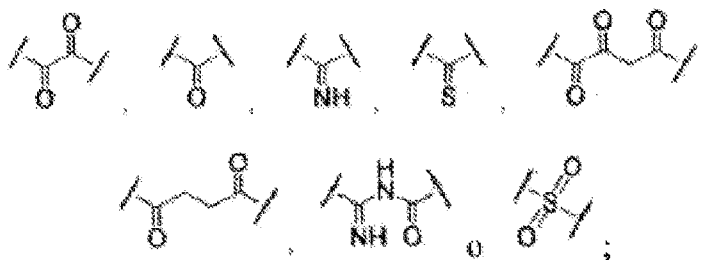
halógeno, C₁₋₃ alquilo lineal o ramificado, C₁₋₃ alcoxi lineal o ramificado, y -NO₂,
 en donde el heteroarilo, heterocicloalquilo y heterocicloalqueno pueden estar sustituidos con una o más especies
 seleccionadas de un grupo que consiste en -OH, halógeno y C₁₋₃ alquilo lineal o ramificado;
 R⁷ y R⁸ son independientemente -H, C₁₋₄ alquilo lineal o ramificado, fenilo no sustituido o fenilo sustituido con uno o
 más C₁₋₃ alquilo lineal o ramificado,



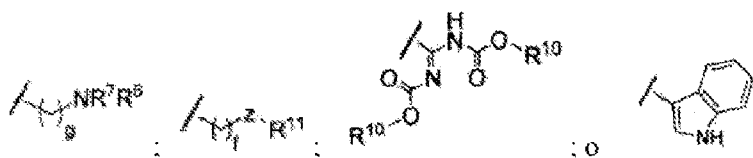
R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son independientemente -H o alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado,
 Z es -O- o -S-, y
 f, g, h e i son independientemente números enteros de 0 a 3.

2. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o isómero óptico del mismo enumerado en la reivindicación
 1, en donde

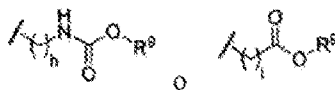
R¹ es -H o -NO₂;
 R³ es -H o metilo; y
 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} son independientemente -H, metilo o isopropilo;
 X es -O-, -NH- o -N(CH₃);
 L es un enlace simple,



R⁵ es -CN; C₁₋₆ alquilo lineal o ramificado; C₁₋₂ haloalquilo lineal; fenilo; fenil alquilo C₁₋₂ lineal;
 fenil alqueno C₁₋₂ lineal; heteroarilo de 5-6 átomos que incluye uno o más heteroátomos de una o más especies
 seleccionadas de un grupo que consiste en N, O y S; heterocicloalquilo de 6 átomos que incluye uno o más
 heteroátomos de una o más especies seleccionadas de un grupo que consiste en N, O y S; heterocicloalqueno de 5
 átomos que incluye uno o más heteroátomos de una o más especies seleccionadas de un grupo que consiste en N,
 O y S;



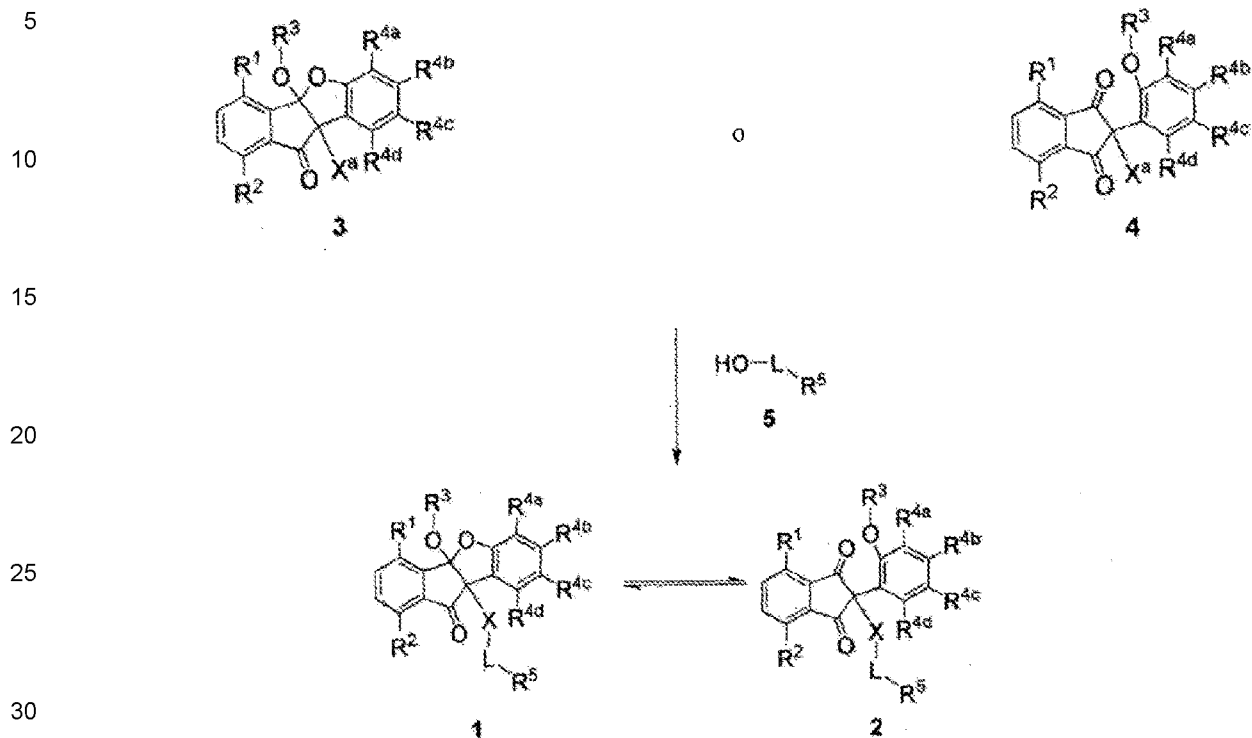
en donde el grupo fenilo en el fenilo, fenil C₁₋₂ alquilo lineal y fenilo C₁₋₂ alqueno lineal, puede estar sustituido con uno
 o más sustituyentes de una o más especies seleccionadas de un grupo que consiste en -OH, metilo, metoxi y -NO₂,
 en donde el heterocicloalquilo puede estar sustituido con metilo;
 R⁷ y R⁸ son independientemente -H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, dimetilfenilo,



R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son independientemente -H, metilo, etilo o t-butilo,
 Z es -O- o -S-, y
 f, g, h e i son independientemente números enteros de 0 a 2.

4. Un método para preparar el compuesto expresado en la Fórmula 1 o Fórmula 2 de la Reivindicación 1 o la
 Reivindicación 2, que comprende el paso (paso 1) como se muestra en la Ecuación de Reacción 1 a continuación, en el
 que un compuesto expresado en la Fórmula 3 o Fórmula 4 y un compuesto expresado en la Fórmula 5 se colocan en un
 disolvente junto con un catalizador de reacción y luego se agitan.

[Ecuación de Reacción 1]



(En la ecuación de reacción 1 anterior,
 X^a es $-OH$ o $-NH_2$, y

$R^1, R^2, R^3, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}, R^5, X$ y L son como se definen en las fórmulas 1 y 2 anteriores).

35

4. El método de la reivindicación 3, en donde el disolvente es por lo menos uno seleccionado de un grupo que consiste en dimetilformamida (DMF), cloruro de metileno (MC), etanol, agua, éter diisopropílico, éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano (THF), dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), clorobenceno, tolueno y benceno.

40

5. Una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad viral que contiene el compuesto expresado en la Fórmula 1 o la Fórmula 2 de cualquiera de la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un isómero óptico del mismo como ingrediente activo.

45

6. La composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad viral enumerada en la Reivindicación 5, en donde la enfermedad viral está provocada por el virus coxsackie.

7. La composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad viral enumerada en la Reivindicación 5, en donde la enfermedad viral está provocada por el poliovirus.

50

8. La composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad viral enumerada en la Reivindicación 5, en donde la enfermedad viral está provocada por echovirus.

9. La composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad viral enumerada en la Reivindicación 5, en donde la enfermedad viral está provocada por enterovirus.

55

10. La composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad viral enumerada en la Reivindicación 5, en donde la enfermedad viral está provocada por rinovirus.

60

11. La composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad viral enumerada en la Reivindicación 5, en donde la enfermedad viral está provocada por picornavirus.

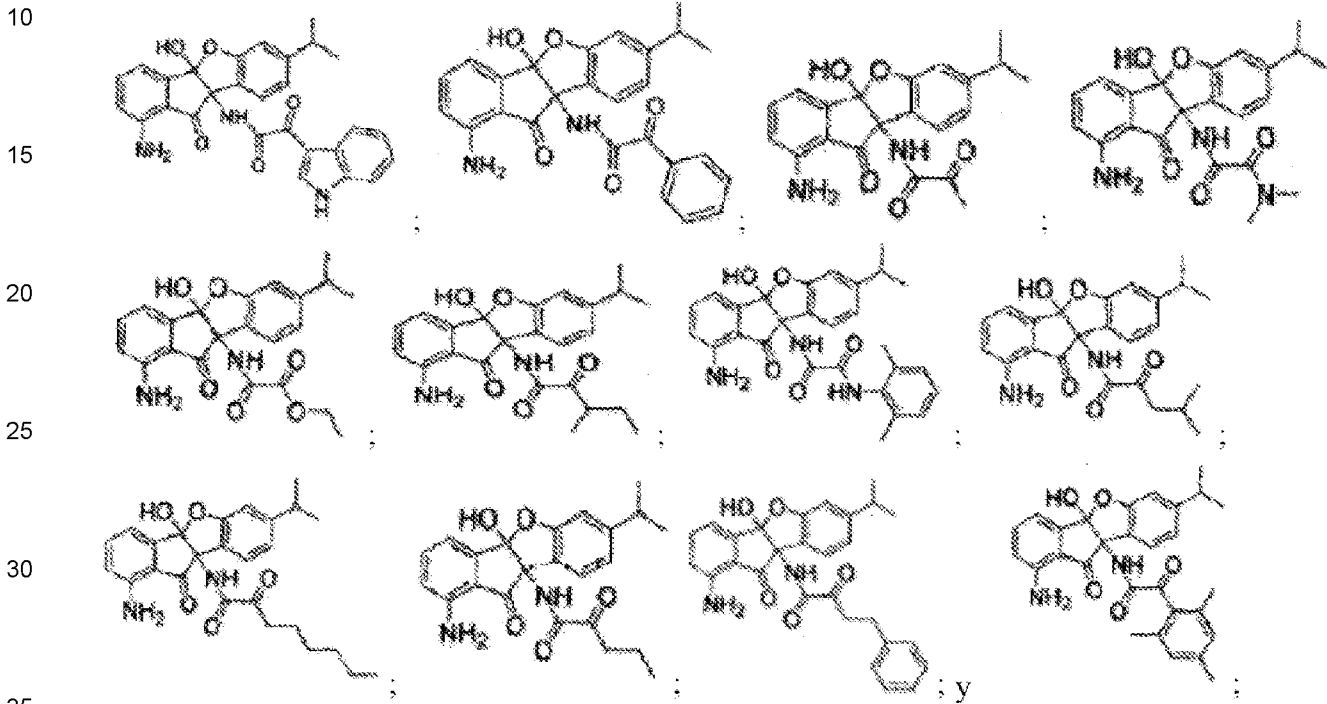
12. La composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad viral enumerada en la Reivindicación 5, en donde la enfermedad viral es poliomielitis, conjuntivitis hemorrágica aguda, meningitis viral, enfermedad de manos, pies y boca, enfermedad vesicular, hepatitis A, miositis, miocarditis, pancreatitis, diabetes, mialgia epidémica, encefalitis, gripe, herpangina, fiebre aftosa, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía,

65

sinusitis u otitis media.

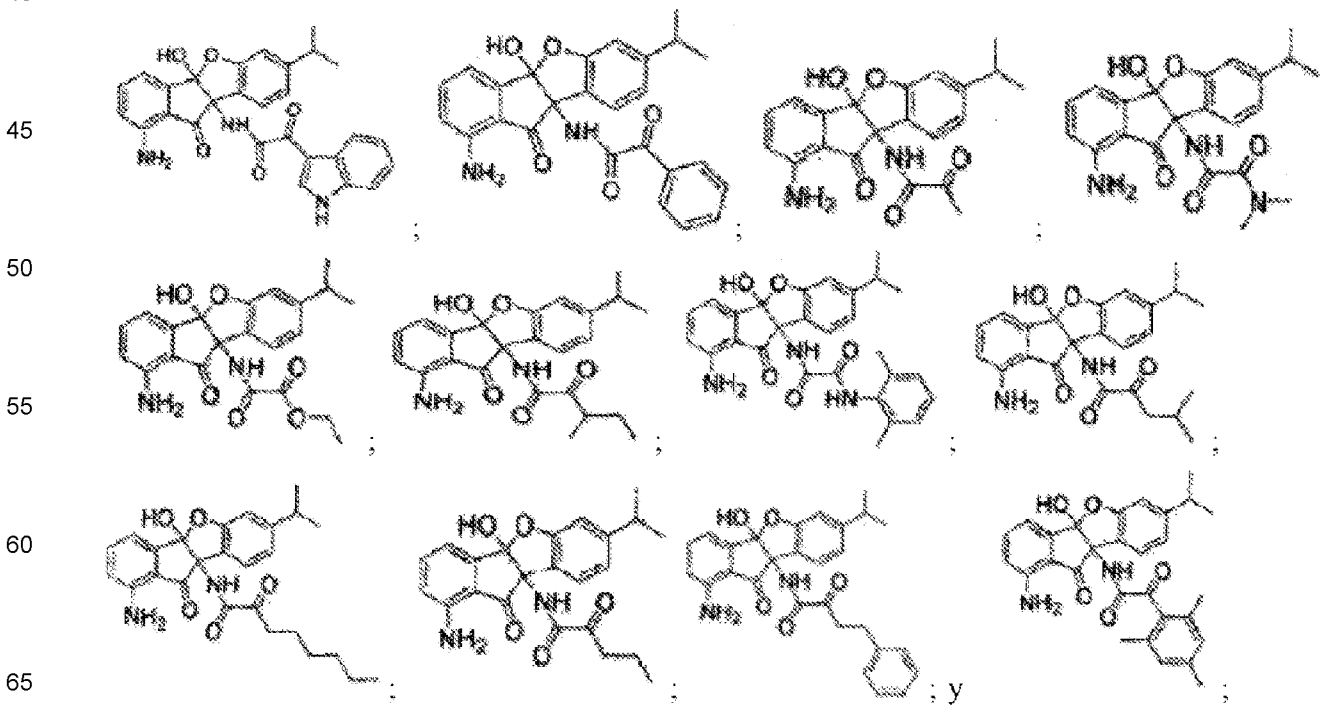
13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de cualquiera de la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un isómero óptico del mismo, y un diluyente o excipiente.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el compuesto expresado en la Fórmula 1 o la Fórmula 2 se selecciona del grupo que consiste en:



o una sal farmacéuticamente aceptable o isómero óptico del mismo.

15. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5-12 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en :



o una sal farmacéuticamente aceptable o isómero óptico del mismo.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65