

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 199**

51 Int. Cl.:

A61K 31/34 (2006.01) **C07D 487/04** (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01) **C07D 209/94** (2006.01)
A61K 31/12 (2006.01) **C07D 307/93** (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.06.2012 PCT/KR2012/004806**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.12.2012 WO12173448**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2012 E 12800577 (4)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2019 EP 2722042**

54 Título: **Derivados de indanona, sales farmacéuticamente aceptables o isómeros ópticos de los mismos, método de preparación para los mismos y composiciones farmacéuticas que los contienen como ingrediente activo para prevenir o tratar enfermedades virales**

30 Prioridad:

16.06.2011 KR 20110058705

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.02.2020

73 Titular/es:

**KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY (50.0%)
 100 Jang-dong, Yuseong-gu
 Daejeon-si 305-811, KR y
 KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN K.U.
 LEUVEN R&D (50.0%)**

72 Inventor/es:

**JUNG, YOUNG SIK;
 LEE, CHONG KGO;
 KIM, HAE SOO;
 JEONG, HEE CHUN;
 KIM, PIL HO;
 HAN, SOO BONG;
 NEYTS, JOHAN;
 THIBAUT, HENDRIK JAN y
 SHIN, JIN SOO**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 743 199 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

5 Derivados de indanona, sales farmacéuticamente aceptables o isómeros ópticos de los mismos, método de preparación para los mismos y composiciones farmacéuticas que los contienen como ingrediente activo para prevenir o tratar enfermedades virales

Campo técnico

10 La presente invención se refiere a un compuesto representado por la siguiente Fórmula química 1, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus enantiómeros, sus métodos de preparación y las composiciones farmacéuticas para la prevención y el tratamiento de enfermedades virales, que comprenden el mismo.

Antecedentes

15 Los picornavirus son virus de ARN monocatenario positivos sin envoltura con un genoma de ARN de 7,2 a 8,5 Kb de longitud. Estos virus son muy pequeños y de forma globular con un tamaño de aproximadamente 22 ~ 30 nm, y se identificaron por primera vez hace mucho tiempo. Entre los virus que pertenecen a la familia Picornaviridae se encuentran los enterovirus que incluyen rinovirus, poliovirus, coxsackievirus A, coxsackievirus B, y echovirus, y virus de la hepatitis A.

20 Las enfermedades que causan los picornavirus son variadas, desde enfermedades respiratorias hasta enfermedades digestivas, enfermedades circulatorias y dérmicas, entre las que se incluyen la poliomieltitis, la parálisis, la conjuntivitis hemorrágica aguda, la meningitis viral, la enfermedad de manos, pies y boca, enfermedad vesicular, hepatitis A, miositis, miocarditis, pancreatitis, diabetes, mialgia epidémica, encefalitis, resfriado, herpangina y fiebre aftosa. Sin embargo, no existen terapias para curar estas enfermedades. La mayoría de los fármacos en desarrollo son inhibidores sin recubrimiento. Los virus que pertenecen a la familia Picornaviridae causan varias enfermedades, incluidas las enfermedades respiratorias mencionadas, que evocan problemas de higiene, sociales y económicos. Los picornavirus son los principales agentes causantes de las enfermedades transmitidas por el agua. Al ser muy estables y difíciles de desinfectar, los virus de ARN causan incesantemente enfermedades relacionadas.

30 Los rinovirus humanos (hRV) se han asociado recientemente con la mayoría de las exacerbaciones del asma, y se sabe que existen incluso en tejidos bronquiales de muchos pacientes con asma estables. La comparación de las muestras de biopsia de mucosa bronquial respectiva tomadas de pacientes con asma y sin asma mostró frecuencias significativamente más altas de detección de rinovirus humanos en el tracto respiratorio inferior de los pacientes con asma, en comparación con pacientes sin asma. También se ha descrito de que existe una correlación entre la presencia de rinovirus humano y la gravedad clínica del asma. Además, los rinovirus causan enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía, sinusitis y otitis media, así como asma.

40 Los rinovirus son la causa principal del resfriado común, mientras que las enfermedades inducidas por enterovirus incluyen la meningitis y la infección del tracto respiratorio. El intenso esfuerzo para administrar la vacuna contra el poliovirus ha reducido significativamente el inicio de la poliomieltitis en todo el mundo, pero todavía hay informes de casos de la enfermedad en Níger, Nigeria, Egipto, India, Pakistán y Afganistán. La hepatitis A ahora es posible controlarla en cierta medida gracias a las vacunas contra los virus de la hepatitis A. Sin embargo, hasta el momento no se han desarrollado vacunas para los coxsackievirus, echovirus o los rinovirus.

45 En particular, el coxsackievirus B es una causa principal de miocarditis, que puede desarrollarse, en casos graves, en cardiomiopatía dilatada idiopática, que requiere trasplante de corazón. Los derivados de la 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 viral 3A que se requiere para la formación de intermediarios de ARN en la reproducción del virus (Heinz BA y Vance LM: J Virol, 1995, 69 (7), 4189-97). Sin embargo, en estudios clínicos, se observó que el compuesto tenía pocos efectos terapéuticos o insignificantes, con la detección concomitante de farmacocinética defectuosa y efectos secundarios no deseados (Miller FD et al.: Antimicrob Agents Chemother, 1985, 27 (1), 102-6).

55 El inhibidor de proteasa AG 7088 se ha desarrollado sobre la base del conocimiento sobre la estructura y función finas de la proteasa viral 2C. En el cultivo celular en el rango de concentración nanomolar, AG 7088 tiene 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).

60 Gracias a la clarificación de la estructura molecular de las cápsides víricas, se han obtenido las condiciones previas para un diseño específico de los bloqueadores de la cápside, las "sustancias WIN" (Diana GD: Curr Med Chem 2003, 2, 1-12). Inhiben la adsorción y/o el desprendimiento de la cubierta de los rinovirus y los enterovirus. Algunas de las sustancias WIN tienen un efecto altamente específico solo contra géneros individuales o tipos de virus de los picornavirus. Otros derivados inhiben la replicación tanto de los rinovirus como de los enterovirus. Arildona, disoxaril y pirodavidir pertenecen, por ejemplo, a las sustancias WIN. Estos compuestos mostraron muy buenos efectos antivirales en el cultivo celular. Sin embargo, una mala solubilidad (arildona), baja biodisponibilidad (arildona y

disoxaril), una rápida metabolización y excreción (disoxaril y WIN 54954), así como los efectos secundarios, como erupción cutánea (WIN 54954), hicieron imposible una aplicación clínica.

5 Pleconaril, una especie de sustancia WIN, tiene una muy buena biodisponibilidad oral y, después de su unión al bolsillo hidrófobo en la cápside del virus, inhibe la penetración de rinovirus, echovirus y coxsackievirus (Pevear DC et al.: Antimicrob Agents). Chemother 1999, 43 (9), 2109-15; McKinlay MA et al.: Annu Rev Microbiol 1992, 46, 635-54). Por lo tanto, el pleconaril es potencialmente eficaz contra un amplio espectro de enfermedades virales, que van desde el resfriado común hasta la meningitis viral o la miocarditis. Se observaron resistencias para los rinovirus, enterovirus 71 y coxsackievirus B3 (Ledford RM et al.: J Virol 2004, 78 (7), 3663-74; Groarke JM et al.: J Infect Dis 10 1999, 179 (6), 1538-41). Sin embargo, el efecto terapéutico comprobado no fue suficiente para el registro de pleconaril (Picovir, Viropharma, EE. UU.) como agente para el tratamiento de infecciones por rinovirus en los 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 tiene una actividad antiviral más alta que el pleconaril, según se evaluó in vitro e in vivo con rinovirus, y en estos momentos se encuentra bajo pruebas clínicas (Ryan, J. et al. Antiviral Res [18ª Int. Conf. Antiviral (11-14 de abril, Barcelona) 2005] 2005, 65 (3): Abst LB-11).

20 Sin embargo, hasta ahora no se han desarrollado fármacos antivirales que hayan obtenido la aprobación para su uso en el tratamiento de enterovirus o rinovirus.

El documento WO 03/082265 describe composiciones farmacéuticas de derivados de benceno fusionados para tratar o prevenir enfermedades infecciosas de virus, particularmente producidas por virus que pertenecen a la familia Flaviviridae.

25 Como parte de la presente invención, la investigación intensiva y exhaustiva sobre virustáticos efectivos contra picornavirus que incluyen coxsackie, entero, echo, polio y rinovirus culminó en el descubrimiento de que los nuevos derivados de indanona presentan una actividad altamente inhibitoria contra picornavirus que incluyen coxsackie-, entero-, echo-, polio- y rinovirus.

30 Problema técnico

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto representado por la siguiente Fórmula Química 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un enantiómero del mismo.

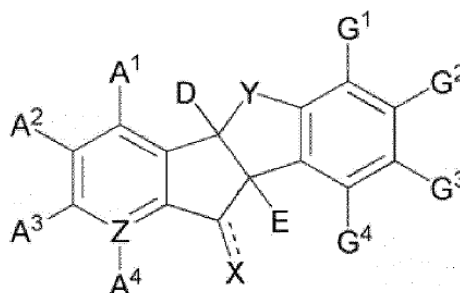
35 En el presente documento también se describe un método para la preparación del compuesto de la invención, sal farmacéuticamente aceptable o enantiómero.

40 Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un compuesto o composición farmacéutica para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad vírica, que comprende un compuesto de la invención, sal farmacéuticamente aceptable o enantiómero como ingrediente activo.

Solución técnica

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

Fórmula química 1



50 (en la que, A¹, A², A³, A⁴, D, E, Z, G¹, G², G³, G⁴, X e Y se definen respectivamente en la reivindicación 1) En este documento también se describe un método para la preparación del compuesto representado por la siguiente Fórmula química 1, sal farmacéuticamente aceptable o enantiómero.

55 De acuerdo con un aspecto adicional de la misma, la presente invención proporciona una composición farmacéutica

para la prevención o el tratamiento de una enfermedad viral, que comprende el compuesto representado por la siguiente Fórmula Química 1, sal farmacéuticamente aceptable o enantiómero como ingrediente activo.

Efectos ventajosos

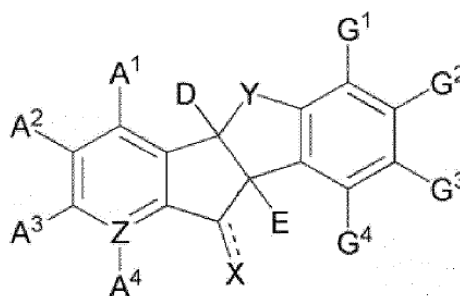
5 Teniendo una excelente actividad inhibitoria contra picornavirus incluyendo coxsackievirus, enterovirus, echovirus, poliovirus y rinovirus, además de presentar baja citotoxicidad, el compuesto de la Fórmula Química 1 puede ser útil como ingrediente activo de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de enfermedades virales, incluida la poliomielitis, la parálisis, la conjuntivitis hemorrágica aguda, la meningitis viral, la enfermedad de manos, pies y boca, enfermedad vesicular, hepatitis A, miositis, miocarditis, pancreatitis, diabetes, mialgia epidémica, encefalitis, resfriado, herpangina, fiebre aftosa, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía, sinusitis u otitis media.

Mejor modo

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

De acuerdo con un aspecto de la misma, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la siguiente Fórmula Química 1, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un isómero óptico del mismo:

Fórmula química 1

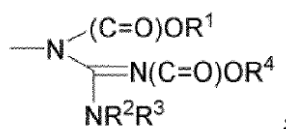


en la que,

25 A¹, A², A³ y A⁴ se seleccionan, independientemente u opcionalmente del grupo que consiste en -H, halógeno, -OH, -CN, -N₃, alcoxi de C₁~C₁₀, alquilo lineal o ramificado de C₁~C₁₀, heterocicloalquilo de 5-7 miembros no sustituido o sustituido con -OH o metoxifenilalquilo, arilo de C₆~C₁₂, -O(C=O)R¹, -(C=O)R¹, -(C=O)OR¹, -O(C=O)OR¹, -O(C=O)NR¹R², -NO₂, -NR¹R², -NR¹(C=O)R², -NR¹(C=S)R², -NR¹(C=O)OR², -NR¹(C=O)-NR²R³, -NR¹(SO₂)R², y -NR¹(C=S)-NR²R³, o dos o más sustituyentes vecinos de A¹, A², A³ y A⁴ pueden formar un anillo juntos;

30 D es -OH, halógeno, alquilo lineal o ramificado de C₁~C₁₀, alcoxi de C₁~C₁₀ sin sustituir o sustituido con fenilo, -O(CH₂)_nOH, -O(C=O)R¹, -(C=O)R¹, -(C=O)OR¹, -O(C=O)OR¹, -O(C=O)NR¹R², -NO₂, -NR¹R², -NR¹(O)R², -NR¹(C=O)R², -NR¹(C=S)R², -NR¹(C=O)OR², -NR¹(C=O)-NR¹R², o -NR¹(C=S)-NR¹R²;

35 E es -N=C=O, -N₃, alcoxi de C₁~C₁₀, -(C=O)OR¹, -O(C=O)OR¹, -O(C=O)NR¹R², -NO₂, -NR¹R², -NR¹(C=O)R², -NR¹(C=S)R², -NR¹(C=O)OR², -NR¹(C=O)-NR¹R², -NR¹(C=O)NR²OR³, -NR¹(SO₂)R², -NR¹(C=S)-NR¹R², -NR¹(P=O)(OR²)₂, o



40 G¹, G², G³ y G⁴ se seleccionan independientemente u opcionalmente del grupo que consiste en -H, halógeno, -OH, CN, alcoxi de C₁~C₁₀, alquilo lineal o ramificado de C₁~C₂₀, arilo de C₆~C₁₂, -O(C=O)R¹, -(C=O)R¹, -(C=O)OR¹, -(CH₂)_n-(C=O)OR¹, -O(C=O)OR¹, -O(C=O)NR¹R², -NO₂, -NR¹R², -NR¹(C=O)R², -NR¹(C=S)R², -NR¹(C=O)OR², -NR¹(C=O)-NR²R³, y -NR¹(C=S)-NR²R³, o dos o más sustituyentes vecinos de G¹, G², G³ y G⁴ pueden formar un anillo juntos;

45 X es hidrógeno, oxígeno, azufre, hidroxilo, alquilo lineal o ramificado de C₁~C₁₀, alquilenilo lineal o ramificado de C₁~C₁₀, =N-NR¹R², -NR¹-OR², o=N-OR¹;

Y es -O-;

R⁵ es -(C=O)H, -(C=O)OH, -(C=O)R¹, -(C=S)R¹, o -(C=O)OR¹;

Z es C o N;

50 R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de C₁~C₁₀, alquilenilo lineal o ramificado

de C₁~C₁₀ no sustituido o sustituido con fenilo, cicloalquilo de C₃~C₇, heterocicloalquilo de C₃~C₇, arilo de C₆~C₁₂, o heteroarilo de 5 a 14 miembros;

en donde el heterocicloalquilo puede estar sustituido con uno o más átomos de oxígeno a través de un doble enlace, el arilo es mono o bicíclico y puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -CN, fenilo, alquilo lineal o ramificado de C₁~C₆, R³ y alcoxi de C₁~C₆,

el heteroarilo es mono, bi o tricíclico, y puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, -NH₂, -CN, =O o -O-, alquilo lineal o ramificado de C₁~C₁₀, alcoxi lineal o ramificado de C₁~C₁₀, y fenilo,

el alquilo lineal o ramificado puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fenilo, halógeno, heteroarilo de 5-7 miembros, y -NH₂Boc,

el fenilo puede estar sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en halógeno, fenilo o alcoxi sustituido con fenilo de C₁~C₆,

el heterocicloalquilo o heteroarilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo formado por N, O y S, el halógeno es F, Cl, Br o I,

n es un número entero de 1 a 10, y “—” representa un enlace simple o doble.

En una realización preferida,

A¹, A², A³ y A⁴ se seleccionan, independientemente u opcionalmente, del grupo que consiste en -H, alcoxi de C₁~C₅, alquilo lineal o ramificado de C₁~C₅, heterocicloalquilo de 5-7 miembros sin sustituir o sustituido con -OH o metoxifenilalquilo, arilo de C₆~C₁₂, -NO₂ y -NR¹R²;

D es -OH, halógeno, alquilo lineal o ramificado de C₁~C₅, o alcoxi de C₁~C₅ sin sustituir o sustituido con fenilo;

E es alcoxi de C₁~C₅, -NR¹(C=O)R², -NR¹(C=O)OR², o -NR¹(C=O)-NR¹R²;

G¹, G², G³ y G⁴ se seleccionan, independientemente u opcionalmente, del grupo que consiste en -H, alcoxi de C₁~C₅, y alquilo lineal o ramificado de C₁~C₁₆;

X es oxígeno, hidroxilo o alquilo lineal o ramificado de C₁~C₅;

Y es -O-;

Z es C o N;

R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de C₁~C₇, heterocicloalquilo de C₃~C₇, arilo de C₆~C₁₂, o heteroarilo de 5 a 14 miembros;

en donde el heterocicloalquilo puede estar sustituido con uno o más átomos de oxígeno a través de un doble enlace, el arilo es mono o bicíclico y puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, fenilo, alquilo lineal o ramificado de C₁~C₃, y alcoxi de C₁~C₃,

el heteroarilo es mono-, bi- o tricíclico, y puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, -NH₂, -CN, =O o -O - alquilo lineal o ramificado de C₁~C₁₀, alcoxi lineal o ramificado de C₁~C₁₀, y fenilo,

el alquilo lineal o ramificado puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fenilo, halógeno y heteroarilo de 5 a 7 miembros,

el fenilo puede estar sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en halógeno y fenilo, el heterocicloalquilo o heteroarilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, O y S,

el halógeno es F, o Cl, y

“—” representa un enlace simple o doble.

En una realización más preferida,

A¹, A², A³ y A⁴ se seleccionan, independientemente u opcionalmente, del grupo que consiste en -H y -NR¹R²;

D es -OH;

E es -NR¹(C=O)R²;

G¹, G², G³ y G⁴ son independientemente u opcionalmente, alquilo lineal o ramificado de C₁~C₁₅;

X es oxígeno;

Y es -O-;

Z es C;

R¹, R², R³ y R⁴ son, independientemente, hidrógeno o heteroarilo de 5 a 14 miembros;

en donde, el heteroarilo de 5 a 14 miembros es monocíclico, bicíclico o tricíclico, y puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, -NH₂, -CN, =O u -O - alquilo lineal o ramificado de C₁~C₁₀, alcoxi lineal o ramificado de C₁~C₁₀, y fenilo,

el fenilo puede estar sustituido con una o más formas seleccionadas del grupo que consiste en halógeno y fenilo,

el heteroarilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, O y S, y

el halógeno es F o Cl, y

“—” representa un enlace simple o doble.

En otra realización más preferida,

A¹, A² y A³ son -H, y A⁴ es -NH₂;

D es -OH;

E es -NR¹(C=O)R²;

G¹, G³ y G⁴ son -H, y G² es isopropilo;

X es oxígeno;

Y es -O-;

Z es C;

R¹ es hidrógeno y R² es heteroarilo de 5-14 miembros;

- 5 en el que el heteroarilo es furano, benzofurano, piridina, pirazolopiridina, pirimidina, pirazolopirimidina, pirazina, tiofeno, quinolina, triazol, triazol, tiazol, tiazol, trueno, ola de una persona, una de las otras cosas: cinolina, imidazol, benzoimidazol, acridina, imidazopiridina, imidazopirimidina, quinoxalina, piridazina, tetrazolopiridina, triazolopiridina, triazolopiridina, triazolopiridina, triazolopiridina, triazolopirimidina, triazolopirimidina, paracolopropina, o sustituto seleccionado por uno o más sustituyentes seleccionados por el grupo, por ejemplo, por ejemplo: -CN, =O o -O-,
- 10 alquilo lineal o ramificado de C₁~C₁₀, alcoxi lineal o ramificado de C₁~C₁₀, y fenilo, y el halógeno es F o Cl, y
- " " representa un doble enlace.

Ejemplos concretos del compuesto de la invención (* indica compuestos fuera del alcance de las reivindicaciones):

- 15 *1) 4b,9b-dihidroxi-7-metil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 *2) diacetato de 7-metil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furano-4b,9b-diilo;
 3) 2-(4b,9b-dihidroxi-6-metoxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furano-8-il)-acetato de etilo;
 4) 4b,9b-dihidroxi-7,8-dimetil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 20 *5) 2-hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-1H-indeno-1,3 (2H)-diona;
 *6) 2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-1H-indeno-1,3(2H)-diona;
 *7) 4b,9b-dihidroxi-7-metoxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 *8) 6,7-dicloro-4b,9b-dihidroxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 *9) 7-etil-4b,9b-dihidroxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 25 10) 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 11) diacetato de 7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furano-4b,9b-diilo;
 *12) 4b,9b-dihidroxi-8-metoxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 13) 4b,9b-dihidroxi-6-fenil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 *14) 4b,9b-dihidroxi-8-nitro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 30 *15) 4b, 11b-dihidroxi-4bH-indeno[1,2-b]nafto [2,3-d] furan-12 (11bH)-ona;
 *16) 6b, 11b-dihidroxi-6bH-indeno[1,2-b]nafto [2,1-d] furan-7 (11bH)-ona;
 17) 4b,9b-dihidroxi-8-propil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 *18) 8-etil-4b,9b-dihidroxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 19) 8-sec-butil-4b,9b-dihidroxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 35 20) 8-terc-butil-4b,9b-dihidroxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 21) 6-terc-butil-4b,9b-dihidroxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 22) 4b,9b-dihidroxi-7,8,9-trimetil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 23) 4b,9b-dihidroxi-8-terc-pentil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 24) 6,8-di-terc-butil-4b,9b-dihidroxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 40 25) diacetato de 6,8-di-terc-butil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furano-4b,9b-diilo;
 26) 4b,9b-dihidroxi-8-nonil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 27) 4b,9b-dihidroxi-8-pentadecil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 28) 6,8-bis-(1,1-dimetil-propil)-4b,9b-dihidroxi-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona;
 29) 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-1-ilcarbamato de isopropilo;
 45 30) 2,6'-dihidroxi-2',3'-dihidro-1'H-[2,5']biindenil-1,3-diona;
 31) 6b,11b-dihidroxi-1,2,3,4,6b,11b-hexahidro-12-oxa-benzo [4,5] pentaleno[2,1-a]naftalen-7-ona;
 32) 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-2-metoxi-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona;
 33) bis (2,2-dimetilpropanoato) de 7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b,9b-diilo;
 34) bis (3-fenilacrilato) de (2E, 2'E)-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b,9b-diilo;
 50 35) acrilato de 9b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo;
 36) furano-2-carboxilato de 9b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno-b] furan-4b-ilo;
 37) dicarbonato de dietil 7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furano-4b,9b-diilo;
 38) carbonato de etil 9b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno [1,2 -b] furan-4b-ilo;
 *39) 4b,9b-dihidroxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-8-carboxilato de metilo;
 55 40) dietilcarbamato de 9b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo;
 41) dietilcarbamato de 4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-ilo;
 42) 2,3-difluoro-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 43) 1,4b,9b-trihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 44) 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-1H-ciclopenta[b]naftaleno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 60 45) 9b-hidroxi-7-isopropil-4b-metoxi-1-nitro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 46) 1-amino-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 47) diacetato de 1-amino-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furano-4b,9b-diilo;
 48) N-(4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-1-il)-acetamida;
 49) 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-1-ilcarbamato de metilo;
 65 50) 1-amino-7-etil-4b,9b-dihidroxi-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona;
 51) 7-etil-4b,9b-dihidroxi-1-nitro-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona;

- 52) 7-etil-2,4b,9b-trihidroxi-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona;
53) acetato de 4b-acetoxi-1-amino-7-isopropil-10-oxo-4b, 10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-9b-ilo;
54) acetato de 4b-acetoxi-7-isopropil-1-metanosulfonilamino-10-oxo-4b, 10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-9b-ilo;
55) 1-(4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-1-il)-3-isopropilurea;
56) N-(9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-1-il)-acetamida;
57) N,N'-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-1,9b-diil) diacetamida;
58) N-(7-amino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-hidroxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-acetamida;
59) N-(2-amino-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-1-il)-acetamida;
60) 1-amino-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-2-nitro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona;
61) 1,4-diamino-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
62) 1,2-diamino-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona;
63) dimetilcarbamato de 2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo;
64) 4b,9b-dihidroxi-6,8-diisopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona;
65) 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona;
66) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b, 10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-9b-il)-acetamida;
67) 9b-hexilamino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona;
68) 9b-amino-4b-hidroxi-6,8-diisopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona;
69) 4b-hidroxi-9b-isocianato-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona;
70) (9b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-il)-carbamato de metilo;
71) (9b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-il)-amida del ácido pentanoico;
72) N-(9b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-il)-isobutilamida;
73) N-(1-amino-9b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-il)-acetamida;
74) N-(9b-hidroxi-6,8-diisopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-il)-acetamida;
75) N-(9b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-il)-N-metil-acetamida;
76) 1-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-4b, 10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-9b-il)-3-isopropil urea;
77) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b, 10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-9b-il)-isobutilamida;
78) (1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b, 10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-9b-il)-amida del ácido pentanoico;
79) 9b-hidroxi-4b-(2-hidroxietoxi)-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
80) 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-1-nitro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
81) 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-2,3-dimetoxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
82) 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-2,3-dimetil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
*83) una mezcla de 6: 4 (4bS, 9bS)-2-bromo-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona
y (4bS, 9bS)-3-bromo-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
*84) (4bS, 9bS)-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-ilcarbamato de
35) metilo;
*85) (4bS, 9bS)-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-ilcarbamato de
isopropilo;
86) (4bS, 9bS)-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-ilcarbamato de etilo;
87) N,N'-((4bS,9bS)-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furano-1,9b-diil)
40) diacetamida;
88) 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona O-metil oxima;
89) butirato de 9b-butirilamino-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-ilo;
90) [2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-1,3-dioxo-indan-2-il]-amida del ácido octanoico;
91) hexanoato de 9b-hexanoilamino-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-ilo;
45) 92) heptanoato de 9b-heptanoilamino-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-ilo;
93) N-((4bS,9bS)-1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-
octanamida;
94) propionato de (4bR,9bS)-1-amino-7-isopropil-10-oxo-9b-propionamido-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-
b]benzofuran-4b-ilo;
50) 95) butirato de (4bR, 9bS)-1-amino-9b-butiramido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-4b-
ilo;
96) pentanoato de 1-amino-7-isopropil-10-oxo-9b-pentanamido-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo;
97) hexanoato de 1-amino-9b-hexanamido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo;
98) (4bS, 9bS)-4b-hidroxi-7-isopropil-9b-metoxi-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona;
55) 99) heptanoato de 1-amino-9b-heptanamido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo;
100) 1-((4bS, 9bS)-7-isopropil-4b-metoxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-urea;
101) 1-((4bS, 9bS)-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-metilurea;
102) 1-etil-3-((4bS, 9bS)-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-urea;
103) 1-((4bS, 9bS)-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-metoxiurea;
60) *104) 5-acetil-4b,9b-dihidroxi-7,8-dimetil-4b, 5-dihidroindeno[1,2-b]indol-10(9bH)-ona;
*105) 4b,9b-dihidroxi-7,8-dimetil-5-propionil-4b, 5-dihidroindeno[1,2-b]indol-10(9bH)-ona;
*106) 4b,9b-dihidroxi-7,8-dimetil-4b, 5-dihidroindeno[1,2-b]indol-10(9bH)-ona;
*107) diacetato de 5-acetil-7,8-dimetil-10-oxo-4b, 5,9b,10-tetrahidroindeno[1,2-b]indol-4b,9b-diilo;
*108) 5-acetil-9b-amino-4b-hidroxi-5,9b-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]indol-10-ona;
65) 109) N-(9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-1-il)-acetamida;
110) acetato de 1,9b-bis-acetilamino-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-ilo;

- 111) metilcarbonato de acetamido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-4b-ilo
 112) pentanoato de acetamido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-4b-ilo
 113) metilcarbonato de 9b-acetamido-1-amino-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-4b-ilo;
 114) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-pivalamida;
 5 115) butilcarbonato de 9b-acetamido-1-amino-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo;
 116) etil carbonato de 9b-acetamido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo;
 117) pivalato de 9b-acetamido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo;
 118) metilcarbamato de 9b-acetamido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo;
 10 119) N,N'-(7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofurano-4b,9b-diil) diacetamida;
 120) 4b-(benciloxi)-9b-hidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona;
 121) éster fenílico del carbonato de 9b-acetilamino-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-ilo;
 122) fenil-tiocarbamato de O-(9b-azido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-ilo);
 123) Etil carbonato de 9b-acetamido-1-amino-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo;
 15 124) N,N'-(7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofurano-4b,9b-diil) dipropionamida;
 125) N,N'-(7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofurano-4b,9b-diil) bis (2-metilpropanamida);
 126) 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzofuro[2',3':3,4] ciclopenta[1,2-b]piridin-10(9bH)-ona;
 127) diacetato de 10-hidroxi-7-isopropil-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofurano-4b,9b-diilo;
 20 128) 9b-hidroxi-7-isopropil-4b-(metoxiamino)-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona O-metil oxima;
 129) 7-isopropil-4b-metoxi-10-metilen-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-ol;
 130) 9b-hidroxi-7-isopropil-4b-metoxi-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona O-metil oxima;
 *131) una mezcla de 1-bromo y 4-bromo-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona;
 132) 1-(bencilamino)-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona;
 25 133) 1-(etilamino)-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona;
 134) 9b-hidroxi-7-isopropil-4b-metil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona;
 *135) 4b,9b-dihidroxi-5-isobutiril-7,8-dimetil-4b,5-dihidroindeno[1,2-b]indol-10(9bH)-ona;
 136) 7-isopropil-10-metil-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-4b,9b-diol;
 137) N-(1-bromo-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-acetamida;
 30 *138) 4b,9b-dihidroxi-5-isobutiril-7,8-dimetoxi-5,9b-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]indol-10-ona;
 139) 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-2-piperidinil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 140) 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-2-morfolinil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 141) 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-1-piperidinil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 142) 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-1-morfolinil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 35 143) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-propionamida;
 144) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-butiramida;
 *145) 4b,9b-dihidroxi-5-isobutiril-7-isopropil-5,9b-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]indol-10-ona;
 146) 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-2-(hidroxipiperidinil)-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 147) 4b,9b-dihidroxi-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 40 148) 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-2-(4-(4-metoxibencil) piperazin-1-il)-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 149) 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-1-(4-(4-metoxibencil) piperazin-1-il)-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 150) 2-(dimetilamino)-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 151) 1-(dimetilamino)-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 152) 10-hidrazono-7-isopropil-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b,9b-diol;
 45 153) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-benzamida;
 154) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-metoxibenzamida;
 155) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-4-clorobenzamida;
 156) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-4-nitrobenzamida;
 157) 1-amino-4b,9b-dihidroxi-6,8-diisopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 50 158) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-ciclopropanocarboxamida;
 159) 1-(4b-hidroxi-6,8-diisopropil-1-amino-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-(4-metoxifenil) tiourea;
 160) 1-(4b-hidroxi-6,8-diisopropil-1-amino-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-(fenil) tiourea;
 55 161) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-tiofeno-2-carboxamida;
 162) 1-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-(4-metoxifenilo) urea;
 163) 1-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-butilurea;
 60 164) 1-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-(4-fluorofenilo) urea;
 165) 1-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-(tercbutil) urea;
 166) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-formamida;
 167) N-(1-formamido-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-acetamida;
 65 168) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-metanosulfonamida;

- 169) (1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-fosfoamidato de dietilo;
- 170) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-4-cianobenzamida;
- 171) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-naftamida;
- 5 172) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida;
- 173) 1-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-etilurea;
- 174) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)tetrahidrofurano-2-carboxamida;
- 10 175) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2,2,2-trifluoroacetamida;
- 176) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
- 177) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-formamida;
- 178) 1,1,1-trifluoro-N-(4b-hidroxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-metanosulfonamida;
- 15 179) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-fenilacetamida;
- 180) (E)-N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-(3,4-diclorofenil) acrilamida;
- 181) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-4-(benciloxi) benzamida;
- 20 182) 2 -([1,1'-bifenil] -4-il)-N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-acetamida;
- 183) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-metoxibenzamida;
- 184) (2R)-1-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo;
- 25 185) (2R)-1-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-ilamino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilcarbamato de terc-butilo;
- 186) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-metilbenzamida;
- 30 187) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-metilbenzamida;
- 188) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-4-metilbenzamida;
- 189) benzoato de metil-4-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-ilcarbamato);
- 35 190) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-clorobenzamida;
- 191) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3,5-dimetilbenzamida;
- 192) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2,4,6-triclorobenzamida;
- 40 193) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-fluoroacetamida;
- 194) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-cloroacetamida;
- 45 195) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2,2-dicloroacetamida;
- 196) 1-amino-9b-(4-butil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4b-hidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10 (9bH)-ona;
- 197) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-picolinamida;
- 198) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-nicotinamida;
- 50 199) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-isonicotinamida;
- 200) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)pirazina-2-carboxamida;
- 201) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)furano-2-carboxamida;
- 55 202) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)quinolina-8-carboxamida;
- 203) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)quinolina-6-carboxamida;
- 204) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)benzofurano-2 -carboxamida;
- 60 205) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-metilbenzofurano-2-carboxamida;
- 206) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-4-metiliazol-5-carboxamida;
- 65 207) (4R)-N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxotiazolidina-4-carboxamida;
- 208) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-indol-2-carboxamida;

- 209) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-indol-3-carboxamida;
 210) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-formamida;
 211) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 5 212) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1H-indazol-3-carboxamida;
 213) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-(1Htetrazol-1-il)-acetamida;
 214) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)quinolina-3-
 10 carboxamida;
 215) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)quinolina-4-carboxamida;
 216) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5-metiltiofeno-2-carboxamida;
 15 217) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-metoxitiofeno-3-carboxamida;
 218) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)picolinamida;
 219) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)pirimidina-4-carboxamida;
 20 220) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-(1H-tetrazol-5-il)-acetamida;
 221) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxamida;
 222) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 25 223) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-5-nitrotiofeno-2-carboxamida;
 224) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidina-4-carboxamida;
 225) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-oxo-2H-cromeno 3-
 30 carboxamida;
 226) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-oxo-2H-pirano-5-carboxamida;
 227) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida;
 35 228) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisooxazol-4-carboxamida;
 229) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-fenil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 230) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)nicotinamida;
 40 231) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxo-2-(tiofeno-2-il)-acetamida;
 232) 5-amino-N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il) furano-2-carboxamida;
 233) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-pirrol-2-
 45 carboxamida;
 234) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-metoksiisonicotinamida;
 235) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 50 236) 3-(2,6-diclorofenil)-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-5-metilisooxazol-4-carboxamida;
 237) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-9H-xanteno-9-carboxamida;
 238) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)cinolina-4-
 55 carboxamida;
 239) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)cinolina-4-carboxamida;
 240) N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 241) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)acridina-9-
 60 carboxamida;
 242) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-4-nitro-1Hpirazol-3-carboxamida;
 243) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-4-metilpicolinamida;
 65 244) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-4-(trifluorometil)picolinamida;

- 245) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-5-cianopicolinamida;
- 246) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-cloropicolinamida;
- 5 247) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-4-metoxiquinolina-2-carboxamida;
- 248) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)isoquinolina-3-carboxamida;
- 249) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-10 metilisonicotinamida;
- 250) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-fluoroisonicotinamida;
- 251) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-15 cloroisonicotinamida;
- 252) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-metil-1Himidazol-2-carboxamida;
- 253) 1-óxido de 2-((1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)carbamoil)piridina;
- 254) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-4-cloronicotinamida;
- 20 255) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5-fluoronicotinamida;
- 256) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5-hidroxinicotinamida;
- 257) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-25 hidroxipicolinamida;
- 258) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-4-metilnicotinamida;
- 259) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5-metilnicotinamida;
- 260) N-(1-amino-4b-hidroxi-7,8-dimetil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)nicotinamida;
- 261) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5-30 metoxinicotinamida;
- 262) N-(1-amino-4b-hidroxi-7,8-dimetil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)quinolina-6-carboxamida;
- 263) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)quinolina-2-35 carboxamida;
- 264) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-bromobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 265) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1H-indol-2-carboxamida;
- 266) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)isoquinolina-1-40 carboxamida;
- 267) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-6-fluoro-4-metoxiquinolina-3-carboxamida;
- 268) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida;
- 45 269) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 270) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-cloro-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 271) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1,3-dimetil-1H-50 pirazolo [3,4-b] piridina-5-carboxamida;
- 272) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
- 273) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxamida;
- 55 274) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 275) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinoxalina-2-carboxamida;
- 276) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-piridazina-4-60 carboxamida;
- 277) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinoxalina-6-carboxamida;
- 278) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-tetrazolo[1,5-a]piridina-6-carboxamida;
- 65 279) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-tetrazolo[1,5-a]piridina-8-carboxamida;

- 280) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-7-metilimidazo [1,2-a] piridina-2-carboxamida;
- 281) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-7-metil-[1,2,4] triazol[1,5-a] pirimidina-2-carboxamida;
- 5 282) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a] pirimidina-3-carboxamida;
- 283) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-indolizina-2carboxamida;
- 10 284) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1,6-diisopropilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida;
- 285) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-imidazo-[1,2-a] pirimidina-2-carboxamida;
- 286) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-3-carboxamida;
- 15 287) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-metilimidazo[1,5-a]piridina-1-carboxamida;
- 288) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2H-indazol-3-carboxamida;
- 20 289) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxamida;
- 290) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida;
- 291) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5-fluoro-1Hbenzo[d]imidazol-2-carboxamida;
- 25 292) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-tetrazolo[1,5-a]piridina-5-carboxamida;
- 293) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-metil-1Hindazol-3-carboxamida;
- 30 294) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-indol-5-carboxamida;
- 295) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-metil-3a,7a-dihidro-1H-indazol-3-carboxamida;
- 296) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-metil-1Himidazol 4-carboxamida;
- 35 297) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 298) (terc-butoxicarbonilamino) (4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-ilamino) metilencarbamato de terc-butilo;
- 40 299) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-indazol-5-carboxamida;
- 300) N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-metil-1H-pirazol 5-carboxamida;
- 45 301) furano-2-carboxilato de 1-amino-9b-(furano-2-carboxamido)-7-metoxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-4b-ilo;
- 302) N-(4b-hidroxi-7,8-dimetil-10-oxo -9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-nicotinamida;
- 303) N-(4b-hidroxi-7,8-dimetil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;
- 304) N-(6-etil-4b-hidroxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;
- 305) N-(6-etil-4b-hidroxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-furano-2-carboxamida;
- 50 306) N-(8-cloro-4b-hidroxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinolina-4-carboxamida; y
- 307) N-(8-cloro-4b-hidroxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-tetrahidrofurano-2-carboxamida.

Los ejemplos preferidos de los compuestos descritos en este documento son los siguientes:

Compuestos 29), 45) ~ 47), 49) ~ 63), 65) ~ 67), 70) ~ 75), 77) ~ 78) y 87) ~ 307) (Compuestos 104)- 108), 131) y 138) están fuera del alcance de las reivindicaciones).

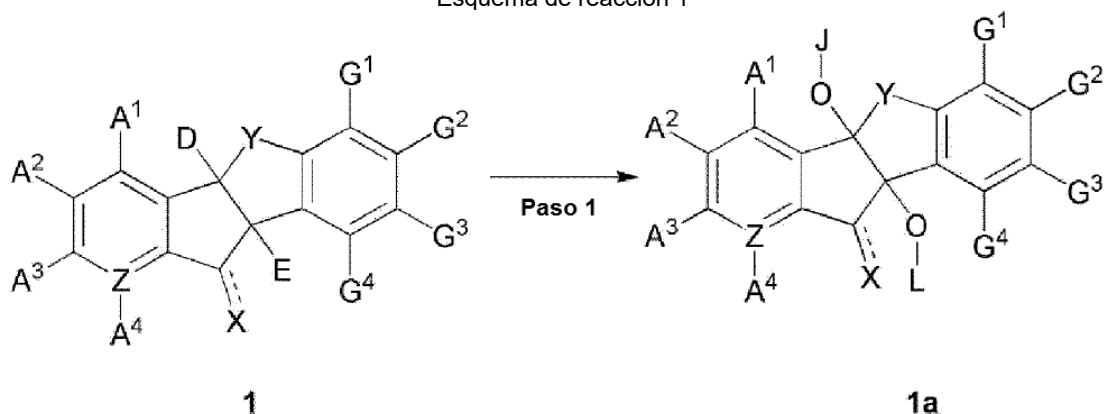
55 Los ejemplos más preferidos del compuesto representado por la Fórmula química incluyen: Compuestos 196) ~ 207), 212) ~ 217), 228), 231) ~ 235), 237) ~ 238) y 241) ~ 307).

60 El compuesto, representado por la Fórmula química 1, de acuerdo con la presente invención se puede usar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Son útiles las sales de adición de ácido formadas con ácidos libres farmacéuticamente aceptables. Como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal orgánica o inorgánica de los compuestos de base de la Fórmula química 1, que no presenta un efecto secundario en el que la actividad beneficiosa de los compuestos de base de la Fórmula química 1 se degrade cuando está presente a una concentración que no causa toxicidad ni daño en el cuerpo. Los ácidos libres pueden ser inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos libres inorgánicos útiles incluyen ácido clorhídrico, ácido bórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico y ácido fosfórico. Como ácidos orgánicos,

65

- 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, Se pueden usar ácido (D)- o (L)-málico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 4-toluensulfónico, ácido salicílico, ácido benzoico o ácido malónico. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir sales de metales alcalinos (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio) y sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio). Las sales de adición de ácido útiles en la presente invención incluyen acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilo, 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, siendo preferidos el clorhidrato o el trifluoroacetato. Las sales de adición de acuerdo con la presente invención pueden prepararse por métodos típicos. Por ejemplo, pueden prepararse disolviendo el compuesto de la Fórmula química 1 en un disolvente orgánico, como metanol, etanol, acetona, cloruro de metileno o acetonitrilo, y agregando un exceso de ácidos orgánicos o un exceso de soluciones acuosas de ácidos inorgánicos como para precipitar o cristalizar sales. Estas sales de adición pueden obtenerse por precipitación o cristalización, o evaporando el disolvente o el exceso de ácido y secando o filtrando por succión la sal precipitada.
- Además, las sales metálicas farmacéuticamente aceptables formadas con bases pueden caer dentro del intervalo de sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la presente invención. Los ejemplos de las sales metálicas útiles en la presente invención incluyen sales de metales alcalinos y sales de metales alcalinotérreos. A modo de ejemplo, el compuesto de la presente invención se puede disolver en exceso de hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo en agua, y después de la filtración de la solución para eliminar las sales de compuestos no disueltos, el filtrado se puede secar para proporcionar las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la presente invención. Son adecuadas para uso en productos farmacéuticos las sales de sodio, potasio o calcio. Las sales de plata correspondientes pueden obtenerse haciendo reaccionar las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos con sal de plata adecuada (por ejemplo, nitrato de plata).
- No solo el compuesto de Fórmula química 1 y sus sales farmacéuticamente aceptables, sino también los solvatos, hidratos e isómeros preparados a partir de los mismos, si tienen el mismo efecto, están dentro del alcance de la presente invención.
- También, se describe aquí un método para la preparación del compuesto de acuerdo con la presente invención. En una descripción, el método comprende la acilación o alquilación del compuesto de Fórmula química 1 con una base en un disolvente para producir un compuesto de Fórmula química 1a (paso 1), como se ilustra en el siguiente Esquema de reacción 1:

Esquema de reacción 1



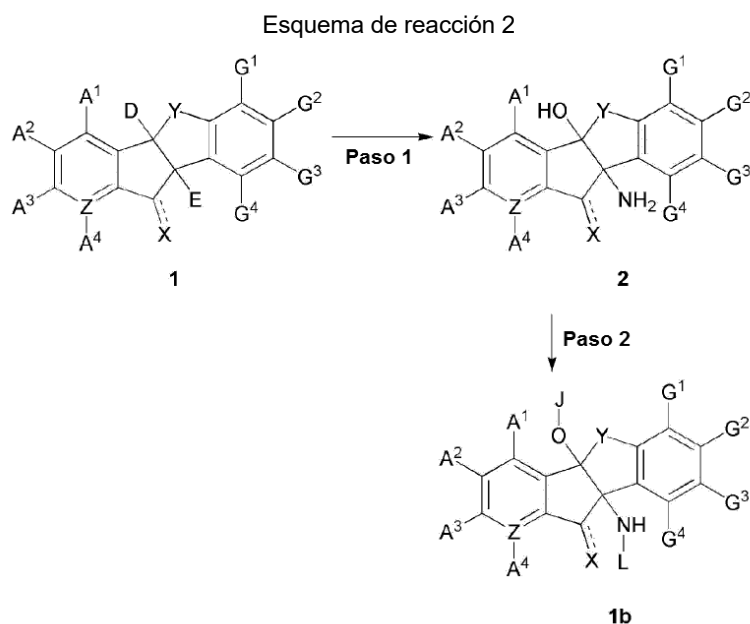
- en donde,
- el compuesto de La Fórmula Química 1a es un derivado de la Fórmula química 1, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un isómero óptico de la misma, A¹, A², A³, A⁴, D, E, G¹, G², G³, G⁴, X, Y y Z son como se definen en Las fórmulas químicas 1, J y L son, independientemente u opcionalmente, las mismas que A¹, A², A³, A⁴, D, E, G¹, G², G³ o G⁴.

- Como el disolvente útil en el Esquema de Reacción 1, se puede emplear diisopropiléter, dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), cloruro de metileno (MC), clorobenceno, tolueno, o benceno.

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

En otra descripción, el método comprende:

hacer reaccionar el compuesto de Fórmula química 1 con cloruro de tionilo o cloruro oxálico en presencia de una base en un disolvente y luego reaccionar con amoníaco para proporcionar un compuesto de Fórmula química 2 (paso 1); y acilación o alquilación del compuesto de Fórmula química 2 en presencia de una base en un solvente para obtener un compuesto de Fórmula química 1b (paso 2), como se ilustra en el siguiente Esquema de reacción 2:



en donde,

el compuesto de Fórmula química 1b es un derivado de la Fórmula química 1, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un isómero óptico de la misma, A1, A2, A3, A4, D, E, G1, G2, G3, G4, X, Y y Z se definen en la Fórmula química 1, J y L son, independientemente u opcionalmente, lo mismo que A1, A2, A3, A4, D, E, G1, G2, G3 o G4.

Los disolventes utilizados en los pasos 1 y 2 del Esquema de reacción 2 de este método pueden seleccionarse, independientemente, del grupo que consiste en diisopropiléter, dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), cloruro de metileno (MC), clorobenceno, tolueno y benceno.

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

También se contempla de acuerdo con un aspecto de la presente invención una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de una enfermedad vírica, que comprende un compuesto representado por la Fórmula química 1, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un isómero óptico de la misma como un ingrediente activo.

La enfermedad vírica a la que se dirige la composición farmacéutica de la presente invención es una enfermedad causada por picornavirus que incluyen coxsackievirus, enterovirus, poliovirus y rinovirus. Los ejemplos de la enfermedad viral incluyen poliomielitis, parálisis, conjuntivitis hemorrágica aguda, meningitis viral, enfermedad de manos, pies y boca, enfermedad vesicular, hepatitis A, miositis, miocarditis, pancreatitis, mialgia epidémica, encefalitis, resfriado, herpangina y fiebre aftosa.

Teniendo una excelente actividad antiviral contra picornavirus tales como coxsackie, entero, echo, polio y rinovirus, además de exhibir una baja citotoxicidad, el compuesto de la Fórmula Química 1 puede ser útil como ingrediente activo de una composición farmacéutica para la Prevención o tratamiento de diversas enfermedades virales, como poliomielitis, parálisis, conjuntivitis hemorrágica aguda, meningitis viral, enfermedad de manos, pies y boca, enfermedad vesicular, hepatitis A, miositis, miocarditis, pancreatitis, diabetes, mialgia epidémica, encefalitis, resfriado, herpangina, fiebre aftosa, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía, sinusitis y otitis

media.

Clínicamente, el compuesto de la presente invención se puede administrar en forma de diversas formulaciones. Para esto, el compuesto generalmente se formula en combinación con un diluyente o excipiente, como un relleno, un agente espesante, un aglutinante, un agente humectante, un desintegrante, un surfactante.

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

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

El compuesto de la presente invención se administra en una cantidad terapéuticamente efectiva. La dosis efectiva del compuesto de la presente invención varía según los diversos factores que incluyen la edad, el peso, el sexo y el estado de salud del paciente, la vía de administración y la gravedad de la enfermedad. Típicamente, el compuesto de la presente invención se puede administrar a una dosis diaria de 0,001 a 100 mg/kg, y 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 variar 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 dosis única o se pueden dividir en dosis múltiples a intervalos regulares de tiempo de acuerdo con las instrucciones de un médico o farmacéutico que es responsable de monitorizar u observar la administración del medicamento.

Modo para la invención

Se puede obtener una mejor comprensión de la presente invención a través de los siguientes ejemplos (*indica compuestos fuera del alcance de las reivindicaciones).

<EJEMPLO 1*> 4b,9b-dihidroxi-7-metil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

Se disolvieron ninhidrina (6,00 g, 33,6 mmol) y m-cresol (3,78 ml, 33,6 mmol) en ácido acético (30 ml) y se calentaron durante 3 horas a reflujo. Después de enfriar, el precipitado así formado se lavó con ácido acético y agua en ese orden para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 7,55 g (83%). pf: 145-147 °C. ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 2,26 (s, 3H, CH₃) 6,63 (s, 1H, ArH) 6,75 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,34 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,54 (t, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,74-7,81 (m, 2H, ArH) 7,97-8,00 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH). EM (IE): 268

<EJEMPLO 2*> diacetato de 7-metil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furano-4b,9b-diilo

La 4b,9b-dihidroxi-7-metil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (1,00 g, 3,7 mmol) se disolvió completamente en diclorometano anhidro (50 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (0,7 ml, 7,4 mmol), piridina (0,3 ml, 3,7 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,1 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la capa orgánica se concentró y se purificó utilizando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:8) para proporcionar el compuesto del título. 0,04 g (3%). pf: 167-169 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 2,15 (s, 3H, OAc) 2,16 (s, 3H, OAc) 2,30 (s, 3H, CH₃) 6,69 (s, 1H, ArH) 6,88 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,47 (d, J=7,7Hz, 1H, ArH) 7,58 (t, J=7,4Hz, 1H, ArH) 7,75-7,84 (m, 2H, ArH) 8,14 (d, J=7,7Hz, 1H, ArH). EM (IE): 352.

<EJEMPLO 3> 2-(4b,9b-dihidroxi-6-metoxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-8-il)-acetato de etilo

Se disolvieron ninhidrina (2,54 g, 14,2 mmol) y acetato de etil-2-(4-hidroxi-3-metoxifenilo) (3,00 g, 14,2 mmol) en ácido acético (15 ml) y se calentaron durante 21 horas a reflujo seguido de extracción con acetato de etilo. El concentrado se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:1) para proporcionar el compuesto del título. 1,46 g (29%). pf: 133-136 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,20 (t, J=7,2Hz, 3H, CH₃) 3,56 (s, 2H, CH₂) 3,82 (s, 3H OCH₃) 4,11-4,18 (q, J=7,2Hz, 14,4H, 2H, OCH₂) 6,89 (s, 1H, ArH) 7,12 (s, 1H, ArH) 7,56-8,14 (m, 4H, ArH). EM (IE): 370.

<EJEMPLO 4> 4b,9b-dihidroxi-7,8-dimetil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

Se disolvieron ninhidrina (4,37 g, 24,5 mmoles) y 3,4-dimetilfenol (3,00 g, 24,5 mmoles) en ácido acético (15 ml) y se calentaron durante 23 horas a reflujo. Después de enfriar, el precipitado así formado se lavó con ácido acético y agua en ese orden para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 5,43 g (78%). pf: 198-200 °C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,15 (m, 6H, CH₃) 6,55 (s, 1H, ArH) 7,22 (s, 1H, ArH), 7,70-7,88 (m, 4H, ArH). EM (IE): 282.

10 <EJEMPLO 5*> 2-Hidroxi-2-(2-hidroxifenil)-1H-indeno-1,3 (2H)-diona

Se disolvieron ninhidrina (1,00 g, 5,6 mmol) y fenol (0,53 g, 5,6 mmol) en ácido acético (20 ml) y se calentaron durante 23 horas a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió, se lavó con ácido acético y agua, y luego se recrystalizó en diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 0,37 g (26%). pf: 155-159 °C.

¹H-RMN (300MHz, acetona-d₆) δ 5,87 (s, 1H, OH) 6,72 (s, 1H, OH) 6,78 (d, J=8,4Hz, 1H, ArH) 6,95 (t, J=6,6Hz, 1H, ArH) 7,27 (t, J=6,9Hz, 1H, ArH) 7,48 (d, J=7,3Hz, 1H, ArH) 7,64 (t, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,75 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,91 (t, J=13,4Hz, 1H, ArH) 8,01 (d, J=4,8Hz, 1H, ArH). EM (IE): 254.

20 <EJEMPLO 6*> 2-(5-Fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-1H-indeno-1,3 (2H)-diona

Ninhidrina (1,00) g, 5,6 mmol) y 4-fluoro-fenol (0,63 g, 5,6 mmol) se disolvieron en ácido acético (20 ml) y se calentaron durante 23 horas a reflujo. Después de la acumulación, el precipitado así formado se lavó con ácido acético y agua y se recrystalizó en diclorometano para proporcionar un sólido blanco. Este se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) y se lavó con diclorometano para proporcionar el compuesto del título. 0,57 g (37%). pf: 189-193 °C.

¹H-RMN (300MHz, acetona-d₆) δ 5,98 (s, 1H, OH) 6,81 (q, J=9,0Hz, 4,0Hz, 1H, ArH) 6,88 (s, 1H, OH) 7,06 (dt, J=9,0, 2,7Hz, 1H, ArH) 7,20 (dd, J=7,8Hz, 3,0Hz, 1H, ArH) 7,66 (t, J=6,9Hz, 1H, ArH) 7,77 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,92 (t, J=7,8Hz, 1H, ArH) 8,00-8,03 (m, 1H, ArH). EM (IE): 272.

30 <EJEMPLO 7*> 4b,9b-dihidroxi-7-metoxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

Se disolvieron 3-metoxifenol (2,09 g, 16,8 mmol) y ninhidrina (3,00 g, 16,8 mmol) en ácido acético (20 ml) y se calentaron durante 2 horas a reflujo. Luego, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4), seguido de recrystalización con acetato de etilo y hexano para proporcionar el compuesto del título. 1,25 g (26%). pf: 98-100 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 3,82 (s, 3H, OCH₃) 6,39 (s, 1H, ArH) 6,52 (d, 1H, J=9,0Hz, ArH) 7,37 (d, 1H, J=9,0Hz, ArH) 7,57 (t, 1H, J=9,0Hz, ArH) 7,78-7,81 (m, 2H, ArH) 7,99 (d, J=9,0Hz, 1H, ArH). EM (IE): 284.

40 <EJEMPLO 8*> 6,7-Dicloro-4b,9b-dihidroxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

Se disolvieron ninhidrina (3,00 g, 16,8 mmol) y 2,3 clorofenol (2,16 g, 16,8 mmol) en ácido acético (20 ml) y se calentaron durante 28 horas a reflujo. El precipitado así formado se lavó con diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 2,35 g (43%). pf: 142-150 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7,06 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 7,33 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 7,61 (t, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,80-7,88 (m, 2H, ArH) 8,07 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH). EM (IE): 323.

<EJEMPLO 9*> 7-etil-4b,9b-dihidroxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

Se disolvieron ninhidrina (3,00 g, 16,8 mmol) y m-etilfenol (2,05 g, 16,8 mmol) en ácido acético (20 ml) y se calentaron durante 4 horas a reflujo. Después de enfriar, el precipitado así formado se lavó con diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 2,80 g (59%). pf: 168-169 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,15 (t, J=7,8Hz, 3H, CH₃) 2,53-2,60 (q, J=15,3Hz, 7,5Hz, CH₂) 3,93 (s, 1H, OH) 4,75 (s, 1H, OH) 6,68 (s, 1H, ArH) 6,80 (d, J=6,0Hz, 1H, ArH) 7,38 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,55 (t, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,79 (t, J=9,0Hz, 2H, ArH) 8,00 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH). EM (IE): 282.

<EJEMPLO 10> 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

Se disolvieron ninhidrina (3,00 g, 16,8 mmol) y m-isopropilfenol (2,29 g, 16,8 mmol) en ácido acético (20 ml) y se calentaron durante 2 horas a reflujo. Después de enfriar, el precipitado así formado se lavó con diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 2,82 g (56%). pf: 195-198 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,16 (d, J=8,1Hz, 6H, CH₃) 2,77-2,86 (m, 1H, CH) 4,14 (s, 1H, OH) 4,85 (s, 1H, OH) 6,70 (s, 1H, ArH) 6,82 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,40 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,54 (t, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,75-7,82 (m, 2H, ArH) 8,00 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH). EM (IE): 296.

65 <EJEMPLO 11> diacetato de 7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furano-4b,9b-diilo

Se disuelve completamente 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (2,00 g, 6,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) y se mezcla con ácido acético anhidro (1,38 g, 13,5 mmol), piridina (0,53 g, 6,7 mmol), 4-dimetil aminopiridina (0,2 g) a temperatura ambiente durante 12 horas mientras se agita. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo muchas veces con diclorometano, y la capa orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) para proporcionar el compuesto del título. 0,27 g (11%). pf: 138-140 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,18 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,14 (s, 3H, OAc) 2,16 (s, 3H, OAc) 2,83-2,87 (m, 1H, CH) 6,75 (s, 1H, ArH) 6,94 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,51 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,59 (t, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,75-7,85 (m, 2H, ArH) 8,16 (d, J=7,8 Hz, 1H, ArH). EM (IE): 380

<EJEMPLO 12*> 4b,9b-dihidroxi-8-metoxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

Se disolvieron ninhidrina (3,00 g, 16,8 mmol) y p-metoxifenol (2,09 g, 16,8 mmol) en ácido acético (20 ml) y se calentaron durante 6 horas a reflujo. Después de enfriar, el precipitado así formado se lavó con ácido acético y agua en ese orden para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. 4,00 g (83%). pf: 186-189 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 3,72 (s, 3H, OCH₃) 6,59 (d, J=8,8Hz, 1H, ArH) 6,70 (dd, J=8,8Hz, 1H, ArH) 6,97 (d, J=2,8 Hz, 1H, ArH) 7,43 (t, J=7,9Hz, 1H, ArH) 7,64-7,71 (m, 2H, ArH) 7,84-7,87 (d, J=7,7Hz, 1H, ArH). EM (IE): 284.

<EJEMPLO 13> 4b,9b-dihidroxi-6-fenil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

Ninhidrina (3,00 g, 16,8 mmo) y m-fenilfenol (2,86 g, 16,8 mmol) se añadieron a ácido acético (20 ml) y se calentaron durante 20 horas a reflujo. Después de eliminar el disolvente por concentración al vacío, el concentrado se extrajo muchas veces con diclorometano. La capa orgánica concentrada se cristalizó con diclorometano y hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 4,10 g (73%). pf: 182-183 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7,03 (t, J=6,0Hz, 1H, ArH) 7,30-7,41 (m, 1H, ArH) 7,42-7,48 (m, 4H, ArH) 7,54 (t, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,63 (d, J=8,4 Hz, 2H, ArH) 7,76 - 7,81 (m, 2H, ArH) 8,01 (d, J=8,1 Hz, 1H, ArH). EM (IE): 330.

<EJEMPLO 14*> 4b,9b-dihidroxi-8-nitro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

Se añadieron ninhidrina (3,00 g, 16,8 mmol) y 4-nitrofenol (2,34 g, 16,8 mmol) a ácido acético (20 ml) y se calentaron durante 5 horas a reflujo. La mezcla de reacción se extrajo muchas veces con diclorometano y la capa orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:3) para proporcionar el compuesto del título. Blanco. 0,80 g (16%). pf: 206-207 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 6,94 (d, J=9,0Hz, 1H, ArH) 7,63 (t, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,80-7,90 (m, 2H, ArH) 8,03 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 8,24 (d, J=9,0Hz, 1H, ArH) 8,42 (d, J=2,4Hz, 1H, ArH). EM (IE): 299.

<EJEMPLO 15*> 4b, 11b-dihidroxi-4bH-indeno[1,2-b]nafto [2,3-d] furan-12 (11bH)-ona

Se disolvieron ninhidrina (1,00 g, 5,61 mmol) y 2 naftol (0,81 g, 5,61 mmol) en ácido acético (20 ml) y se calentaron durante 6 horas a reflujo. Después de enfriar, el precipitado así formado se lavó con ácido acético y agua en ese orden para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 1,31 g (77%). pf: 220-221 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7,06 (d, J=8,7Hz, 1H, ArH) 7,37 (t, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,52-7,62 (m, 2H, ArH) 7,76-7,83 (m, 4H, ArH) 8,04 (d, J=7,8 Hz, 1H, ArH) 8,38 (d, J=8,4Hz, 1H, ArH). EM (IE): 304.

<EJEMPLO 16*> 6b, 11b-dihidroxi-6bH-indeno[1,2-b]nafto [2,1-d] furan-7 (11bH)-ona

Se añadieron ninhidrina (1,00 g, 5,61 mmol) y 1 naftol (0,81 g, 5,61 mmol) a ácido acético (20 ml) y se calentaron durante 7 horas a reflujo. Después de enfriar la mezcla de reacción, el precipitado así formado se lavó con ácido acético y agua en ese orden para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 0,96 g (56%). pf: 216-218 °C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,43-7,57 (m, 5H, ArH) 7,75-7,83 (m, 3H, ArH) 8,03-8,12 (m, 2H, ArH). EM (IE): 304.

<EJEMPLO 17> 4b,9b-dihidroxi-8-propil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

Se añadieron ninhidrina (1,00 g, 5,61 mmol) y p-propilfenol (0,76 g, 5,61 mmol) a ácido acético (20 ml) y se calentaron durante 16 horas a reflujo. La mezcla de reacción se extrajo muchas veces con diclorometano y la capa orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:3 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título. 1,10 g (66%). pf: 126-127 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 0,83-0,90 (t, J=7,4Hz, 3H, CH₃) 1,46-1,57 (m, 2H, CH₂) 2,45 (t, J=7,8Hz, 2H, CH₂) 6,74 (d, J=8,4Hz, 1H, ArH) 7,08 (dd, J=1,8, 8,4Hz, 1H, ArH) 7,31 (s, 1H, ArH) 7,55 (t, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,77-7,82 (m, 2H, ArH) 8,00 (d, J=7,5 Hz, 1H, ArH). EM (IE): 296.

<EJEMPLO 18*> 8-Etil-4b,9b-dihidroxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

Se disolvieron ninhidrina (1,00 g, 5,61 mmol) y p-etilfenol (0,68 g, 5,61 mmol) en ácido acético (20 ml) y se

calentaron durante 15 horas a reflujo. Después de enfriar la mezcla de reacción durante 12 horas, el precipitado así formado se lavó con ácido acético y agua en ese orden para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco amarillento. 1,10 g (69%). pf: 157-159 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,16 (t, J=7,4Hz, 3H, CH₃) 2,50-2,61 (q, J=7,6Hz, 2H, CH₂) 3H, OAc) 6,74 (d, J=8,4Hz, 1H, ArH) 7,10 (d, J=8,4Hz, 1H, ArH) 7,33 (s, 1H, ArH) 7,54 (t, J=8,0Hz, 1H, ArH) 7,76-7,83 (m, 2H, ArH) 8,00 (d, J=7,6 Hz, 1H, ArH). EM (IE): 282.

<EJEMPLO 19> 8-sec-Butil-4b,9b-dihidroxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

10 Se añadieron ninhidrina (1,00 g, 5,61 mmol) y p-sec-butilfenol (0,84 g, 5,61 mmol) a ácido acético (20 ml) y se calentaron durante 20 horas a reflujo. La mezcla de reacción se extrajo muchas veces con diclorometano y la capa orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título. 0,80 g (46%). pf: 134-136 °C.

15 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 0,77 (t, J=7,2Hz, 3H, CH₃) 1,16 (d, J=6,9Hz, 3H, CH₃) 1,31-1,43 (m, 2H, CH₂) 2,49-2,56 (m, 1H, CH) 6,75 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 7,09 (d, J=8,4Hz, 1H, ArH) 7,33 (s, 1H, ArH) 7,59 (m, 1H, ArH) 7,79-7,83 (m, 2H, ArH) 8,00 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH). EM (IE): 310.

<EJEMPLO 20> 8-terc-butil-4b,9b-dihidroxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

20 Se añadieron ninhidrina (1,00 g, 5,61 mmol) y p-terc-butilfenol (0,84 g, 5,61 mmol) a ácido acético (20 ml) y se calentaron durante 16 horas a reflujo. La mezcla de reacción se extrajo muchas veces con diclorometano y la capa orgánica concentrada se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2) para proporcionar el compuesto del título. 0,60 g (34%). pf: 187-188 °C.

25 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,22 (s, 9H, CH₃) 6,78 (d, J=8,4Hz, 1H, ArH) 7,27-7,28 (m, 1H, ArH) 7,46 (d, J=2,1Hz, 1H, ArH) 7,57 (t, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,79-7,84 (t, J=7,5Hz, 2H, ArH) 8,00 (d, J=2,1Hz, 1H, ArH). EM (IE): 310.

<EJEMPLO 21> 6-terc-butil-4b,9b-dihidroxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

30 Se disolvieron ninhidrina (0,60 g, 5,6 mmol) y 2-terc-butilfenol (0,84 g, 5,6 mmol) en ácido acético (10 ml) y se calentaron durante 7 horas a reflujo. Después de enfriar la mezcla de reacción, el precipitado así formado se lavó con ácido acético y agua en ese orden para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 1,09 g (62%). pf: 148-152 °C.

35 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,35 (s, 9H, CH₃) 6,93 (t, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,23-7,37 (m, 2H, ArH) 7,57 (t, J=7,4Hz, 1H, ArH) 7,80 (t, J=7,8 Hz, 2H, ArH) 8,05 (d, J=7,8 Hz, 1H, ArH). EM (IE): 310.

<EJEMPLO 22> 4b,9b-dihidroxi-7,8,9-trimetil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

40 Se disolvieron ninhidrina (1,00 g, 5,61 mmol) y 3,4,5 trimetilfenol (0,76 g, 5,61 mmol) en ácido acético (20 ml) y se calentaron durante 16 horas a reflujo. La mezcla de reacción se extrajo muchas veces con diclorometano y la capa orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título. 1,01 g (60%). pf: 212-214 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 2,05 (s, 3H, CH₃) 2,19 (s, 3H, CH₃) 2,44 (s, 3H, CH₃) 6,53 (s, 1H, ArH) 7,53 (t, J=6,9Hz, 1H, ArH) 7,74-7,80 (m, 2H, ArH) 7,96 (d, J=7,2 Hz, 1H, ArH). EM (IE): 296.

45 <EJEMPLO 23> 4b,9b-dihidroxi-8-terc-pentil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

50 Se disolvieron ninhidrina (1,00 g, 5,61 mmol) y 4-terc-pentilfenol (0,92 g, 5,61 mmol) en ácido acético (20 ml) y se calentaron durante 32 horas a reflujo. La mezcla de reacción se extrajo muchas veces con diclorometano y la capa orgánica concentrada se purificó utilizando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) para proporcionar el compuesto del título. 1,28 g (70%). pf: 175-176 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 0,63 (t, J=7,5Hz, 3H, CH₃) 1,22 (s, 6H, CH₃) 1,53-1,60 (q, J=15,0, 7,5Hz, 2H, CH₂) 6,78 (d, J=8,4Hz, 1H, ArH) 7,28 (m, 1H, ArH) 7,46 (d, J=2,1Hz, 1H, ArH) 7,57 (t, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,79-7,84 (t, J=7,5Hz, 2H, ArH) 8,00 (d, J=6,90Hz, 1H, ArH). EM (IE): 324.

55 <EJEMPLO 24> 6,8-di-terc-butil-4b,9b-dihidroxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

60 Se disolvieron ninhidrina (1,00 g, 5,61 mmol) y 2,4-terc-butilfenol (1,16 g, 5,61 mmol) en ácido acético (20 ml) y se calentaron durante 16 horas a reflujo. La mezcla de reacción se extrajo muchas veces con diclorometano, y la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El sólido así formado se lavó con hexano para proporcionar el compuesto del título. 0,60 g (34%). pf: 200-203 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,25 (s, 9H, CH₃) 1,33 (s, 9H, CH₃) 7,31 (d, J=2,1Hz, 1H, ArH) 7,35 (d, J=2,1Hz, 1H, ArH) 7,55 (t, J=9,0Hz, 1H, ArH) 7,76-7,81 (m, 2H, ArH) 8,01 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH). EM (IE): 366.

<EJEMPLO 25> diacetato de 6,8-di-terc-butil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furano-4b,9b-diilo

65 Se completó 6,8-di-terc-butil-4b,9b-dihidroxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (0,60 g, 0,60 mmol) se

disolvió en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) y se hizo reaccionar durante la noche con ácido acético anhidro (0,33 g, 3,28 mmol), piridina (0,13 g, 1,64 mmol) y 4 dimetil aminopiridina (0,06 g) a temperatura ambiente mientras se agitaba. La mezcla de reacción se extrajo muchas veces con diclorometano y la capa orgánica concentrada se purificó utilizando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:3) para proporcionar el compuesto del título.

0,61 g (61%). pf: 242-247 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,29 (s, 18H, CH₃) 2,13 (s, 3H, OAc) 2,18 (s, 3H, OAc) 7,31 (d, J=2,1Hz, 1H, ArH) 7,43 (d, J=1,8Hz, 1H, ArH) 7,57 (t, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,73-7,84 (m, 2H, ArH) 8,19 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH). EM (IE): 450.

<EJEMPLO 26> 4b,9b-dihidroxi-8-nonil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

Se disolvieron ninhidrina (1,00 g, 5,61 mmol) y nonilfenol (1,23 g, 5,61 mmol) en ácido acético (20 ml) y se calentaron durante 20 horas a reflujo. La mezcla de reacción se extrajo muchas veces con diclorometano y la capa orgánica concentrada se purificó utilizando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) para proporcionar el compuesto del título. 1,01 g (47%). pf: 108-110 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 0,50-1,28 (m, 16H, CH₂) 2,09 (s, 3H, CH₃) 6,76 (d, J=8,4Hz, 1H, ArH) 7,38-7,44 (m, 1H, ArH) 7,56 (t, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,81 (t, J=7,5Hz, 2H, ArH) 8,01 (t, J=7,5Hz, 1H, ArH). EM (IE): 380.

<EJEMPLO 27> 4b,9b-dihidroxi-8-pentadecil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

Se disolvieron ninhidrina (1,00 g, 5,61 mmol) y 2-pentadecilfenol (1,70 g, 5,61 mmol) en ácido acético (20 ml) y se calentaron durante 20 horas a reflujo. La mezcla de reacción se extrajo muchas veces con diclorometano y la capa orgánica concentrada se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) para proporcionar el compuesto del título. 1,01 g (37%). pf: 105-110 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 0,87 (t, J=6,3Hz, 3H, CH₃) 1,24 (s, 24H, CH₂) 1,52-1,54 (m, 2H, CH₂) 2,53 (t, J=7,6Hz, 2H, CH₂) 6,68 (s, 1H, ArH) 6,81 (d, J=7,6Hz, 1H, ArH) 7,40 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,58 (t, J=7,0Hz, 1H, ArH) 7,83 (t, J=6,80Hz, 2H, ArH) 8,02 (d, J=8,4Hz, 1H, ArH). EM (IE): 464.

<EJEMPLO 28> 6,8-Bis-(1,1-dimetil-propil)-4b,9b-dihidroxi-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona

Se añadieron ninhidrina (1,00 g, 5,6 mmol) y 2,4-di-terc-pentilfenol (1,31 g, 5,6 mmol) a ácido acético (20 ml) y se calentaron durante 16 horas a reflujo. La mezcla de reacción se extrajo muchas veces con diclorometano y la capa orgánica concentrada se purificó utilizando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) para proporcionar el compuesto del título. 1,28 g (58%). pf: 195-222 °C.

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 0,44 (t, J=7,5Hz, 3H, CH₃) 0,62 (t, J=7,5Hz, 3H, CH₃) 1,23 (s, 9H, CH₃) 1,56 (s, 3H, CH₃) 1,58-1,63 (q, J=15,0Hz, 7,5Hz, 2H, CH₂) 1,77-1,85 (m, 2H, CH₂) 7,11 (s, 1H, ArH) 7,31 (s, 1H, ArH) 7,57 (t, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,74 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,81 (t, J=8,4Hz, 1H, ArH) 7,96 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH). EM (IE): 394.

<EJEMPLO 29> 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furano-1-ilcarbamato de isopropilo

A una solución de 4b,9b-dihidroxi-1-isocianato-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (70 mg, 0,2 mmol) en tetrahidrofurano anhidro se añadió gota a gota amoniaco 2M (0,21 ml en alcohol isopropílico). La mezcla de reacción se calentó durante 4 horas a reflujo y se concentró al vacío, seguido de purificación usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) para proporcionar el compuesto del título. 30 mg (38%). pf: 200-202 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,16 (dd, J=6,9, 1,8Hz, 6H, CH₃) 1,27-1,34 (m, 6H, CH₃) 2,78-2,87 (m, 1H, CH) 3,95 (s, 1H, OH) 4,77 (s, 1H, OH) 4,96-5,05 (m, 1H, CH) 6,71 (s, 1H, ArH) 6,84 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 7,42 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 7,53 (d, J=7,2Hz, 1H, ArH) 7,72 (t, J=8,1Hz, 1H, ArH) 8,27 (d, J=8,4Hz, 1H, ArH) 9,29 (s, 1H, NH). EM (IE): 397.

<EJEMPLO 30> 2,6'-dihidroxi-2',3'-dihidro-1'H-[2,5'] biindenil-1,3-diona

A una solución de ninhidrina (1,00 g, 5,61 mmol) en ácido acético (20 ml) se le añadió 1-(3-hidroxi-fenil)-etanona (0,75 g, 5,61 mmol), seguido de calentamiento durante 3 horas a 110 °C. La mezcla de reacción se extrajo muchas veces con diclorometano y la capa orgánica concentrada se purificó utilizando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2) para proporcionar el compuesto del título. Blanco. 1,56 g (94%). pf: 214-217 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,90-2,08 (m, 2H, CH₂) 2,69-2,82 (m, 4H, CH₂) 6,68 (s, 1H, ArH) 7,28 (d, J=12,0Hz, 1H, ArH) 7,54 (t, J=7,2Hz, 1H, ArH) 7,75-7,81 (m, 2H, ArH) 7,99 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH). EM (IE): 294.

<EJEMPLO 31> 6b,11b-dihidroxi-1,2,3,4,6b,11b-hexahidro-12-oxa-benzo [4,5]pentaleno[2,1-a]naftalen-7-ona

A una solución de ninhidrina (1,00 g, 5,61 mmol) en ácido acético (20 ml) se le añadió 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-ol (0,83 g, 5,61 mmol), seguido de calentamiento durante 3 horas a 110 °C. Después de enfriar, el precipitado así formado se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 1,48 g (83%). pf: 252-254 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,72-1,81 (m, 4H, CH₂) 2,58-2,67 (m, 4H, CH₂) 6,71 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,21 (d,

J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,56 (t, J=8,4 Hz, 1H, ArH) 7,58-7,83 (m, 2H, ArH) 8,02 (d, J=7,5 Hz, 1H, ArH). EM (IE): 308.

<EJEMPLO 32> 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-2-metoxi-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno [2,1-a]inden-10-ona

5 Se añadió isopropilfenol (0,065 g, 0,48 mmol) a una solución de 5-metoxi-ninhidrina (0,10 g, 0,48 mmol) en ácido acético (20 ml) y se calentó durante 15 horas a 110°C. La mezcla de reacción se extrajo muchas veces con acetato de etilo y la capa orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) para proporcionar el compuesto del título. Blanco. 0,12 g (77%). pf: 98-102 °C.

10 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,24 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,78-2,85 (s, 1H, CH) 3,98 (s, 3H, OCH₃) 6,71 (s, 1H, ArH) 6,82 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,04-7,08 (dd, J=8,4Hz, 3,6Hz, 1H, ArH) 7,39-7,42 (m, 2H, ArH) 7,70 (d, J=8,4Hz, 1H, ArH). EM (IE): 326.

<EJEMPLO 33> bis (2,2-dimetilpropanoato) de 7-Isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b,9b-diilo

15 A una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (1,00 g, 3,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro se le añadió cloruro de 2,2-dimetil-propionilo (0,81 g, 6,7 mmol), trimetilamina (0,40 g, 4,0 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,1 g), seguido de calentamiento durante 24 horas a reflujo. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se lavó muchas veces con diclorometano. La capa orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:6) para proporcionar el compuesto del título. 0,10 g (6%). pf: 153-157 °C.

20 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,16-1,26 (m, 24H, CH₃) 2,80-2,89 (m, 1H, CH) 6,73 (s, 1H, ArH) 6,93 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,48 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,56 (t, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,75-7,81 (m, 2H, ArH) 8,09 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH). EM (IE): 464.

25 <EJEMPLO 34> bis(3-fenilacrilato) de (2E,2'E)-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b,9b-diilo

30 A una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (1,00 g, 3,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro se añadieron cloruro de 3-fenil-acrililo (1,12 g, 6,7 mmol), trimetilamina (0,40 g, 4,0 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,1 g), seguido de calentamiento durante 2 días a reflujo. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se lavó muchas veces con acetato de etilo. La capa orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:8 a 1:4) para proporcionar el compuesto del título. 0,08 g (9%) pf: 111-113 °C.

35 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,20 (dd, J=2,7Hz, 6,8Hz, 6H, CH₃) 2,88-2,92 (m, 1H, CH) 6,37 (d, J=16,0Hz, 1H, CH) 6,52 (d, J=16,0Hz, 1H, CH) 6,81 (s, 1H, ArH) 6,99 (d, J=7,3Hz, 1H, ArH) 7,17-7,44 (m, 10H, ArH) 7,59-7,91 (m, 6H, CH, ArH) 8,25 (d, J=7,8z, 1H, ArH). EM (IE): 556.

<EJEMPLO 35> Acrilato de 9b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo

40 A una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (1,00 g, 3,37 mmol) en tetrahidrofurano anhidro se añadieron cloruro de acrililo (0,61 g, 6,74 mmol), trimetilamina (0,41 g, 4,0 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,1 g), seguido de calentamiento durante 24 horas a reflujo. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se lavó muchas veces con acetato de etilo. La capa orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título. 0,02 g (1,7%). pf: 95-97 °C.

45 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,18 (d, J=2,1Hz, 7,2Hz, 6H, CH₃) 2,81-2,87 (m, 1H, CH) 3,91 (s, 1H, OH) 5,95 (d, J=7,5 Hz, 2H, CH₂) 6,19-6,28 (m, 1H, OH) 6,50 (d, J=12,0Hz, 1H, ArH) 6,73 (s, 1H, ArH) 6,88 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 7,52 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,56 (t, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,80-7,91 (m, 2H, ArH). EM (IE): 350.

50 <EJEMPLO 36> Furano-2-carboxilato de 9b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno-b] furan-4b-ilo

55 Se añadió cloruro de furano-2-carbonilo (0,88 g, 6,74 mmol), trimetilamina (0,34 g, 3,37 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,1 g) a una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (1,00 g, 3,37 mmol) en tetrahidrofurano anhidro y se calentó durante 24 horas a reflujo. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se lavó muchas veces con acetato de etilo. La capa orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título. 0,07 g (5%). pf: 116-120 °C.

60 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,20 (d, J=2,1Hz, 6,9Hz, 6H, CH₃) 2,78-2,88 (m, 1H, CH) 4,77 (s, 1H, OH) 6,46-6,48 (s, 1H, CH) 6,71 (s, 1H, ArH) 6,90 (d, J=7,2Hz, 1H, ArH) 7,24 (s, 1H, ArH) 7,50-7,56 (m, 3H, CH, ArH) 7,73-7,82 (m, 2H, ArH) 7,93 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH). EM (IE): 390.

<EJEMPLO 37> Dicarbonato de dietil 7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furano-4b,9b-diilo

65 Se añadieron cloruro de etoxicarbonilo (0,81 g, 6,74 mmol), trimetilamina (0,34 g, 3,37 mmol) y 4-

dimetilaminopiridina (0,1 g) a una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (1,00 g, 3,37 mmol) en tetrahidrofurano anhidro, y se calentó durante 24 horas a reflujo. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se lavó muchas veces con acetato de etilo, y la capa orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título. 0,03 g (2%). pf: 150-153 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,16 (dd, J=6,8, 2,8Hz, 6H, CH₃) 1,20-1,28 (m, 6H, CH₃) 2,78-2,85 (m, 1H, CH) 4,14-4,30 (m, 4H, OCH₂) 6,77 (s, 1H, ArH) 6,94 (d, J=7,9Hz, 1H, ArH) 7,53-7,62 (m, 2H, ArH) 7,76-7,87 (m, 2H, ArH) 8,18 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH). EM (IE): 440.

10 <EJEMPLO 38> Carbonato de etil 9b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo

Se añadieron cloruro de etoxicarbonilo (0,81 g, 6,74 mmol), trimetilamina (0,34 g, 3,37 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,1 g) a una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (1,00 g, 3,37 mmol) en tetrahidrofurano anhidro, y se calentó durante 24 horas a reflujo. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se lavó muchas veces con acetato de etilo, y la capa orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título. 0,07 g (5%). pf: 144-147 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,16 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 1,25 (t, J=7,1Hz, 3H, CH₃) 2,78-2,85 (m, 1H, CH) 4,12-4,19 (q, J=14,3, 7,1Hz, 2H, OCH₂) 4,60 (s, 1H, OH) 6,69 (s, 1H, ArH) 6,88 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,47-7,58 (m, 2H, ArH) 7,75-7,83 (m, 2H, ArH) 7,97 (d, J=7,6Hz, 1H, ArH). EM (IE): 368.

<EJEMPLO 39*> 4b,9b-dihidroxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-8-carboxilato de metilo

Se añadió 3-hidroxi-benzoato de metilo (0,42 g, 2,8 mmol) a una solución de ninhidrina (0,50 g, 2,8 mmol) en ácido acético glacial (10 ml) y se calentó durante 27 horas a reflujo. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo y se lavó varias veces con agua, y la capa orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) para proporcionar el compuesto del título. 0,14 g (16%). pf: 220-223 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 3,87 (s, 3H, OCH₃) 4,05 (s, 1H, OH) 4,79 (s, 1H, OH) 6,87 (d, J=8,4Hz, 1H, ArH) 7,59 (t, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,80-7,86 (m, 2H, ArH) 7,98-8,02 (m, 2H, ArH) 8,20 (s, 1H, ArH). EM (IE): 312.

30 <EJEMPLO 40> Dietilcarbamato de 9b-Hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo

Se añadieron trietilamina (0,4 g, 4,0 mmol), cloruro de dietilcarbamoilo (0,91 g, 6,7 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,1 g) a una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (1,00 g, 3,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro y se calentó a reflujo. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó en diclorometano y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título. 0,63 g (47%). pf: 127-130 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,08-1,29 (m, 12H, CH₃) 2,81-2,86 (m, 1H, CH) 3,22-3,45 (m, 4H, NCH₂) 4,73 (s, 1H, OH) 6,70 (s, 1H, ArH) 6,91 (d, J=7,9Hz, 1H, ArH) 7,53-7,61 (m, 2H, ArH) 7,78-7,91 (m, 3H, ArH). EM (IE): 395.

<EJEMPLO 41> Dietilcarbamato de 4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-ilo

45 Se añadieron trietilamina (0,4 g, 4,0 mmol), cloruro de dietilcarbamoilo (0,91 g, 6,7 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,1 g) a una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (1,00 g, 3,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro y se calentó a reflujo. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó en diclorometano y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título. 0,02 g (1,5%). pf: 101-104 °C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,06-1,30 (m, 12H, CH₃) 2,79-2,88 (m, 1H, CH) 3,21-3,28 (m, 2H, NCH₂) 3,36-3,47 (m, 2H, NCH₂) 5,60 (s, 1H, OH) 6,73 (s, 1H, ArH) 6,85 (d, J=7,2Hz, 1H, ArH) 7,39 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,54 (t, J=6,3Hz, 1H, ArH) 7,78-7,88 (m, 2H, ArH) 8,00 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH). EM (IE): 395.

55 <EJEMPLO 42> 2,3-Difluoro-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

Se añadió m-isopropilfenol (0,21 g, 1,5 mmol) a una solución de 5,6-difluoro-2,2-dihidroxi-1H-indeno-1,3 (2H)-diona (0,33 g, 1,54 mmol) en ácido acético glacial (10 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título. 0,32 g (63%). pf: 134-136 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,18 (d, J=5,1Hz, 6H, CH₃) 1,19 (s, 3H, CH₃) 2,79-2,88 (m, 1H, CH) 3,71 (s, 1H, OH) 4,65 (s, 1H, OH) 6,72 (s, 1H, ArH) 6,87 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,37 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 7,56 (t, J=8,1Hz, 1H, ArH) 7,77 (t, J=6,7 Hz, 1H, ArH). EM (IE): 332.

65 <EJEMPLO 43> 1,4b,9b-Trihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

Se añadió m-isopropilfenol (0,35 g, 2,5 mmol) a una solución de 2,2,4-trihidroxi-1H-indeno-1,3 (2H)-diona (0,50 g, 2,5 mmol) en ácido acético glacial (10 ml) y se calentó durante 4 horas a reflujo. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2) para proporcionar el compuesto del título. 0,33 g (41%). pf: 205-207 °C.

5 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,19 (dd, J=1,8Hz, 6,9Hz, 6H, CH₃) 2,80-2,89 (m, 1H, CH) 3,59 (s, 1H, OH) 4,60 (s, 1H, OH) 6,73 (s, 1H, ArH) 6,88 (dd, J=1,5Hz, 7,8Hz, 1H, ArH) 6,95 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 7,45 (d, J=7,2Hz, 2H, ArH) 7,69 (t, J=7,8Hz, 1H, ArH) 8,40 (s, 1H, OH). EM (IE): 312.

<EJEMPLO 44> 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-1H-ciclopenta[b]naftaleno o[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

10 Se añadió m-isopropilfenol (0,03 g, 0,2 mmol) a una solución de 2,2-dihidroxi-1H-ciclopenta[b]naftaleno-1,3 (2H)-diona (50 mg, 0,2 mmol) en ácido acético glacial (5 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se concentró al vacío y la capa orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4 a 1:3) para proporcionar el compuesto del título. 0,07 g (92%). pf: 186-189 °C.

15 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,09 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,70-2,80 (m, 1H, CH) 6,67 (s, 1H, ArH) 6,76 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,41 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,48-7,61 (m, 2H, ArH) 7,92 (m, 2H, ArH) 8,26 (s, 1H, ArH) 8,43 (s, 1H, ArH). EM (IE): 346.

<EJEMPLO 45> 9b-Hidroxi-7-isopropil-4b-metoxi-1-nitro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

20 Hierro (0,09 g, 1,6 mmol), HCl conc. (0,05 ml) y agua (0,5 ml) se añadieron en ese orden a una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-1-nitro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furano-10(9bH)-ona (80 mg, 0,2 mmol) en etanol absoluto (5 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 2 horas a reflujo. Después de filtrar a alta temperatura para eliminar el hierro, el filtrado se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:1) para proporcionar el compuesto del título. 80 mg (80%). pf: 181-183 °C.

25 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,19 (dd, J=2,7Hz, 6,9Hz, 6H, CH₃) 2,80-2,89 (m, 1H, CH) 3,73 (s, 3H, OCH₃) 5,56 (s, 1H, OH) 6,59 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 6,73 (s, 1H, ArH) 6,86 (dd, J=1,5Hz, 7,8Hz, 1H, ArH) 7,08 (d, J=7,2Hz, 1H, ArH) 7,46 (m, 2H, ArH). EM (IE): 326.

30 <EJEMPLO 46> 1-Amino-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

Hierro (0,48 g, 8,5 mmol), HCl conc. (0,1 ml) y agua (1 ml) se añadieron en ese orden a una solución de 4b,9bdihidroxi-7-isopropil-1-nitro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furano-10(9bH)-ona (0,40 g, 1,1 mmol) en etanol absoluto (10 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 2 horas a reflujo. Después de eliminar el hierro por filtración a alta temperatura, el residuo se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) para proporcionar el compuesto del título. 0,17 g (47%). pf: 180-182 °C.

35 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,19 (dd, J=1,8Hz, 6,9Hz, 6H, CH₃) 2,79-2,89 (m, 1H, CH) 3,57 (s, 1H, OH) 4,57 (s, 1H, OH) 5,55 (s, 2H, NH₂) 6,61 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 6,77 (s, 1H, ArH) 6,85 (dd, J=1,5Hz, 7,8Hz, 1H, ArH) 7,17 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,42-7,52 (m, 2H, ArH). EM (IE): 311.

40 <EJEMPLO 47> Diacetato de 1-amino-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furano-4b,9b-diilo

Hierro (0,22 g, 3,8 mmol), HCl conc. (0,05 ml) y agua (1 ml) se añadieron en ese orden a una solución de diacetato de 7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furano-4b,9b-diilo (0,23 g, 0,5 mmol) en etanol absoluto (10 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 2 horas a reflujo. Después de eliminar el hierro mediante filtración a alta temperatura, el filtrado se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) para proporcionar el compuesto del título. 0,15 g (71%). pf: 220-223 °C.

45 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,18 (dd, J=6,9Hz, 2,1Hz, 6H, CH₃) 2,15 (s, 6H, OAc) 2,81-2,90 (m, 1H, CH) 5,57 (s, 2H, NH₂) 6,64 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 6,75 (s, 1H, ArH) 6,92 (dd, J=7,8Hz, 1,2Hz, 1H, ArH) 7,29 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,43-7,51 (m, 2H, ArH). ¹³C-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 20,22, 21,40, 23,77, 23,82, 34,37, 87,36, 108,54, 110,02, 113,847, 116,11, 117,79, 118,03, 121,31, 124,89, 137,49, 145,40, 154,38, 157,54, 157,54, 167,54, 167,58, 194,17. EM (IE): 395.

<EJEMPLO 48> N-(4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-1-il)-acetamida

55 En metanol absoluto (2 ml), 1-acetamido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furano-4b,9b-diilo. Se hizo reaccionar diacetato (30 mg, 0,06 mmol) con carbonato de potasio (0,05 g, 0,3 mmol) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó en acetato de etilo y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título. 7 mg (35%). pf: 152-154 °C.

60 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,18 (dd, J=1,9Hz, 6,7Hz, 6H, CH₃) 2,16 (s, 3H, NHAc) 2,72-2,81 (m, 1H, CH) 3,76 (s, 1H, OH) 4,60 (s, 1H, OH) 6,65 (s, 1H, ArH) 6,79 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 7,35 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,53 (d, J=7,5 Hz, 1H, ArH) 7,66 (t, J=8,1Hz, 1H, ArH) 8,44 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 9,88 (s, 1H, NH). EM (IE): 353.

65 <EJEMPLO 49> 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furano-1-ilcarbamato de metilo

- Una solución de 4b,9b-dihidroxi-1-isocianato-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (50 mg, 0,14 mmol) en metanol absoluto (5 ml) se calentó durante 40 minutos a reflujo, se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) para proporcionar el compuesto del título. 12 mg (22%). pf: 96-99 °C.
- ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,16 (dd, J=6,9, 1,8Hz, 6H, CH₃) 2,77-2,87 (m, 1H, CH) 3,80 (s, 3H, OCH₃) 6,70 (s, 1H, ArH) 6,84 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 7,41 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,54 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,71 (t, J=8,1Hz, 1H, ArH) 8,23 (d, J=8,4 Hz, 1H, ArH) 9,37 (s, 1H, NH). EM (IE): 369.
- 5 <EJEMPLO 50> 1-Amino-7-etil-4b,9b-dihidroxi-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona
- Hierro (0,31 g, 5,57 mmol) y HCl conc. se añadieron (0,05 ml) a una solución de 7-etil-4b,9b-dihidroxi-1-nitro-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (0,25 g, 0,76 mmol) en etanol (5 ml) y agua (0,5 ml). Después de 2 horas de reacción, la mezcla de reacción se lavó con metanol, y el filtrado se concentró y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2) para proporcionar el compuesto del título. 0,05 g (22%). pf: 200-203 °C.
- 15 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) 1,16 (t, J=7,5Hz, 3H, CH₃) 2,57 (q, J=7,5Hz, 2H, CH₂) 5,47 (s, 2H, NH₂) 6,61 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 6,66 (s, 1H, ArH) 6,80 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,14 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,29-7,39 (m, 2H, ArH). EM (IE): 297.
- 20 <EJEMPLO 51> 7-etil-4b,9b-dihidroxi-1-nitro-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona
- Se añadieron trietilamina (0,09 g, 0,96 mmol) y éster metílico del ácido clorofórmico (0,09 g, 0,96 mmol) a una solución de 1-amino-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (0,10 g, 0,32 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) y se calentó durante 14 horas a reflujo. La capa orgánica se concentró y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título. 80 mg (58%). pf: 110-120 °C.
- 25 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,19 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,84-2,89 (m, 1H, CH) 3,71 (s, 3H, OCH₃) 3,76 (s, 3H, OCH₃) 5,67 (s, 2H, NH₂) 6,88-6,93 (m, 2H, ArH) 7,19 (d, J=8,4Hz, 1H, ArH) 7,25 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,56 (t, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,66 (d, J=8,4 Hz, 1H, ArH). EM (IE): 427.
- 30 <EJEMPLO 52> 7-etil-2,4b,9b-trihidroxi-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona
- Se añadió m-etilfenol (0,60 g, 4,97 mmol) a una solución de 2,2,5-trihidroxi-2H-indeno-1,3-diona (0,99 g, 4,97 mmol) en ácido acético (10 ml) y se calentó durante 10 horas a reflujo. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) para proporcionar el compuesto del título. 1,02 g (69%). pf: 208-213 °C.
- 35 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,17 (t, J=7,5Hz, 3H, CH₃) 2,57 (q, J=15,0Hz, 7,5Hz, 2H, CH₂) 6,64 (s, 3H, ArH) 6,79 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 6,97 (dd, J=8,5Hz, 1,9Hz 1H, ArH) 7,28 (s, 1H, ArH) 7,42 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,65 (d, J=8,5Hz, 1H, ArH). EM (IE): 298,29.
- 40 <EJEMPLO 53> Acetato de 4b-acetoxi-1-amino-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-9b-ilo
- Se añadió trietilamina (0,11 g, 1,16 mmol) a una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-1-nitro-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (0,20 g, 0,58 mmol) en cloroformo anhidro (10 ml) a temperatura ambiente. A esta mezcla de reacción, se añadió lentamente una dilución de cloruro de acetilo al 10% (1 ml) en cloroformo a 0 °C y se incubó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó en diclorometano y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título. 30 mg (12%). pf: 201-203 °C.
- 45 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,21 (dd, J=8,4Hz, 2,0Hz, 6H, CH₃) 2,16 (s, 6H, OAc) 2,85-2,90 (m, 1H, CH) 6,75 (s, 1H, ArH) 6,96 (d, J=7,9Hz, 1H, ArH) 7,49 (d, J=7,9Hz, 1H, ArH) 7,88-7,91 (m, 2H, ArH) 8,39 (dd, J=6,7Hz, 2,0Hz, 1H, ArH). EM (IE): 425.
- 50 <EJEMPLO 54> Acetato de 4b-acetoxi-7-isopropil-1-metanosulfonilamino-10-oxo-4b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-9b-ilo
- Se añadió trietilamina (0,05 g, 0,50 mmol) a una solución de acetato de 4b-acetoxi-1-amino-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-9b-ilo (0,10 g, 0,25 mmol) en cloroformo anhidro (10 ml) a temperatura ambiente. A esta solución, se añadió lentamente a 0 °C cloruro de metanosulfonilo (0,05 g, 0,50 mmol) a 0 °C y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó en diclorometano y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica se secó y se filtró, seguido de purificación a través de cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título. 10 mg (8%). pf: 96-100 °C.
- 60 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,19 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,07 (s, 3H, OAc) 2,20 (s, 3H, OAc) 2,83-2,88 (m, 1H, CH) 3,16 (s, 3H, CH₃) 6,83 (s, 1H, ArH) 7,14 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 7,59 (q, J=8,1Hz, 1H, ArH) 7,67 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,86 (t, J=7,5 Hz, 1H, ArH) 7,98 (d, J=8,1 Hz, 1H, ArH) 9,23 (s, 1H, NH). EM (IE): 473.
- 65 <EJEMPLO 55> 1-(4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-1-il)-3-isopropilurea

Se añadió gota a gota isopropilamina (0,012 ml) a una solución de 4b,9b-dihidroxi-1-isocianato-7-isopropil-4bHbenzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (40 mg, 0,11 mmol) en tetrahidrofurano anhidro. La mezcla de reacción se calentó durante 12 horas a reflujo, se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) para proporcionar el compuesto del título. 10 mg (21%). pf: 81-85 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 0,98 (t, J=7,4Hz, 6H, CH₃) 1,15-1,32 (m, 6H, CH₃) 2,81-2,85 (m, 1H, CH) 3,78 (s, 1H, OH) 4,14 (t, J=6,6Hz, 2H, NH, CH) 4,67 (s, 1H, OH) 6,72 (s, 1H, ArH) 6,86 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,42 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,53 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,71 (t, J=8,0Hz, 1H, ArH) 8,27 (d, J=8,3Hz, 1H, ArH) 9,36 (s, 1H, NH). EM (IE): 396.

<EJEMPLO 56> N-(9b-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-1-il)-acetamida

A una solución de N-(4b-cloro-9b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-1-il) acetamida (0,53 g, 1,4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se añadió amoníaco 2M (1,42 ml en alcohol isopropílico) a 5°C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de concentrar al vacío, la mezcla de reacción se diluyó en diclorometano y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) para proporcionar el compuesto del título. 40 mg (8%). pf: 152-156 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,17 (dd, J=1,8, 6,9Hz, 6H, CH₃) 2,23 (s, 3H, CH₃) 2,78-2,87 (m, 1H, CH) 6,70 (s, 1H, ArH) 6,84 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,34 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,63 (d, J=7,2Hz, 1H, ArH) 7,75 (t, J=8,1Hz, 1H, ArH) 8,54 (d, J=8,1 Hz, 1H, ArH) 9,99 (s, 1H, NH). EM (IE): 352.

<EJEMPLO 57> N,N'-(4b-Hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-1,9b-diil) diacetamida

Se disolvió N-(9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-1-il)-acetamida (400 mg, 0,11 mmol) en ácido acético anhidro (3 ml), se hizo reaccionar con ácido acético anhidro (0,01 g, 0,11 mmol) durante 2 horas a 80°C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) para proporcionar el compuesto del título. 12 mg (27%). pf: 189-191 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,16 (dd, J=2,1, 6,9Hz, 6H, CH₃) 2,03 (s, 3H, CH₃) 2,20 (s, 3H, CH₃) 2,77-2,86 (m, 1H, CH) 5,40 (s, 1H, OH) 6,52 (s, 1H, NH) 6,70 (s, 1H, ArH) 6,84 (dd, J=1,2, 8,1Hz, 1H, ArH) 7,29 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 7,57 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,72 (t, J=8,1Hz, 1H, ArH) 8,54 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 10,00 (s, 1H, NH). EM (IE): 394.

<EJEMPLO 58> N-(7-Amino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-hidroxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-acetamida

Agua (1,5 ml), hierro (0,71 g) y HCl conc. se añadieron (0,05 ml) en ese orden a una solución de 1-amino-4b,9bdihidroxi-7-isopropil-4-nitro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (0,70 g, 1,75 mmol) en etanol (15 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con metanol, se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:1) para proporcionar el compuesto del título. 0,33 g (51%). pf: 278-280 °C.

¹H-RMN (300MHz, acetona-d₆) δ 1,18 (dd, J=6,3Hz, 6H, CH₃) 2,17 (s, 3H, CH₃) 2,78-2,86 (m, 1H, CH) 6,38 (m, 2H, NH, ArH) 6,65 (s, 2H, ArH) 6,83 (d, J=8,1 Hz, 2H, ArH). EM (IE): 368.

<EJEMPLO 59> N-(2-Amino-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-1-il)-acetamida

Agua (0,3 ml), hierro (0,10 g) y HCl conc. (0,05 ml) fueron agregados en ese orden a una solución de N-(4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-2-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-1-il)-acetamida (0,10 g, 0,25 mmol) en etanol (3 ml) y se calentó durante 90 min a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con metanol, se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=2:1) para proporcionar el compuesto del título. 22 mg (24%). pf: 177-181 °C.

¹H-RMN (300MHz, acetona-d₆) δ 1,16 (d, J=3,0, 6,9Hz, 6H, CH₃) 2,30 (s, 3H, CH₃) 2,77-2,86 (m, 1H, CH) 5,93 (s, 2H, NH₂) 6,62 (s, 1H, ArH) 6,79 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 6,99 (s, 1H, ArH) 7,29-7,40 (m, 2H, ArH) 8,86 (s, 1H, NH).

<EJEMPLO 60> 1-Amino-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-2-nitro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona

Se disolvió N-(2,2-dihidroxi-7-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-acetamida (0,10 mg, 0,25 mmol) en HCl 6 M (1,4 ml) y metanol (1 ml) y se calentó durante 90 minutos a 90°C. Esta solución se añadió con carbonato de sodio y NaOH 2 N y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del título. 87 mg (97%). pf: 12-116 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,19 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,83-2,88 (m, 1H, CH) 4,60 (s, 1H, OH) 6,75 (s, 1H, ArH) 6,90 (d, J=6,9Hz, 1H, ArH) 7,19 (d, J=8,4Hz, 1H, ArH) 7,43 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 7,96 (s, 2H, NH₂) 8,56 (d, J=9,0Hz, 1H, ArH). EM (IE): 356.

<EJEMPLO 61> 1,4-diamino-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

Agua (1,5 ml), hierro (0,68 g) y HCl conc. se añadieron (0,05 ml) en ese orden a una solución de 1-amino-4b,9bdihidroxi-7-isopropil-4-nitro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (0,60 g, 1,68 mmol) en etanol (15 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con metanol, se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2) para proporcionar el compuesto del título. 0,22 g (36%). pf: 223-231 °C.

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,19 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,78-2,82 (m, 1H, CH) 6,56 (s, 1H, ArH) 6,77 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 6,99 (s, 2H, ArH) 7,43 (d, J=8,1 Hz, 1H, ArH). EM (IE): 326.

10 <EJEMPLO 62> 1,2-Diamino-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona

Agua (0,3 ml), hierro (0,08 g) y HCl conc. se añadieron (0,03 ml) en ese orden a una solución de 1-amino-4b,9bdihidroxi-7-isopropil-2-nitro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (75 mg, 0,21 mmol) en etanol (3 ml) y se calentó durante 90 minutos a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con etanol, se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:1) para proporcionar el compuesto del título. 12 mg (17%). pf: 163-166 °C.

¹H-RMN (300MHz, acetona-d₆) δ 1,03 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,61-2,70 (m, 1H, CH) 5,46 (s, 1H, ArH) 6,01 (s, 1H, ArH) 6,51-6,58 (m, 2H, ArH) 6,98 (d, J=9,0Hz, 1H, ArH). EM (IE): 326.

20 <EJEMPLO 63> Dimetilcarbamato de 2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo

Se añadieron cloruro de dimetil carbamoilo (0,72 g, 6,7 mmol) y trimetilamina (0,41 g, 4,0 mmol) a una solución de 4-dimetilaminopiridina (0,1 g) 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (1,00 g, 3,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) y se calentó durante 24 horas a reflujo. El producto de reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título. 0,19 g (15%). pf: 114-118 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) y 1,19 (d, J=6,8Hz, 6H, CH₃) 2,78-2,91 (m, 4H, CH, NCH₃) 3,06 (s, 3H, NCH₃) 5,57 (s, 1H, OH) 6,72 (s, 1H, ArH) 6,88 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,51 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 7,56-7,78 (m, 3H, ArH) 7,99 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH). EM (IE): 367.

30

<EJEMPLO 64> 4b,9b-dihidroxi-6,8-diisopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona

A una solución de ninhidrina (0,30 g, 1,68 mmol) en ácido acético (10 ml) se le añadió 2,4-diisopropilfenol (0,27 g, 1,51 mmol) que luego se calentó durante 12 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la recristalización en cloruro de metileno produjo el compuesto del título (0,40 g, 70%). pf: 205-206 °C,

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,14-1,24 (m, 12H), 2,81 (q, J=7,2Hz, 1H), 3,07 (q, J=7,2Hz, 1H), 3,65 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 7,00 (d, J=1,7Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,54 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,76-7,81 (m, 2H), 8,00 (d, J=7,6 Hz, 1H).

40 <EJEMPLO 65> 9b-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona

Se añadieron cloruro de oxalilo (0,69 ml, 8,15 mmol) y dos gotas de dimetilformamida a una solución de 4b,9bdihidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (2,00 g, 6,79 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La concentración en el vacío proporcionó 9b-cloro-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9bdihidro-5-oxa-indeno-[2,1-a]inden-10-ona (2,33 g, 109%). Se disolvió 9b-cloro-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno-[2,1-a]inden-10-ona (1,00 g, 3,18 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), se enfrió a 5°C y se mezcló con amoniaco 2,0 M en alcohol isopropílico (3,18 ml, 6,36 mmol) a temperatura ambiente durante 4 horas con agitación. Después de concentrar al vacío, la purificación mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) produjo el compuesto del título (0,75 g, 80%). pf: 151-152 °C,

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,16 (dd, J=1,9Hz, 7,0Hz, 6H), 2,81 (q, J=7,2Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,81 (d, J=7,8Hz, 1H), 7,33 (d, J=7,8Hz, 1H), 7,51 (t, J=8,3Hz, 1H), 7,73-7,80 (m, 2H), 8,01 (d, J=7,8Hz, 1H).

50

<EJEMPLO 66> N-(4b-Hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b, 10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-9b-il)-acetamida

Se añadió ácido acético anhidro (0,08 ml, 0,88 mmol) a una solución de 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9bdihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10. - Una (0,26 g, 0,88 mmol) en ácido acético (5 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. De concentrar al vacío y la recristalización en cloruro de metileno proporcionaron el compuesto del título (0,25 g, 84%). pf: 183-184 °C,

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,15 (d, J=3,0Hz, 3H), 1,17 (d, J=3,0Hz, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,81 (q, J=7,1Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 6,70 (d, J=1,1Hz, 1H), 6,81 (dd, J=1,4Hz, 7,9Hz, 1H), 7,25 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,54 (t, J=8,2Hz, 1H), 7,76-7,82 (m, 2H), 7,99 (d, J=7,7Hz, 1H).

60

<EJEMPLO 67> 9b-Hexilamino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona

En una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (1,00 g, 3,39 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se añadieron cloruro de oxalilo (0,35 ml, 4,08 mmol) y dos gotas de dimetilformamida, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La concentración al vacío proporcionó 9b-cloro-4b-

65

hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (1,33 g, 109%). Se disolvió 9b-cloro-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (1,00 g, 3,18 mmol) en tetrahydrofurano (10 ml), se enfrió a 5°C y se hizo reaccionar con hexilamina (0,84 ml, 6,36 mmol) a temperatura ambiente durante 3 horas mientras se agitaba. La concentración en vacío y la purificación mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) proporcionó el compuesto del título (0,58 g, 48%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 0,84 (t, J=7,8Hz, 3H), 1,15 (d, J=2,5Hz, 3H), 1,17 (d, J=2,7Hz, 3H), 1,20-1,33 (m, 6H), 1,42-1,52 (m, 2H), 2,45 (t, J=8,3Hz, 2H), 2,81 (q, J=7,7Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,81 (dd, J=1,0Hz, 7,9Hz, 1H), 7,30 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,49 (t, J=8,6Hz, 1H), 7,73-7,78 (m, 2H), 8,00 (d, J=7,6 Hz, 1H).

10 <EJEMPLO 68> 9b-Amino-4b-hidroxi-6,8-diisopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona

A una solución 4b,9b-dihidroxi-6,8-diisopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (0,30 g, 0,88 mmol) en metileno El cloruro (10 ml) fue cloruro de oxalilo (0,35 ml, 4,08 mmol) y dos gotas de dimetilformamida, seguido de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas mientras se agitaba. La concentración en vacío proporcionó 9b-cloro-4b-hidroxi-6,8-diisopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (0,35 g, 111%).

Se disolvió 9b-cloro-4b-hidroxi-6,8-diisopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (0,35 g, 0,98 mmol) en tetrahydrofurano (10 ml), se enfrió a 5 °C y se hizo reaccionar con amoniaco 2,0 M en alcohol isopropílico (0,98 ml, 1,96 mmol) a temperatura ambiente durante 4 horas. La concentración en vacío y la purificación mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2) proporcionaron el compuesto del título (0,10 g, 30%). pf: 199-200 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,15-1,23 (m, 12H), 2,80 (q, J=7,3Hz, 1H), 3,06 (q, J=7,3Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 7,00 (d, J=1,4Hz, 1H), 7,21 (d, J=1,6Hz, 1H), 7,51 (t, J=9,0Hz, 1H), 7,73-7,80 (m, 2H), 8,00 (d, J=6,8Hz, 1H).

25 <EJEMPLO 69> 4b-Hidroxi-9b-isocianato-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona

A una solución de 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (0,50 g, 1,69 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió trietilamina (0,26 ml, 1,86 mmol) y trifosgeno (0,55 g, 1,86 mmol), seguido de calentamiento durante 3 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, el concentrado se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,40 g, 73%). pf: 150-152 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,16 (d, J=3,1Hz, 3H), 1,18 (d, J=3,1Hz, 3H), 2,85 (q, J=7,4Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,90 (dd, J=1,0Hz, 7,9Hz, 1H), 7,51 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,65 (t, J=8,6Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,85-7,89 (m, 2H), 8,01 (d, J=8,0Hz, 1H).

35 <EJEMPLO 70> (9b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-il)-carbamato de metilo

[0114] A una solución de 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (0,30 g, 1,01 mmol) en Se añadieron tetrahydrofurano (10 ml) trietilamina (0,17 ml, 1,21 mmol) y cloroformiato de metilo (0,07 ml, 1,01 mmol), seguido de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas mientras se agitaba.

Después de concentrar al vacío, el concentrado se extrajo con agua y cloruro de metileno y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2) para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 8%). pf: 150-152 °C.

45 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,15 (d, J=3,0Hz, 3H), 1,17 (d, J=3,1Hz, 3H), 2,82 (q, J=7,8Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 5,54 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,83 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,28 (d, J=7,9Hz, 1H), 7,55 (t, J=8,7Hz, 1H), 7,78-7,84 (m, 2H), 8,01 (d, J=7,9Hz, 1H).

50 <EJEMPLO 71> (9b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-il)-amida de ácido pentanoico

A una solución de 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (0,30 g, 1,01 mmol) se le añadió tetrahydrofurano (10 ml) trietilamina (0,17 ml, 1,21 mmol) y cloruro de valeroilo (0,12 ml, 1,01 mmol), seguido de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora mientras se agitaba.

Después de concentrar al vacío, el concentrado se extrajo con agua y cloruro de metileno y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) para proporcionar el compuesto del título (0,21 g, 55%). pf: 110-112 °C.

60 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 0,89 (t, J=8,0Hz, 3H), 1,15 (d, J=3,3Hz, 3H), 1,17 (d, J=3,1Hz, 3H), 1,28-1,38 (m, 2H), 1,54-1,64 (m, 2H), 2,30 (t, J=9,1Hz, 2H), 2,82 (q, J=7,8Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,71 (d, J=1,3Hz, 1H), 6,81 (dd, J=1,1Hz, 7,9Hz, 1H), 7,24 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,55 (t, J=8,0Hz, 1H), 7,77-7,84 (m, 2H), 8,01 (d, J=7,7Hz, 1H).

<EJEMPLO 72> N-(9b-Hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-il)-isobutilamida

65 A una solución de 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (0,30 g, 1,01 mmol) se le añadió tetrahydrofurano (10 ml) trietilamina (0,17 ml, 1,21 mmol) y cloruro de isobutililo (0,10 ml, 1,01

mmol), seguido de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora mientras se agitaba.

Después de concentrar al vacío, el concentrado se extrajo con agua y cloruro de metileno y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,21 g, 54%). pf: 109-111 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,17 (d, J=6,7Hz, 12H), 2,51 (q, J=7,2Hz, 1H), 2,82 (q, J=7,7Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,81 (d, J=7,7Hz, 1H), 7,24 (d, J=8,3Hz, 1H), 7,55 (t, J=8,1Hz, 1H), 7,76-7,86 (m, 2H), 8,00 (d, J=7,6Hz, 1H).

10 <EJEMPLO 73> N-(1-Amino-9b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-il)-acetamida

A una solución de N-(9b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4bil)-acetamida (0,30 g, 0,78 mmol) en etanol/agua (9 ml/0,9 ml) se le añadió hierro (0,30 g, 5,46 mmol) y una gota de HCl conc. seguido de calentamiento durante 1 h a reflujo. Después de la neutralización con bicarbonato de sodio, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,20 g, 72%). pf: 278-280 °C.

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,15 (d, J=7,0Hz, 6H), 2,00 (s, 3H), 2,80 (q, J=7,0Hz, 1H), 6,61-6,68 (m, 2H), 6,83 (d, J=7,5Hz, 1H), 6,97 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,35 (d, J=7,8Hz, 1H), 7,41 (t, J=9,6Hz, 1H).

20 <EJEMPLO 74> N-(9b-Hidroxi-6,8-diisopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-il)-acetamida

Se añadió ácido acético anhidro (0,02 ml, 0,20 mmol) a una solución de 9b-amino-4b-hidroxi-6,8-diisopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (70 mg, 0,20 mmol) en ácido acético (5 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. Después de la neutralización con bicarbonato de sodio, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:1) para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 66%). pf: 217-219 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,15 (d, J=7,0Hz, 3H), 1,19 (d, J=3,6Hz, 3H), 1,21 (d, J=2,4Hz, 3H), 1,23 (d, J=5,7Hz, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,85 (q, J=6,7Hz, 1H), 3,06 (q, J=7,6Hz, 1H), 7,05 (d, J=1,7Hz, 1H), 7,25 (d, J=1,7Hz, 1H), 7,56 (t, J=8,3Hz, 1H), 7,74-7,82 (m, 2H), 7,96 (d, J=7,6Hz, 1H).

30 <EJEMPLO 75> N-(9b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-il)-N-metil-acetamida

Se añadió ácido acético anhidro (0,03 ml, 0,32 mmol) a una solución de 4b-hidroxi-7-isopropil-9b-metilamino-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (0,10 g, 0,32 mmol) en ácido acético (5 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. Después de la neutralización con bicarbonato de sodio, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:1) para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 62%). pf: 216-217 °C.

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,17 (d, J=6,7Hz, 6H), 2,13 (s, 3H), 2,75-2,90 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 6,84 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,34 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,44 (t, J=8,4Hz, 1H), 7,64 (t, J=8,3Hz, 1H), 7,71 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,80 (d, J=7,6 Hz, 1H).

40 <EJEMPLO 76> 1-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-9b-il)-3-isopropilurea

45 Se añadió trifosgeno (0,28 g, 0,97 mmol) a una solución de 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-4b,9bdihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (0,30 g, 0,88 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. De concentrar al vacío y la purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2) proporcionó 4b-hidroxi-9b-isocianato-7-isopropil-1-nitro-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (0,20 g, 62%).

50 4b-hidroxi-9b-isocianato-7-isopropil-1-nitro-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (0,20 g, 0,54 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), se añadió trietilamina (0,18 ml, 1,30 mmol) e isopropilamina (0,05 ml, 0,65 mmol) y se calentó durante 48 horas a reflujo.

55 Después de concentrar al vacío, el concentrado se extrajo con agua y cloruro de metileno y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:1) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 17%). pf: 228-229 °C.

¹H-RMN (300MHz, (CD₃)₂CO-d₆) δ 1,00 (d, J=6,8Hz, 3H) 1,14 (d, J=4,5Hz, 3H), 1,17 (d, J=4,5Hz, 3H), 1,50 (d, J=6,6Hz, 3H), 2,78-2,88 (m, 1H), 3,87 (q, J=7,2Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,84 (d, J=7,9Hz, 1H), 7,46 (d, J=7,9Hz, 1H), 7,77 (t, J=8,5Hz, 1H), 8,08 (d, J=7,2Hz, 1H), 8,19 (d, J=7,9Hz, 1H).

60 <EJEMPLO 77> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-9b-il)-isobutilamida

65 Hierro (0,09 g, 1,70 mmol) y una gota de HCl conc. se agregó a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-9b-il)-isobutilamida (100 mg, 0,24 mmol) en etanol/agua (3 ml/0,3 ml) y

se calentó durante 1 hora a reflujo. Después de la neutralización con bicarbonato de sodio, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:1) para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 66%). pf: 141-143 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,17 (d, J=6,7Hz, 12H), 2,51 (q, J=7,2Hz, 1H), 2,83 (q, J=7,7Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 6,67-6,72 (m, 1H), 6,78-6,82 (m, 1H), 6,86-6,91 (m, 1H), 7,16 (t, J=7,7Hz, 1H), 7,22 (d, J=6,7Hz, 1H), 7,46 (t, J=8,8Hz, 1H).

<EJEMPLO 78> (1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-9bil)-amida del ácido pentanoico

A una solución de ácido pentanoico (4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-4b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-9bil)-amida (100 mg, 0,23 mmol) en etanol/agua (3 ml: 0,3 ml) se añadió hierro (0,09 g, 1,64 mmol). Después de la adición de una gota de HCl conc., la solución se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de la neutralización con bicarbonato de sodio, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:1) para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 77%). pf: 165-168 °C.

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 0,93 (t, J=8,1Hz, 3H), 1,17 (d, J=100Hz, 3H), 1,20 (d, J=100Hz, 3H), 1,35-1,44 (m, 2H), 1,52-1,63 (m, 2H), 2,28 (t, J=8,6Hz, 2H), 2,84 (q, J=7,1Hz, 1H), 6,65-6,72 (m, 2H), 6,86 (dd, J=1,1 Hz, 7,9 Hz, 1H), 6,99 (d, J=7,4Hz, 1H), 7,37 (d, J=7,7Hz, 1H), 7,43 (t, J=8,6Hz, 1H).

<EJEMPLO 79> 9b-Hidroxi-4b-(2-hidroxietoxi)-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

Se añadió yodo (1,71 g, 6,74 mmol) a una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (1 g, 3,37 mmol) en etilenglicol (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de verter agua (100 ml), la solución se extrajo con acetato de etilo y la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 40% en hexano) para proporcionar el compuesto del título. 0,40 g (39%). pf: 100-105 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,12-1,25 (m, 6H, CH₃) 2,51 (s, 1H, OH, intercambiador D₂O) 2,82-2,86 (septeto, 1H, CH), 3,83 (t, 2H, CH₂) 4,04-4,15 (m, 3H, CH₂ y OH, intercambiador D₂O) 6,72 (s, 1H, ArH) 6,87 (d, J=7,8 Hz, 1H, ArH) 7,42 (d, J=7,8 Hz, 1H, ArH) 7,57 (t, J=7,5 Hz, 1H, ArH) 7,92 (t, J=7,5 Hz, 2H, ArH) 7,94 (d, J=7,8 Hz, 2H, ArH). EM (IE): 340.

<EJEMPLO 80> 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-1-nitro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

Se añadió una solución de 4-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (1,50 g, 8,4 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y ácido acético glacial (3,5 ml). con dióxido de cesio (1,87 g, 16,9 mmol) y sometido a reflujo a 110 °C durante 2 horas. Después de la filtración, el filtrado se concentró, se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar 2,2-dihidroxi-4-nitro-2H-indeno-1,3-diona (600 mg).

En ácido acético glacial (5 ml), 2,2-dihidroxi-4-nitro-2H-indeno-1,3-diona (0,50 g, 2,24 mmol) y 3-isopropilfenol (0,37 ml, 2,7 mmol). Se sometieron a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 20% en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 0,30 g (39%). pf: 186-188 °C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,15-1,18 (m, 6H, CH₃) 2,81-2,86 (septeto, 1H, CH) 3,53 (s, 1H, OH) 6,24 (s, 1H, OH) 6,71 (s, 1H, ArH) 6,92 (d, J=7,9Hz, 1H, ArH) 7,48 (d, J=7,9Hz, 1H, ArH) 7,79 (t, J=8,6Hz, 1H, ArH) 8,19 (d, J=7,7 Hz, 1H, ArH) 8,50 (d, J=7,1 Hz, 1H, ArH). EM (IE): 341.

<EJEMPLO 81> 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-2,3-dimetoxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

A una solución de 5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (1,00 g, 5,2 mmol) en 1,4 dioxano (20 ml) y ácido acético glacial (2 ml) se añadió dióxido de cesio (1,16 g, 10,4 mmol), seguido de reacción a 110 °C durante 2 horas mientras se agitaba. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó en agua y se extrajo con acetato de etilo para proporcionar 0,80 g de 2,2-dihidroxi-5,6-dimetoxi-2H-indeno-1,3-diona.

En ácido acético glacial (6 ml), 2,2-dihidroxi-5,6-dimetoxi-2H-indeno-1,3-diona (0,55 g, 2,30 mmol) y 3-isopropilfenol (1,10 ml, 2,76 mmol) se sometieron a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción concentrada se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30% en hexano) para proporcionar el compuesto del título. Blanco 0,22 g (57%). pf: 127-129 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,18 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,81-2,86 (septeto, 1H, CH) 3,71 (s, 1H, OH) 3,9 (s, 3H, CH₃) 4,1 (s, 3H, CH₃) 4,6 (s, 1H, OH) 6,72 (s, 1H, ArH) 6,86 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,14 (s, 1H, ArH) 7,37-7,43 (m, 2H, ArH). EM (IE): 356.

<EJEMPLO 82> 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-2,3-dimetil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

A una solución de 5,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (0,50 g, 3,12 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y ácido acético glacial (1 ml) se le añadió dióxido de cesio (0,69 g, 6,24 mmol), seguido de reacción a 110°C durante 2 horas mientras se agitaba. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite, y la solución orgánica resultante

se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 40% en hexano) para dar 2,2-dihidroxi-5,6-dimetil-2H-indeno-1,3-diona. 0,40 g (63%).

Se disolvieron 2,2-dihidroxi-5,6-dimetil-2H-indeno-1,3-diona (0,35 g, 1,7 mmol) y 3-isopropilfenol (0,28 ml, 2,03 mmol) en ácido acético glacial (4 ml) y se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción concentrada se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30% en hexano) para proporcionar el compuesto del título. Blanco 0,39 g (71%). pf: 138-140 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,16 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,30 (s, 3H, CH₃) 2,77-2,86 (septeto, 1H, CH) 3,99 (s, 1H, OH) 4,73 (s, 1H, OH) 6,70 (s, 1H, ArH) 6,81 (d, J=7,9Hz, 1H, ArH) 7,39 (d, J=7,9Hz, 1H, ArH) 7,53 (s, 1H, ArH) 7,8 (s, 1H, ArH). EM (IE): 324.

<EJEMPLO 83*> Mezcla de 6:4 (4bS, 9bS)-2-bromo-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona y (4bS, 9bS)-3-bromo-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

A una solución de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (0,81 g, 3,83 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y ácido acético glacial (1,5 ml) se añadió dióxido de cesio (0,94 g, 8,44 mmol), seguido de reacción a 110 °C durante 2,5 horas mientras se agitaba. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, y el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:1) para proporcionar 5-bromo-2,2-dihidroxi-2H-indeno-1,3-diona 0,80 g.

Se disolvieron 5-bromo-2,2-dihidroxi-2H-indeno-1,3-diona (0,70 g, 2,7 mmol) y 3-isopropilfenol (0,45 ml, 3,3 mmol) en ácido acético glacial (8 ml) y se sometieron a reflujo durante 4 hrs. La mezcla de reacción concentrada se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:2) para proporcionar los compuestos del título en forma de una mezcla 6: 4. Blanco 760 mg (75%). pf: 160-162 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,12 (m, 6H, CH₃) 2,72-2,81 (septeto, 1H, CH) 5,12 (s, 1H, OH) 5,60 (s, 1H, OH) 6,63 (d, J=5,7 Hz, 1H, ArH) 6,75 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,32 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,49-7,59 (m, 1,3H, ArH) 7,76-7,81 (m, 1H, ArH) 8,11 (s, 0,6H, ArH). EM (IE): 341.

<EJEMPLO 84*> (4bS,9bS)-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-ilcarbarnato de metilo

Una solución de 2,3-dihidro-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-1H-inden-2-ilcarbarnato (120 mg, 0,32 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió a -78 °C durante 5 min a una solución de tribromuro de boro (1,0 M, 0,71 ml, 0,71 mmol) en diclorometano (3 ml) y se agitó a -10 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió con agua, se extrajo con diclorometano y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30% en hexano) para proporcionar el compuesto del título. 90 mg (78%). pf: 161-163 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,15-1,18 (m, 6H, CH₃) 2,82 (septeto, J=6,9Hz, 1H, CH) 3,64 (s, 3H, OCH₃) 5,49 (s, 1H, OH) 5,93 (s, 1H, NH) 6,70 (s, 1H, ArH) 6,82-6,85 (m, 1H, ArH) 7,25-7,29 (m, 1H, ArH) 7,53-7,59 (m, 1H, ArH) 7,79-7,84 (m, 2H, ArH) 8,00-8,03 (m, 1H, ArH). EM (IE): 353.

<EJEMPLO 85*> (4bS,9bS)-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-ilcarbarnato de isopropilo

Se disolvió tribromuro de boro (1,0 M en diclorometano, 0,55 ml, 0,55 mmol) en diclorometano (3 ml) y se enfrió a -78 °C. Para esta solución, el 2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbarnato de isopropilo (100 mg, 0,25 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió gota a gota durante 5 min, y se agitó a 0 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió con agua, se extrajo con diclorometano y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30% en hexano) para proporcionar el compuesto del título. 45 mg (47%). pf: 114-116 °C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,15-1,18 (m, 12H, CH₃) 2,82 (septeto, J=6,9Hz, 1H, CH) 4,83 (septeto, J=6,3Hz, 1H, CH) 5,83 (s, 1H, NH) 6,69 (d, J=1,5Hz, 1H, ArH) 6,83 (dd, J=1,5Hz, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,29 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,52-7,58 (m, 1H, ArH) 7,78-7,84 (m, 2H, ArH) 8,01 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH). EM (IE): 395.

<EJEMPLO 86> (4bS,9bS)-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-ilcarbarnato de etilo

Se disolvió tribromuro de boro (1,0 M en diclorometano, 4,3 ml, 4,3 mmol) en diclorometano (15 ml) y se enfrió a -78 °C. Para esta solución, el 2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbarnato de etilo (750 mg, 1,96 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió gota a gota durante 10 min, y se agitó a 0 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió con agua, se extrajo con diclorometano y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30% en hexano) para proporcionar el compuesto del título. 500 mg (70%). pf: 115-118 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,14-1,17 (m, 9H, CH₃) 2,81 (septeto, J=6,9Hz, 1H, CH) 4,03-4,09 (m, 2H, OCH₂) 5,67 (br, 1H, OH) 5,92 (br, 1H, NH) 6,68 (s, 1H, ArH) 6,83 (dd, J=1,5Hz, J=8,1Hz, 1H, ArH) 7,29 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 7,51-7,56 (m, 1H, ArH) 7,76-7,81 (m, 2H, ArH) 8,00 (d, J=7,5 Hz, 1H, ArH). EM (IE): 367.

<EJEMPLO 87> N,N'-((4bS, 9bS)-4b-Hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furano-1,9b-diil) diacetamida

Se disolvió tribromuro de boro (1,0 M en diclorometano, 1,32 ml, 1,32 mmol) en diclorometano (5 ml) y se enfrió a -78 °C. A esta solución, N,N'-(2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2,4-diil)diacetamida (200 mg, 0,49 mmol) se añadió gota a gota en diclorometano (10 ml) durante 10 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió con agua, se extrajo con diclorometano y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano=2:1) para proporcionar el compuesto del título. 130 mg (67%). pf: 205-207 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,15 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 1,98 (s, 3H, NAc) 2,19 (s, 3H, NAc) 2,8 (septeto), J=6,9Hz, 1H, CH) 5,61 (s, 1H, OH) 6,61 (s, 1H, NH) 6,68 (d, J=1,2Hz, 1H, ArH) 6,82 (dd, J=1,2Hz, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,28 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,55 (dd, J=0,6Hz, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,66-7,72 (m, 1H, ArH) 8,50 (d, J=8,4Hz, 1H, ArH) 10,03 (s, 1H, NH). EM (IE): 394.

Paso 2: 4b, 5,9b,10-tetrahidroindeno[2,1-a]inden-4b-ol

Se disolvieron cloruro de cromo (2,50 g, 16,00 mmol) y cloruro de níquel (130 mg, 1 mmol) en dimetilformamida (25 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La solución resultante se hizo reaccionar con una solución de 1-(2-bromobencil)-1H-inden-2 (3H)-ona (2,50 g, 0,83 mmol) en dimetilformamida (25 ml) a 120-125 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió con agua, se extrajo con éter dietílico y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:10) para proporcionar el compuesto del título. 0,30 g (16%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 2,05 (s, 1H, OH) 3,05 (dd, J=1,5Hz, J=16,2Hz, 1H) 3,56 (d, J=2,4Hz, 2H) 3,59-3,67 (m, 1H, CH) 3,87 (d, J=7,8Hz, 1H) 7,11-7,26 (m, 7H, ArH) 7,51-7,53 (m, 1H, ArH)

Paso 3: 5,10-dihidroindeno[2,1-a]indeno

Se disolvió 4b,5,9b,10-tetrahidroindeno[2,1-a]inden-4b-ol (0,10 g, 0,82 mmol) en benceno (5 ml) y se añadió una pequeña cantidad de ácido sulfónico de paratolueno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 85 °C durante 12 horas para evaporar completamente el benceno, y el residuo se separó usando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 2% en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. 45 mg (50%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3,63 (s, 4H, CH₂) 7,16-7,34 (m, 4H, ArH) 7,42-7,53 (m, 4H, ArH).

Paso 4: (4b,9b)-4b, 5,9b,10-tetrahidroindeno[2,1-a]indeno-4b,9b-diol

Tetróxido de osmio (0,02 ml, 0,002 mmol, 2,5% en t-butanol), ferricianuro de potasio (193 mg, 0,6 mmol), carbonato de potasio (81 mg, 0,6 mmol) y quinolidina (2,2 mg, 0,02 mmol) se mezclaron en una mezcla de t-butanol y agua (1:1,3 ml) a la que se agrega una solución de metanosulfonamida (19 mg, 0,2 mmol) y 5,10-dihidroindeno[2,1-a]indeno (40 mg, 0,2 mmol) en 1 ml de una mezcla de t-butanol y agua (1:1).

La mezcla resultante se agitó durante 4,5 horas a temperatura ambiente y luego se añadió con sulfito de sodio (0,2 g) y se agitó durante 15 minutos adicionales. La mezcla de reacción se vertió con agua, se extrajo con éter dietílico, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:2) para proporcionar el compuesto del título. Blanco 25 mg (54%). pf: 157-159 °C.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 2,89 (s, 2H, OH) 3,40 (q, J=16,8Hz, J=8,4Hz, 4H, CH₂) 7,13-7,28 (m, 6H, ArH) 7,50-7,53 (m, 2H, ArH). EM (IE): 238.

<EJEMPLO 88> 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona O-metil oxima

Para una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona (1,00 g, 3,37 mmoles) en piridina anhidra (1 ml) se añadió clorhidrato de O-metil hidroxilamina (564 mg, 6,75 mmoles), seguido de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas mientras se agitaba. Después de la eliminación del disolvente piridina, se realizó la extracción con DCM y agua, y la capa orgánica concentrada se separó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30% de acetato de etilo mezclado con 30% de hexano) para proporcionar el compuesto del título. 70 mg (30%).

¹H-RMN (300MHz, DMSO) δ 1,17 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,79 (septeto, J=6,9Hz, 1H, CH) 3,9 (s, 3H, N-OCH₃), 6,44 (s, 1H, ArH/OH), 6,64 (s, 1H, ArH) 6,75 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,54 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,71-7,76 (m, 1H, ArH) 7,84-7,88 (m, 2H, ArH) 8,40 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 9,25 (s, 1H, OH/NH).

<EJEMPLO 89> butirato de 9b-butirilamino-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-ilo

A una solución de 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (0,20 g, 0,67 mmol) en cloruro de metileno anhidro (10 ml) se añadió trietilamina (0,20 g, 2,01 mmol) y cloruro de butirilo (0,18 g, 1,69 mmol) a temperatura ambiente, seguido de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente mientras se agitaba. El producto de reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo, después de lo cual la capa orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4 a 1:2) para proporcionar el

compuesto del título. 50 mg (17%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 0,90-1,00 (m, 6H, CH₃) 1,18 (dd, J=2,7, 6,9Hz, 6H, CH₃) 1,50-1,72 (m, 4H, CH₂) 2,02-2,30 (m, 2H, CH₂) 2,33-2,54 (m, 2H, CH₂) 2,79-2,88 (m, 1H, CH) 6,00 (s, 1H, NH) 6,67 (s, 1H, ArH) 6,90 (d, J=8,1 Hz, 1H, ArH) 7,44 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,56 (t, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,76 (t, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,85 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,93 (d, J=7,8 Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 90> [2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-1,3-dioxo-indan-2-il] -amida del ácido octanoico

A una solución de 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (0,20 g, 0,67 mmol) en cloruro de metileno anhidro (10 ml) se añadió trietilamina (0,20 g, 2,01 mmol) y cloruro de octanoilo (0,27 g, 1,67 mmol), seguido de reacción a temperatura ambiente durante 28 horas mientras se agitaba. El producto de reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo, después de lo cual la capa orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1: 6 → 1:4) para proporcionar el compuesto del título como un jarabe. 0,13 g (45%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 0,84-0,88 (m, 3H, CH₃) 1,17 (dd, J=3,0, 6,9Hz, 6H, CH₃) 1,26-1,29 (m, 12H, CH₂) 1,58-1,65 (m, 4H, CH₂) 2,31 (t, J=7,2 Hz, 2H, CH₂) 2,77-2,86 (m, 1H, CH) 5,71 (s, 1H, OH) 6,62 (s, 1H, NH) 6,71 (s, 1H, ArH) 6,81 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,24 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,55 (t, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,78-7,84 (m, 2H, ArH) 8,00 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 91> Hexanoato de 9b-hexanoilamino-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-ilo

A una solución de 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (0,20 g, 0,67 mmol) en cloruro de metileno anhidro (10 ml) se añadió trietilamina (0,20 g, 2,01 mmol) y cloruro de hexanoilo (0,22 g, 1,69 mmol), seguido de reacción durante 5 horas a temperatura ambiente mientras se agitaba. El producto de reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo, después de lo cual la capa orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1: 6 a 1:4) para proporcionar el compuesto del título. 15 mg (4%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 0,79-0,89 (m, 6H, CH₃) 1,17 (dd, J=2,7, 6,9Hz, 6H, CH₃) 1,22-1,33 (m, 8H, CH₂) 1,40-1,65 (m, 4H, CH₂) 2,04-2,55 (m, 4H, CH₂) 2,82-2,91 (m, 1H, CH) 6,00 (s, 1H, NH) 6,67 (s, 1H, ArH) 6,91 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 7,44 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 7,56 (t, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,74-7,89 (m, 2H, ArH) 7,93 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 92> Heptanoato de 9b-heptanoilamino-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-ilo

Se añadieron trietilamina (0,20 g, 2,01 mmol) y cloruro de heptanoilo (0,25 g, 1,69 mmol) a temperatura ambiente a una solución de 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (0,20 g, 0,67 mmol) en cloruro de metileno anhidro (10 ml) y se agitó durante 3 horas. El producto de reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo, después de lo cual, la capa orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1: 6 a 1:4) para proporcionar el compuesto del título. 0,14 g (40%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 0,84-0,88 (m, 6H, CH₃) 1,17 (dd, J=2,4, 6,9Hz, 6H, CH₃) 1,25-1,44 (m, 14H, CH₂) 1,59-1,64 (m, 2H, CH₂) 2,06-2,52 (m, 4H, CH₂) 2,79-2,86 (m, 1H, CH) 5,98 (s, 1H, NH) 6,74 (s, 1H, ArH) 6,91 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,44 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 7,56 (t, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,76 (t, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,85 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,92 (d, J=7,5 Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 93> N-((4bS,9bS)-1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)octanamida

N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-octanamida (130 mg, 0,28 mmoles) se disolvió en etanol:agua (9:1, 13 ml), se añadió con polvo de hierro (118 mg, 2,12 mmoles) y HCl conc. (3 gotas), y se calentó durante 3 horas a reflujo. Después de filtrar la mezcla de reacción, el filtrado se concentró al vacío y se aisló y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30%, trietilamina al 1% en hexano) para proporcionar el compuesto del título. 115 mg (96%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 0,86 (t, J=6,6Hz, 3H, CH₃) 1,17 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 1,25 (m, 8H, CH₂) 1,59 (t, J=6,9 Hz, 2H, CH₂) 2,51 (t, J=6,9Hz, 2H, CH₂) 2,81 (septeto, J=6,9Hz, 1H, CH) 5,66 (br, 2H, NH₂) 6,62 (m, 2H, ArH) 6,73-6,79 (m, 2H, ArH) 7,13-7,16 (m, 1H, ArH) 7,39-7,45 (t, J=7,8Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 94> Propionato de (4bR,9bS)-1-amino-7-isopropil-10-oxo-9b-propionamido-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-4b-ilo

Propionato de (4bR,9bS)-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b-propionamido-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo (130 mg, 0,29 mmoles) se disolvió en etanol:agua (9: 1, 10 ml), se añadió con polvo de hierro (122 mg, 2,18 mmoles) y HCl conc. (3 gotas) y se calentó durante 1 hora a reflujo. Después de filtrar la mezcla de reacción, el filtrado se concentró al vacío y se aisló y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30%, trietilamina al 1% en hexano) para proporcionar el compuesto del título. 60 mg (50%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,05-1,20 (m, 12H, CH₃) 2,10-2,51 (m, 4H, CH₂) 2,85 (septeto, J=6,9Hz, 1H, CH) 4,41 (br, 2H, NH₂) 5,99 (br, 1H, NH) 6,73 (s, 1H, ArH) 6,89-6,96 (m, 2H, ArH) 7,22-7,34 (m, 2H, ArH) 7,43 (d, J=7,8 Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 95> Butirato de (4bR,9bS)-1-amino-9b-butiramido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-4b-ilo

- 5 Butirato de (4bR,9bS)-9b-butiramido-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo se disolvió (220 mg, 0,46 mmoles) en etanol:agua (9: 1, 10 ml), se añadió polvo de hierro (195 mg, 3,48 mmoles) y HCl con. (5 gotas) y se calentó durante 1 hora a reflujo. Después de filtrar la mezcla de reacción, el filtrado se concentró al vacío y se aisló y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30%, trietilamina al 1% en hexano) para proporcionar el compuesto del título. 100 mg (49%).
- 10 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 0,90-0,99 (m, 6H, CH₃) 1,16-1,19 (m, 6H, CH₃) 1,50-1,77 (m, 4H, CH₂) 2,04-2,50 (m, 4H, CH₂) 2,85 (septeto, J=6,9Hz, 1H, CH) 4,40 (br, 2H, NH₂) 5,97 (br, 1H, NH) 6,71 (s, 1H, ArH) 6,71-6,97 (m, 2H, ArH) 7,22-7,35 (m, 2H, ArH) 7,41 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH).

15 <EJEMPLO 96> Pentanoato de 1-amino-7-isopropil-10-oxo-9b-pentanamido-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo

- Para una solución de 7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b-pentanamido-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo pentanoato (0,287 g, 0,55 mmol) en etanol (10 ml) se añadieron 1 ml de agua, polvo de hierro (0,22 g, 4,01 mmol), y HCl conc. (0,05 ml), seguido de calentamiento durante 1,5 horas a reflujo. Después de filtrar la mezcla de reacción, el filtrado se concentró al vacío y se aisló y purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título. 0,12 g (46%).
- 20 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 0,89 (m, 6H, CH₃) 1,17 (dd, J=2,4, 6,9Hz, 6H, CH₃) 1,23-1,48 (m, 4H, CH₂) 1,50-1,65 (m, 4H, CH₃) CH₂) 2,04-2,37 (m, 2H, CH₂) 2,40-2,54 (m, 2H, CH₂) 2,80-2,89 (m, 1H, CH) 4,39 (s, 2H, NH₂) 5,91 (s, 1H, NH) 6,71 (s, 1H, ArH) 6,88-6,96 (m, 2H, ArH) 7,22-7,34 (m, 2H, ArH) 7,46 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH).

25 <EJEMPLO 97> Hexanoato de 1-amino-9b-hexanamido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo

- Hexanoato de 9b-hexanamido-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo (0,17 g, 0,32 mmol) se disolvió en etanol (15 ml), se añadieron 1,5 ml de agua, polvo de hierro (0,13 g, 2,3 mmol) y HCl conc. (0,05 ml) y se calentó durante 1 hora a reflujo. Después de filtrar la mezcla de reacción, el filtrado se concentró al vacío y se aisló y purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:6 a 1:4) para proporcionar el compuesto del título. 0,15 g (90%).
- 30 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 0,77-0,93 (m, 6H, CH₃) 1,20 (dd, J=3,6, 6,9Hz, 6H, CH₃) 1,23-1,39 (m, 8H, CH₂) 1,50-1,62 (m, 4H, CH₂) 2,04-2,51 (m, 4H, CH₂) 2,80-2,86 (m, 1H, CH) 4,40 (s, 2H, NH₂) 5,97 (s, 1H, NH) 6,72 (s, 1H, ArH) 6,88-7,06 (m, 2H, ArH) 7,22-7,34 (m, 2H, ArH) 7,43 (d, J=7,6Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 98> (4bS, 9bS)-4b-Hidroxi-7-isopropil-9b-metoxi-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona

- 40 Se añadió lentamente metanol anhidro (0,1 ml) a 0 °C durante 5 min a una solución de (4bS, 9bS)-9b-cloro-4bhidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (0,30 g, 0,95 mmoles) en THF anhidro (10 ml). Después de la reacción durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró y se aisló y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30% en hexano al 20%) para proporcionar el compuesto del título. 50 mg (17%).
- 45 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,18 (dd, J=2,4Hz, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,84 (septeto, J=6,9Hz, 1H, CH) 3,70 (s, 3H, OCH₃) 4,51 (s, 1H, OH) 6,72 (s, 1H, ArH) 6,85 (dd, J=1,2Hz, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,49 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,52-7,58 (m, 1H, ArH) 7,77-7,82 (m, 2H, ArH) 7,98 (d, J=7,8 Hz, 1H, ArH).

50 <EJEMPLO 99> Heptanoato de 1-amino-9b-heptanamido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo

- Heptanoato de 9b-heptanamido-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo (0,28 g, 0,50 mmol) se disolvió en etanol (10 ml), se añadió con 1 ml de agua, polvo de hierro (0,20 g, 3,7 mmol) y se HCl con. (0,05 ml) y se calentó durante 1 hora a reflujo. Después de filtrar la mezcla de reacción, el filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:6 a 1:4) para proporcionar el compuesto del título. 0,15 g (90%).
- 55 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 0,79-0,97 (m, 6H, CH₃) 1,19 (dd, J=3,7, 6,9Hz, 6H, CH₃) 1,25-1,39 (m, 12H, CH₂) 1,59-1,68 (m, 2H, CH₂) 2,08-2,30 (m, 4H, CH₂) 2,36-2,54 (m, 2H, CH₂) 2,84-2,89 (m, 1H, CH) 4,42 (s, 2H, NH₂) 5,98 (s, 1H, NH) 6,74 (s, 1H, ArH) 6,91-6,98 (m, 2H, ArH) 7,24-7,37 (m, 2H, ArH) 7,43 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH).

60 <EJEMPLO 100> 1-((4bS, 9bS)-7-Isopropil-4b-metoxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il) urea

- Se añadió HCl Conc. (1 ml) a una solución de (4bS, 9bR)-7-isopropil-10H-4b,9b-(epiminometanoimino)indeno[1,2-b]benzofurano-10, 12-diona (0,20 g, 0,625 mmoles) en metanol (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de la reacción durante 2,5 horas, la mezcla de reacción se concentró, se extrajo con acetato de etilo y agua, y luego se concentró al vacío hasta sequedad. La purificación a través de cromatografía en columna de gel de sílice (5% de

MeOH en DCM, 1% de TEA) proporcionó el compuesto del título. (80 mg, 38%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,17 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,75 (sept, J=6,9Hz, 1H, CH) 3,68 (s, 3H, CH₃) 6,50 (dd, J=1,2 Hz, J=7,8Hz, 1H, ArH) 6,68 (s, 1H, ArH) 6,76 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,35-7,53 (m, 3H, ArH) 7,83 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH).

5 <EJEMPLO 101> 1-((4bS,9bS)-4b-Hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-metilurea

10 A una solución de (4bS, 9bS)-9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (0,10 g, 0,34 mmoles) en THF anhidro (2 ml) se añadió isocianato de metilo (32 µl, 0,51 mmoles). Después de la reacción durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% de MeOH en DCM, 1% de TEA) para proporcionar el compuesto del título. 50 mg (42%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,20 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,78-2,89 (m, 4H, NMe, CH) 6,63 (s, 1H, ArH) 6,86 (dd, J=1,2Hz, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,43 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,56 (br, 2H, ArH) 7,81 (br, 2H, ArH).

15 <EJEMPLO 102> 1-Etil-3-((4bS,9bS)-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il) urea

20 A una solución de (4bS, 9bS)-9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (0,10 g, 0,34 mmoles) en THF anhidro (5 ml) se añadió isocianato de etilo (45 µl, 0,85 mmoles). Después de la reacción durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% de MeOH en DCM, 1% de TEA) para proporcionar el compuesto del título. 60 mg (19%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,04 (t, J=7,2Hz, 3H, CH₃) 1,20 (dd, J=2,4Hz, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,84 (septeto, J=6,9Hz, 1H, CH) 3,36-3,51 (m, 2H, CH₂) 6,62 (d, J=1,2Hz, 1H, ArH) 6,85 (dd, J=1,2Hz, J=8,1Hz, 1H, ArH) 7,46 (d, J=8,1 Hz, 1H, ArH) 7,52-7,62 (m, 2H, ArH) 7,68-7,70 (m, 1H, ArH) 7,77-7,98 (m, 1H, ArH).

25 <EJEMPLO 103> 1-((4bS, 9bS)-4b-Hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-metoxiurea

30 Se disolvió tribromuro de boro (solución 1,0 M en DCM, 1,72 ml, 1,72 mmoles) en DCM anhidro (10 ml) y se enfrió a -80°C. Para esto, una solución de 1-(2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-3-metoxiurea (300 mg, 0,78 mmoles) en DCM anhidro (15 ml) se añadió lentamente. La mezcla de reacción se mantuvo durante 10 minutos a -80 °C y se agitó durante 3 horas a 0 °C. Después de eso, la mezcla de reacción se extrajo con DCM y agua, se secó y se concentró al vacío. La purificación a través de cromatografía en columna de gel de sílice (5% de MeOH en DCM, 1% de TEA) proporcionó el compuesto del título. 110 mg (38%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,20 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,83 (septeto, J=6,9Hz, 1H, CH) 3,88 (s, 3H, OCH₃) 6,64 (d, J=1,2 Hz, 1H, ArH) 6,85 (dd, J=1,2Hz, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,37 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,55-7,60 (m, 1H, ArH) 7,66-7,71 (m, 1H, ArH) 7,78-7,84 (m, 2H, ArH).

40 <EJEMPLO 104*> 5-Acetil-4b,9b-dihidroxi-7,8-dimetil-4b, 5-dihidroindeno[1,2-b]indol-10(9bH)-ona

45 Se disolvieron N-(3,4-dimetilfenil) acetamida (300 mg, 1,84 mmol) y ninhidrina (328 mg, 1,84 mmol) en ácido sulfúrico dil. (6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 horas. La reacción se detuvo ralentizando el vertido de la solución a 150 g de hielo y agitando. La mezcla de reacción se lavó dos veces con acetato de etilo (70 ml) y la capa orgánica se lavó nuevamente con agua y salmuera. Se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:1), seguido de res cristalización en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título. 60 mg (10%).

¹H-RMN (300MHz, DMSO) δ 2,13 (s, 6H, CH₃) 2,74 (s, 3H, NAc) 6,84 (s, 1H, ArH) 7,16 (s, 1H, ArH) 7,49 (br, 1H, ArH) 7,56 -7,61 (m, 1H, ArH) 7,63-7,71 (m, 1H, ArH) 7,80-7,89 (m, 2H, ArH) 8,01-8,05 (m, 1H, ArH).

50 <EJEMPLO 105*> 4b,9b-dihidroxi-7,8-dimetil-5-propionil-4b, 5-dihidroindeno[1,2-b]indol-10(9bH)-ona

55 Diez gotas de HCl conc. se añadió a una solución de N-(2-(2-hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,5-dimetilfenil) propionamida (0,20 g) en THF anhidro (10 ml) y se agitó. Después de la reacción durante 5 horas, se vertió agua con hielo para detener la reacción. La extracción con acetato de etilo y agua se llevó a cabo antes de la concentración en vacío. El concentrado se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 30% mezclado con hexano al 50%) para proporcionar el compuesto del título. 40 mg (20%).

¹H-RMN (300MHz, DMSO) δ 1,26 (t, J=7,5Hz, 3H, CH₃) 2,14 (s, 6H, CH₃) 3,06-3,58 (m, 2H, CH₂) 6,84 (s, 1H, ArH/OH) 7,16 (s, 1H, ArH/OH) 7,48 (s, 1H, ArH/OH) 7,56-7,61 (m, 1H, ArH) 7,70 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,80-7,86 (m, 2H, ArH) 7,95-8,01 (m, 1H, ArH).

60 <EJEMPLO 106*> 4b,9b-dihidroxi-7,8-dimetil-4b, 5-dihidroindeno[1,2-b]indol-10(9bH)-ona

65 Se añadió HCl conc. (1 ml) a una solución de N-(2-(2-hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,5-dimetilfenil) acetamida (0,10 g) en metanol (10 ml) y se agitó durante la noche hasta concentración. El concentrado se lavó con una NaHCO₃ sat., se extrajo con acetato de etilo y agua y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del

título (50 mg, 58%).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 2,33 (s, 3H, CH₃) 2,36 (s, 3H, CH₃) 7,30 (s, 1H, ArH) 7,49 (s, 1H, ArH) 7,55 (t, J=7,8 Hz, 1H, ArH) 7,94 (t, J=7,8Hz, 1H, ArH) 8,03 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 8,25 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 11,70 (br, 1H, NH).

5 <EJEMPLO 107*> Diacetato de 5-acetil-7,8-dimetil-10-oxo-4b, 5,9b,10-tetrahidroindeno[1,2-b]indol-4b,9b-diilo

Se añadieron lentamente cloruro de acetilo (0,33 ml, 4,64 mmoles) y trietilamina (0,65 ml, 4,64 mmoles) a temperatura ambiente a una solución de 5-acetil-4b,9b-dihidroxi-7,8-dimetil-4b,5-dihidroindeno[1,2-b]indol-10(9bH)-ona (300 mg, 0,93 mmol) en THF anhidro (20 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, el sólido así formado se lavó con THF y se filtró. Después de la eliminación de THF, la purificación mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 30% mezclado con hexano al 30%) produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillento. 150 mg (40%).

10 ¹H-RMN (300MHz, DMSO) δ 2,06 (s, 3H, OAc) 2,10 (s, 3H, OAc) 2,22-2,23 (s, 6H, CH₃) 2,47 (s, 3H, NAc) 7,23 (s, 1H, ArH) 7,37 (s, 1H, ArH) 7,64-7,69 (t, 1H, ArH) 7,75 (d, J=7,2Hz, 1H, ArH) 7,87-7,92 (m, 1H, ArH), 8,33 (d, J=7,8 Hz, 1H, ArH).

15 <EJEMPLO 108*> 5-Acetil-9b-amino-4b-hidroxi-5,9b-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]indol-10-ona

Se añadieron AIBN (0,1 g) y SO₂Cl₂ (0,72 g, 5,3 mmol) a una solución de N-[2-(1,3-dioxo-indan-2-il)-fenil]-acetamida (1,00 g, 3,5 mmol) en CCl₄ (20 ml) y se calentó durante 3 horas a reflujo. La solución se concentró al vacío, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4 → 1:2) produjo el compuesto del título. 0,60 g (53%).

20 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,64 (s, 3H, CH₃) 7,19 (t, J=1,5, 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,37 (t, J=1,5, 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,55 (t, J=7,2Hz, 1H, ArH) 7,73-7,83 (m, 3H, ArH) 8,20 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH).

25 <EJEMPLO 109> N-(9b-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-1-il)-acetamida

A una solución de N-(9b-cloro-4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-5-oxa-indeno[2,1-a]il)-acetamida (3,90 g, 9,3 mmol) en THF anhidro (40 ml) se añadió NH₃ 2M en IPA (9,36 ml) a 5 °C, seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. Después de eliminar el disolvente por concentración al vacío, el residuo se diluyó en cloruro de metileno y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio para ajustar el pH en 8,0. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. 3,98 g (107%).

30 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,16 (dd, J=6,9, 2,7Hz, 6H, CH₃) 2,29 (s, 3H, CH₃) 2,78-2,87 (sept, 1H, CH) 6,71 (s, 1H, ArH) 6,88 (dd, J=8,1, 2,1Hz, 1H, ArH) 7,37 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 8,48 (d, J=9,3Hz, 1H, ArH) 8,75 (d, J=9,3Hz, 1H, ArH) 10,67 (s, 1H, NH).

35 <EJEMPLO 110> Acetato de 1,9b-bis-acetilamino-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-ilo

A una solución de N-(9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-1-il)-acetamida (0,55 g, 1,38 mmol) en cloruro de metileno anhidro (20 ml) se añadieron trietilamina (0,21 g, 2,76 mmol) y AcCl (0,20 g, 2,07 mmol) a 0 °C, seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) para proporcionar el compuesto del título. 0,17 g (26%).

40 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,19 (dd, J=3,6, 6,9Hz, 6H, CH₃) 2,00 (s, 3H, CH₃) 2,17 (s, 3H, CH₃) 2,25 (s, 3H, CH₃) 2,83- 2,92 (m, 1H, CH) 6,15 (s, 1H, NH) 6,71 (s, 1H, ArH) 6,98 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,43 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 8,50 (d, J=9,0 Hz, 1H, ArH) 8,83 (d, J=9,3 Hz, 1H, ArH) 10,72 (s, 1H, NH).

45 <EJEMPLO 111> Metil carbonato de 9b-acetamido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-4b-ilo

A N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-acetamida (0,50 g, 1,48 mmol) se añadieron 10 ml de THF, Et₃N (0,24 ml, 1,77 mmol) y cloroforniato de metilo (0,11 ml, 1,48 mmol) en ese orden, después de lo cual la solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas.

La mezcla de reacción se concentró, se extrajo con H₂O y CH₂Cl₂, y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2) para proporcionar el compuesto del título. 20 mg (3%).

50 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,16 (d, J=2,6Hz, 3H), 1,18 (d, J=2,6Hz, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,84 (q, J=7,8Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 5,40 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,91 (d, J=7,7Hz, 1H), 7,44 (d, J=8,1Hz, 1H), 7,58 (t, J=8,5Hz, 1H), 7,78 (t, J=8,1Hz, 1H), 7,87 (d, J=7,7Hz, 1H), 7,98 (d, J=8,1Hz, 1H).

55 <EJEMPLO 112> Pentanoato de 9b-acetamido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-4b-ilo

A N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-acetamida (0,50 g, 1,48

mmol) se añadieron 10 ml de THF, Et₃N (0,24 ml, 1,77 mmol) y cloruro de valeroilo (0,18 ml, 1,48 mmol) en ese orden, seguido de agitación de la solución a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la concentración, el concentrado se extrajo con H₂O y CH₂Cl₂ y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2) para proporcionar el compuesto del título. (30 mg, 5%).

5 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 0,91 (t, J=7,4Hz, 3H), 1,16 (d, J=2,6Hz, 3H), 1,18 (d, J=2,6Hz, 3H), 1,33-1,40 (m, 2H), 1,56-1,64 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 2,35-2,55 (m, 2H), 2,84 (q, J=7,6Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,68 (d, J=0,9Hz, 1H), 6,91 (dd, J=1,3Hz, 7,8Hz, 1H), 7,44 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,57 (t, J=8,0Hz, 1H), 7,77 (t, J=8,2Hz, 1H), 7,84 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,93 (d, J=7,8Hz, 1H).

10 <EJEMPLO 113> Metil carbonato de 9b-acetamido-1-amino-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-4b-ilo

A metilcarbonato de 9b-acetamido-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo (50 mg, 0,11 mmol) se añadieron EtOH: H₂O=2 ml: 0,2 ml, Fe (40 mg, 0,79 mmol) y una gota de HCl conc., seguido de reflujo durante 1 hora.

15

Después de la neutralización con NaHCO₃, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:1) para proporcionar el compuesto del título. (25 mg, 55%).

20 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,17 (d, J=2,6Hz, 3H), 1,19 (d, J=2,6Hz, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,85 (q, J=7,7Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 6,72 (s, 2H), 6,90 (d, J=7,8Hz, 1H), 6,97 (d, J=7,7Hz, 1H), 7,23-7,25 (m, 1H), 7,34 (d, J=7,9Hz, 1H), 7,41 (d, J=7,9Hz, 1H).

<EJEMPLO 114> N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il) pivalamida

25

Polvo de hierro (0,04 g, 0,85 mmol), HCl conc. (0,05 ml) y agua (0,5 ml) se añadieron en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-pivalamida (50 mg, 0,11 mmol) en etanol absoluto (5 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 2 horas a reflujo. Después de que el polvo de hierro se separó por filtración, el filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2) para proporcionar el compuesto del título. (40 mg, 86%).

30 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,16-1,19 (m, 15H, CH₃) 2,71-2,92 (m, 1H, CH) 6,66 (s, 1H, ArH) 6,81 (d, J=7,2Hz, 1H, ArH) 6,93-7,01 (m, 2H, ArH) 7,11-7,25 (m, 1H, ArH) 7,38-7,47 (m, 1H, ArH).

<EJEMPLO 115> Butil carbonato de 9b-acetamido-1-amino-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo

35

Polvo de hierro (0,09 g, 1,66 mmol), HCl conc. (0,05 ml) y agua (0,5 ml) se añadieron en ese orden a una solución de butilcarbonato de 9b-acetamido-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo (0,11 g, 0,22 mmol) en etanol absoluto (5 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 1,5 horas a reflujo. Después de que el polvo de hierro se separó por filtración, el filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2) para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 50%).

40 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 0,89 (t, J=7,5Hz, 3H, CH₃) 1,18 (dd, J=2,4Hz, 6,9Hz, 3H, CH₃) 1,28-1,43 (m, 2H, CH₂) 1,56-1,68 (m, 2H, CH₂) 1,96 (s, 3H, CH₃) 2,81-2,90 (m, 1H, CH) 4,07-4,20 (m, 2H, OCH₂) 6,11 (s, 1H, NH) 6,76 (s, 1H, ArH) 6,94 (t, J=7,8Hz, 2H, ArH) 7,22-7,35 (m, 2H, ArH) 7,46 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH).

45

<EJEMPLO 116> Etil carbonato de 9b-Acetamido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo

50

Se añadieron cloruro de etilo (0,32 g, 3,11 mmol) y trimetilamina (0,25 g, 2,48 mmol) a una solución de 9b-cloro-4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (0,70 g, 2,07 mmol) en THF anhidro (15 ml) y se agitó durante 4 horas. Después de eliminar el THF por concentración al vacío, el concentrado se diluyó en cloruro de metileno y se lavó varias veces con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) para proporcionar el compuesto del título. 14 mg (1,6%).

55 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,16-1,18 (m, 9H, CH₃) 2,17 (s, 3H, CH₃) 2,82-2,86 (m, 1H, CH) 4,05-4,13 (m, 2H, OCH₂) 5,34 (s, 1H, NH) 6,68 (s, 1H, ArH) 6,91 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,44 (d, J=6,9Hz, 1H, ArH) 7,58 (t, J=6,9Hz, 1H, ArH) 7,79-7,86 (m, 2H, ArH) 7,98 (d, J=7,5 Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 117> Pivalato de 9b-acetamido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo

60

Se añadieron cloruro de pivarolo (0,26 g, 2,22 mmol) y trimetilamina (0,18 g, 1,77 mmol) a una solución de 9b-cloro-4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (0,50 g, 1,48 mmol) en THF anhidro (15 ml) y se calentó durante 18 horas a reflujo. Después de eliminar el THF por concentración al vacío, el residuo se diluyó en cloruro de metileno y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) para proporcionar el compuesto del título. 0,13 g (20%).

65 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,16-1,19 (m, 15H, CH₃) 2,17 (s, 3H, CH₃) 2,80-2,89 (m, 1H, CH) 6,11 (s, 1H, NH) 6,68 (s, 1H, ArH) 6,92 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,45 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,56 (t, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,76 (t, J=7,5Hz, 1H,

ArH) 7,86 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,94 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 118> Metilcarbamato de 9b-acetamido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo

Se añadieron isocianato de metilo (0,12 g, 2,22 mmol) y trimetilamina (0,18 g, 1,77 mmol) a una solución de 9b-bloro-4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (0,50 g, 1,48 mmol) en THF anhidro (15 ml) y se calentó durante 5 horas a reflujo. Después de la eliminación de THF por concentración al vacío, el residuo se diluyó en cloruro de metileno y lavado varias veces con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2) para proporcionar el compuesto del título. 0,10 g (17%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,17 (dd, J=2,4, 6,9Hz, 6H, CH₃) 1,96 (s, 3H, CH₃) 2,77-2,88 (m, 4H, CH, CH₃) 5,14 (s, 1H, NH) 6,26 (s, 1H, NH) 6,70 (s, 1H, ArH) 6,90 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,45 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,56 (t, J=6,9Hz, 1H, ArH) 7,75 (t, J=6,9Hz, 1H, ArH) 7,83-7,90 (m, 2H, ArH).

<EJEMPLO 119> N,N'-(7-Isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofurano-4b,9b-diil) diacetamida

Se disolvió 4b,9b-diazido-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (2,50 g, 7,2 mmol) en 50 ml de EtOH y se agitó durante la noche en presencia de Pd/C al 10% (0,38 g) en una atmósfera de hidrógeno.

La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se concentró al vacío para dar 4b,9b-diamino-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH) uno (1,60 g, 5,4 mmol). Este compuesto se disolvió en 50 ml de THF, y se añadieron a la solución Et₃N (3,02 ml, 21,7 mmol) y cloruro de acetilo (1,16 ml, 16,3 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de concentrar al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=2:1) para proporcionar el compuesto del título. 0,28 g (10%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,14 (d, J=3,1Hz, 3H), 1,16 (d, J=3,1Hz, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 2,80 (q, J=7,6Hz, 1H), 6,62-6,68 (m, 2H), 6,83 (d, J=7,8Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,36 (d, J=7,8Hz, 1H), 7,54 (t, J=8,7Hz, 1H), 7,72 (t, J=8,7Hz, 1H), 7,82 (t, J=9,5Hz, 1H).

<EJEMPLO 120> 4b-(Benciloxi)-9b-hidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona

Se añadió ácido p-tolueno sulfúrico (65 mg, 0,33 mmoles) a una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (0,50 g, 1,68 mmoles) en alcohol bencilico (5 ml) y se agitó a 60 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30% mezclado con hexano al 10%) para proporcionar el compuesto del título. 20 mg (3%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,20 (dd, J=3Hz, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,86 (sept, J=6,9Hz, 1H, CH) 3,42 (br, 1H, OH) 5,03 (d, J=11,4Hz, 1H, CH₂) 5,12 (d, J=11,4Hz, 1H, CH₂) 6,76 (s, 1H, ArH) 6,90 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,29-7,37 (m, 3H, ArH) 7,42-7,47 (m, 3H, ArH) 7,54-7,59 (m, 1H, ArH) 7,77-7,82 (m, 2H, ArH) 7,98 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 121> Éster fenílico del carbonato de 9b-acetilamino-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-ilo

Se añadieron cloroformiato de fenilo (0,35 g, 2,22 mmol) y trimetilamina (0,18 g, 1,77 mmol) a una solución de N-(4b-Hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b, 10-dihidro-5)-oxa-indeno[2,1-a]inden-9b-il)-acetamida (0,50 g, 1,48 mmol) en THF anhidro, y se calentó durante 24 horas a reflujo. Después de la eliminación de THF por concentración al vacío, el residuo se diluyó en acetato de etilo y se lavó muchas veces con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó, se filtró y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:1) para proporcionar el compuesto del título. 10 mg (1,5%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,17 (dd, J=3,9, 6,9Hz, 6H, CH₃) 2,04 (s, 3H, CH₃) 2,78-2,87 (m, 1H, CH) 6,13 (s, 1H, NH) 6,71 (s, 1H, ArH) 6,90 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,16 (d, J=7,8Hz, 2H, ArH) 7,36-7,46 (m, 4H, ArH) 7,61 (t, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,81 (t, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,88 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH) 8,07 (d, J=9,0Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 122> Fenil-tiocarbamato de O-(9b-azido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-ilo)

Se añadieron isotiocianato de fenilo (0,62 g, 4,66 mmol) y trimetilamina (0,37 g, 3,73 mmol) a una solución de 9b-azido-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (1,00 g, 3,11 mmol) en THF anhidro, y se calentó durante 24 horas a reflujo. Después de la eliminación de THF por concentración al vacío, el residuo se diluyó en acetato de etilo y se lavó muchas veces con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó, se filtró y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2) para proporcionar el compuesto del título. 0,15 g (10%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,23 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,86-2,95 (sept, 1H, CH) 6,84 (s, 1H, NH) 6,95-7,05 (m, 3H, ArH) 7,29 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,36 (d, J=8,1Hz, 2H, ArH) 7,46-7,61 (m, 3H, ArH) 7,71 (t, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,91 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 123> Etil carbonato de 9b-acetamido-1-amino-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo

Polvo de hierro (0,45 g, 8,0 mmol) y HCl conc. (0,03 ml) se añadieron a una solución de etil carbonato de 9b-acetamido-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo (0,50 g, 1,1 mmol) en etanol (10 ml) y agua (1 ml) y se calentó durante 1 hora a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con MeOH, se filtró y se concentró al vacío. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2) proporcionando el compuesto del título. 0,32 g (69%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,16-1,19 (m, 9H, CH₃) 2,17 (s, 3H, CH₃) 2,80-2,89 (m, 1H, CH) 4,05-4,15 (m, 2H, OCH₂) 4,44 (s, 3H, NCH₂) 5,33 (s, 1H, NH) 6,72 (s, 1H, ArH) 6,90 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 6,96 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,23-7,25 (m, 1H, ArH) 7,32 (t, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,41 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 124> N,N'-(7-Isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofurano-4b,9b-diil) dipropionamida

A 4b,9b-diamino-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (0,50 g, 1,70 mmol) se añadieron 10 ml de THF. Esta solución se agitó durante la noche, junto con Et₃N (0,94 ml, 6,79 mmol) y cloruro de propionilo (0,44 ml, 5,09 mmol), a temperatura ambiente. Después de concentrar al vacío, la purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=2:1) produjo el compuesto del título (0,27 g, 39%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,05-1,17 (m, 12H), 2,08-2,39 (m, 4H), 2,82 (q, J=7,6Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,85 (d, J=7,8Hz, 1H), 7,39 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,56 (t, J=8,4Hz, 1H), 7,75 (t, J=8,4Hz, 1H), 7,85 (d, J=7,8Hz, 2H).

<EJEMPLO 125> N,N'-(7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofurano-4b,9b-diil)bis(2-metilpropanamida)

A 4b,9b-diamino-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (0,50 g, 1,70 mmol) se añadieron 10 ml de THF. Esta solución se agitó durante la noche, junto con Et₃N (0,94 ml, 6,79 mmol) y cloruro de isobutirilo (0,53 ml, 5,09 mmol), a temperatura ambiente. Después de concentrar al vacío, la purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:1) produjo el compuesto del título. 0,27 g (39%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,05-1,20 (m, 18H), 2,35-2,46 (m, 2H), 2,80 (q, J=6,9Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,83 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,36 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,52 (t, J=8,0Hz, 1H), 7,71 (t, J=8,5Hz, 1H), 7,82 (t, J=8,5Hz, 2H).

<EJEMPLO 126> 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzofuro[2',3': 3,4]ciclopenta[1,2-b]piridin-10(9bH)-ona

A 5H-ciclopenta[b]piridin-7(6H)-ona (1,50 g, 11,26 mmol) se añadieron 10 ml de dioxano y 1 ml de AcOH. La solución se agitó durante la noche, junto con SeO₂ (3,75 g, 33,79 mmol), bajo reflujo. La neutralización con una solución de NaHCO₃ fue seguida por la extracción con acetato de etilo. El extracto se concentró al vacío para proporcionar 6,6-dihidroxi-5H-ciclopenta[b]piridina-5,7(6H)-diona (1,50 g, 8,37 mmol). Este se disolvió en 10 ml de AcOH y se agitó durante la noche, junto con isopropilfenol (1,14 g, 8,37 mmol), a reflujo. De concentrar al vacío y la purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=2:1) proporcionó el compuesto del título (0,70 g, 21%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,17 (d, J=4,1Hz, 3H), 1,19 (d, J=4,1Hz, 3H), 2,85 (q, J=7,2Hz, 1H), 3,77 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,94 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,27 (d, J=5,2Hz, 1H), 7,58 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,07 (d, J=7,9 Hz, 1H).

<EJEMPLO 127> diacetato de 10-hidroxi-7-isopropil-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofurano-4b,9b-diilo

Se agitó una solución de diacetato de 7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofurano-4b,9b-diilo (0,10 g, 0,26 mmoles) en MeOH absoluto (5 mL), junto con borohidruro de sodio (20 mg, 0,53 mmoles), a temperatura ambiente durante 7 horas. Se añadió acetona (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos hasta que se detuvo la reacción. Luego, se eliminó el solvente. La mezcla de reacción se extrajo con DCM y agua, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30% mezclado con hexano al 20%) para proporcionar el compuesto del título. 30 mg (30%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,15 (dd, J=3,6Hz, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,10 (s, 3H, OAc) 2,16 (s, 3H, OAc) 2,81 (septeto, J=6,9 Hz, 1H, CH) 4,38 (d, J=3Hz, 1H, OH) 5,93 (d, J=3Hz, 1H, CH) 6,72 (s, 1H, ArH) 6,81 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 7,36-7,50 (m, 3H, ArH) 7,57 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 128> 9b-Hidroxi-7-isopropil-4b-(metoxiamino)-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona O-metil oxima

Se añadió clorhidrato de O-metil hidroxilamina (564 mg, 6,75 mmoles) a una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona (1,00 g, 3,37 mmol) en piridina hidratada (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se eliminó el disolvente y la mezcla de reacción se lavó con DCM y HCl 1N. La capa orgánica se lavó de nuevo con agua y salmuera, se concentró al vacío y se separó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30% mezclado con hexano al 10%) para proporcionar el compuesto del título. 100 mg (9%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,20 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,81 (septeto, J=6,9Hz 1H, CH) 3,98 (s, 3H, N-OCH₃), 4,09 (s, 3H, N-OCH₃), 4,46 (s, 1H, OH) 6,57 (dd, J=1,8Hz, J=8,1Hz, 1H, ArH) 6,82 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 6,88 (d, J=1,5Hz, 1H, ArH) 7,44-7,55 (m, 2H, ArH) 7,87 (dd, J=1,2Hz, 6,9Hz, 1H, ArH) 8,20 (dd, J=1,2Hz, J=6,9Hz, 1H, ArH) 8,73 (s,

1H, NH).

<EJEMPLO 129> 7-Isopropil-4b-metoxi-10-metilen-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-ol

5 Una dilución de butóxido terciario de potasio 1 M (1,25 ml, 1,25 mmol) en THF a 0°C se añadió lentamente a una solución de bromuro de metil trifenilfosfonio (415 mg, 1,16 mmol) en THF anhidro (5 ml) y se agitó a 0°C durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 3 h. Para esto, una solución de 9b-hidroxi-7-isopropil-4b-metoxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (0,30 g, 0,97 mmoles) en THF anhidro (5 ml) se añadió lentamente a 0°C y se calentó durante 24 horas a reflujo. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se lavó con agua (50 ml) y DCM (50 ml x 2). La capa orgánica se lavó nuevamente con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 30% mezclado con hexano al 10%) proporcionó el compuesto del título. 30 mg (10%).

10 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,16 (dd, J=3Hz, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,81 (sept, J=6,9Hz, 1H, CH) 2,97 (br, 1H, OH) 3,67 (s, 3H, OMe) 5,71 (d, J=9,9Hz, 2H, CH₂ olefínico) 6,69 (s, 1H, ArH) 6,80 (dd, J=1,2Hz, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,35-7,40 (m, 3H, ArH) 7,46-7,51 (m, 1H, ArH) 7,66-7,68 (m, 1H, ArH).

<EJEMPLO 130> 9b-Hidroxi-7-isopropil-4b-metoxi-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona O-metil oxima

20 Se añadió clorhidrato de O-metil hidroxilamina (269 mg, 3,20 mmoles) a una solución de 9b-hidroxi-7-isopropil-4b-metoxi-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona (0,50 g, 1,61 mmol) en piridina anhidra (10 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de eliminar el disolvente, el residuo se lavó con DCM y HCl 1N. La capa orgánica se lavó de nuevo con agua y salmuera, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30% mezclado con hexano al 20%) para proporcionar el compuesto del título. 60 mg (11%).

25 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,20 (dd, J=2,4Hz, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 1,40 (s, 3H, CH₃), 1,46 (s, 3H, CH₃), 2,87 (septeto, 1H, CH) 6,76 (d, J=0,9Hz, 1H, ArH) 6,92 (dd, J=1,2Hz, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,55-7,60 (m, 2H, ArH) 7,77-7,82 (m, 2H, ArH) 7,90 (m, 1H, ArH).

30 <EJEMPLO 131*> Mezcla de 1-bromo y 4-bromo-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona

35 A una solución de 4-bromo-1-indanona (10,0 g, 47,4 mmol) en AcOH (4,0 mL) y dioxano (40 mL) se añadió SeO₂ (11,5 g, 104 mmol), seguido de calentamiento durante 4 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para proporcionar un aceite marrón oscuro. Se añadió m-isopropilfenol (6,81 g, 50,0 mmol) y AcOH (10 ml) al aceite marrón oscuro y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (eluida con EtOAc/hexano=1/4-1/2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón. 9,28 g (52%).

40 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,17 (d, J=6,9 Hz, 6H), 2,84 (hepteto, J=6,9 Hz, 1H), 4,07 (s, br, 1H), 4,81 (s, br, 1H), 6,71 (s, 0,34H), 6,79 (d, J=1,2 Hz, 0,66H), 6,85 (dd, J=7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,37-7,42 (m, 1,64H), 7,57-7,62 (m, 0,36H), 7,67-7,75 (m, 1H), 7,91-7,97 (m, 1H).

<EJEMPLO 132> 1-(Bencilamino)-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona

45 Se añadieron benzaldehído (0,30 g, 2,88 mmol) y NaCNBH₃ (0,12 g, 1,92 mmol) a 0 °C a una solución de 1- amino-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro- 5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (0,30 g, 0,96 mmol) en Me-OH absoluto (3 ml), seguido de reacción durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó mediante concentración al vacío y la purificación mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) produjo el compuesto del título. 80 mg (15%).

50 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,18 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,79-2,88 (m, 1H, CH) 4,50 (d, J=6,0Hz, 2H, CH₂) 6,57 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 6,73 (s, 1H, ArH) 6,83 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,11 (d, J=7,2Hz, 1H, ArH) 7,31-7,39 (m, 5H, ArH) 7,47-7,53 (m, 2H, ArH).

<EJEMPLO 133> 1-(etilamino)-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona

55 Se añadieron acetaldehído (0,08 g, 1,92 mmol) y NaCNBH₃ (0,08 g, 1,28 mmol) a 0 °C a una solución de 1- amino-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro- 5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (0,20 g, 0,64 mmol) en Me-OH absoluto (3 ml), y reaccionó a temperatura ambiente durante 2 días. Después de eliminar el disolvente por concentración al vacío, se realizó una cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2) para proporcionar el compuesto del título. 40 mg (18%).

60 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,16 (d, J=6,6Hz, 6H, CH₃) 1,26 (t, J=6,9Hz, 3H, CH₃) 2,77-2,88 (m, 1H, CH) 3,16-3,25 (m, 2H, CH₂) 6,57 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 6,65 (s, 1H, NH) 6,80 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH) 6,94 (s, 1H, ArH) 7,07 (d, J=7,2Hz, 1H, ArH) 7,39 (d, J=7,2Hz, 1H, ArH) 7,54 (t, J=8,1Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 134> 9b-Hidroxi-7-isopropil-4b-metil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona

65 7-isopropil-4b-metoxi-10-metilen-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-ol (50 mg, 0,16 mmoles) se disolvió

en THF: HCl conc. (1:1, 1 ml) y se calentó durante 30 minutos a reflujo. Después de eliminar el disolvente, el residuo se lavó con DCM (50 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se lavó de nuevo con agua y salmuera, y se concentró al vacío. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30% mezclado con hexano al 15%) para proporcionar el compuesto del título. 20 mg (40%)

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,16 (dd, J=2,7Hz, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 1,79 (s, 3H, CH₃) 2,82 (sept, J=6,9Hz, 1H, CH) 3,29 (s, 1H, OH) 6,67 (d, J=1Hz, 1H, ArH) 6,80 (dd, J=1Hz, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,35 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,50 (t, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,72-7,78 (m, 2H, ArH) 7,83 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 135*> 4b,9b-dihidroxi-5-isobutiril-7,8-dimetil-4b, 5-dihidroindeno[1,2-b]indol-10(9bH)-ona

Se añadió HCl conc. (5 ml) a una solución de N-(2-(2-hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,5-dimetilfenil) isobutiramida (200 mg, 0,57 mmoles) en THF (5 ml) y se agitó durante 8 horas. Se añadió un exceso de agua (50 ml) para terminar la reacción, seguido de extracción con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30% mezclado con hexano al 20%) para proporcionar el compuesto del título. 120 mg (6%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,20 (d, J=6,9Hz, 3H, CH₃) 1,25 (d, J=6,9Hz, 3H, CH₃) 2,16 (s, 3H, CH₃) 2,17 (s, 3H, CH₃) 2,74 (sept, J=6,9Hz, 1H, CH) 3,91 (s, 1H, OH) 4,90 (s, 1H, OH) 6,48 (s, 1H, ArH) 7,30 (s, 1H, ArH) 7,46-7,54 (m, 1H, ArH) 7,72-7,83 (m, 3H, ArH).

<EJEMPLO 136> 7-Isopropil-10-metil-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-4b,9b-diol

Se disolvió 7-isopropil-10-metilen-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-4b,9b-diol (50 mg, 0,20 mmol) en MeOH absoluto (5 ml) y se agitó durante 24 horas en presencia de Pd/C (10%, 10 mg) en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se lavó con DCM, se filtró a través de un filtro de celite y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30% mezclado con hexano al 20%) proporcionó el compuesto del título. 30 mg (60%)

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,13-1,19 (m, 6H + 3H, CH₃) 2,73-2,83 (sept, J=6,9Hz, 1H, CH) 3,66-3,74 (m, 1H, CH) 3,82 (s, 1H, OH) 6,34 (d, J=8,1Hz, 0,8H, ArH) 6,52 (dd, J=1,5Hz, J=8,1Hz, 0,8H, ArH) 6,78 (d, J=1,5 Hz, 0,8H, ArH) 7,46-7,51 (m, 1,6H, ArH) 7,70-7,75 (m, 0,8H, ArH) 8,50 (s, 1H, ArH).

<EJEMPLO 137> N-(1-bromo-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il) acetamida

Se añadieron cloruro de oxalilo (0,60 ml, 6,88 mmol) y DMF (3 gotas) a una solución de 1-bromo-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1,2-b]benzofurano-10(9bH)-ona (1,98 g, 5,28 mmol) en DCM (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se terminó mediante la adición de agua, seguido de extracción con DCM y agua. La capa orgánica se secó y se concentró al vacío para proporcionar 1-bromo-9b-cloro-4b-hidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona como un sólido. 1,81 g.

A una solución de 1-bromo-9b-cloro-4b-hidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona (1,81 g) en THF (15 ml) se añadió NH₃ 2,0 M en i-PrOH (8,0 ml, 16 mmol) a 0 °C. Después de 30 minutos, la temperatura se elevó a temperatura ambiente y la solución se agitó durante 1 hora. La reacción se terminó mediante la adición de agua, seguido de extracción con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó y se concentró al vacío para obtener 1,57 g de 9b-amino-1-bromo-4b-hidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona como un sólido marrón oscuro.

Este compuesto (1,55 g) se disolvió en ácido acético (5 ml) y se calentó durante 30 minutos en presencia de AC₂O (390 mg, 3,82 mmol) a reflujo. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (eluida con EtOAc/hexano=1/1-1/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. 510 mg (23%).

¹H-RMN (500MHz, CDCl₃) (mayor: menor=58:42 mezcla regioisomérica) δ 1,16-1,18 (m, 6H), 2,06 (s, 1,7H de mayor), 2,08 (s, 1,3H de menor), 2,81 -2,85 (m, 1H), 6,44 (s, br, 0,58H), 6,70 (d, br, J=1,4 Hz, 0,84H), 6,78 (d, J=1,4 Hz, 0,58H), 6,83-6,86 (m, 1H), 7,25 (d, J=8,1 Hz, 0,42H), 7,29 (d, J=7,9 Hz, 0,58H), 7,40 (t, J=7,7 Hz, 0,58H), 7,61 (t, J=7,7 Hz, 0,42H), 7,69 (dd, J=7,8, 0,9 Hz, 0,42H), 7,75 (dd, J=7,6, 0,8 Hz, 0,58H), 7,91 (dd, J=7,8, 1,0 Hz, 0,58H), 7,95 (dd, J=7,7, 0,9 Hz, 0,48H).

<EJEMPLO 138*> 4b,9b-dihidroxi-5-isobutiril-7,8-dimetoxi-5,9b-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]indol-10-ona

[0201] Conc. Se añadió HCl (5 ml) a una solución de N-[2-(2-hidroxi-1,3-dioxo-indan-2-il)-4,5-dimetoxi-fenil] - isobutiramida (500 mg, 1,30 mmol.) en THF anhidro (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se lavó muchas veces con acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío, seguido de cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) para proporcionar el compuesto del título. 100 mg (20 ml). %).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,19-1,37 (m, 6H, CH₃) 2,70-2,80 (m, 1H, CH), 3,10 (s, 1H, CH) 3,78 (s, 3H, OMe) 3,84 (s, 3H, OMe) 4,87 (s, 1H, OH) 6,25 (s, 1H, ArH), 6,97 (s, 1H, ArH), 7,51 (t, J=7,2Hz, 1H, ArH) 7,73-7,82 (m, 3H, ArH).

<EJEMPLO 139> 4b,9b-Dihidroxi-7-isopropil-2-piperidinil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

Se añadieron piperidina (136 mg, 1,60 mmol) y trietilamina (200 mg, 1,98 mmol) a una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-2-fluoro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (250 mg, 0,80 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y se hizo reaccionar a 110 °C durante 10 min con microondas. El producto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (50 mg, 8%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,18 (d, J=6,9Hz, 6H), 1,68 (s, 8H), 2,82 (sep, J=6,9H, 1H), 3,49 (s, 4H), 6,66 (s, 1H), 6,81 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,07 (d, J=9Hz, 1H), 7,22 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,41 (d, J=7,7Hz, 1H), 7,55 (d, J=8,6 Hz, 1H).

<EJEMPLO 140> 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-2-morfolinil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

Se añadieron morfolina (140 mg, 1,60 mmol) y trietilamina (200 mg, 1,98 mmol) a una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-2-fluoro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (250 mg, 0,80 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y se hizo reaccionar a 110 °C durante 10 min con microondas. El producto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (60 mg, 10%).

¹H-RMN (500MHz, CD₃OD) δ 1,15 (t, J=5,8Hz, 6H), 2,80 (sep, J=6,9H, 1H), 3,32 (t, J=1,5Hz, 4H), 3,76 (t, J=4,5Hz, 4H), 6,68 (s, 1H), 6,81 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,06 (d, J=8,3Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,41 (d, J=7,8Hz, 1H), 7,57 (d, J=8,8Hz, 1H).

<EJEMPLO 141> 4b,9b-Dihidroxi-7-isopropil-1-piperidinil-4bH-benzo[d]indeno-[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

Se añadieron piperidina (140 mg, 1,60 mmol) y trietilamina (200 mg, 1,98 mmol) a una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-1-fluoro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (250 mg, 0,80 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) y reaccionó a 110 °C durante 10 minutos con microondas. El producto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo fluorescente (110 mg, 18%).

¹H-RMN (500MHz, CD₃OD) δ 1,16 (dd, J=6,9Hz, 4,9Hz, 6H), 1,59 (quin, J=5,8Hz, 2H), 1,74 (m, 4H), 2,81 (sep, J=6,9 H, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,81 (d, J=7,8Hz, 1H), 6,93 (d, J=8,2Hz, 1H), 7,35 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,38 (d, J=7,8Hz, 1H), 7,61 (t, J=7,8Hz, 1H).

<EJEMPLO 142> 4b,9b-Dihidroxi-7-isopropil-1-morfolinil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

Se añadieron morfolina (140 mg, 1,60 mmol) y trietilamina (200 mg, 1,98 mmol) a una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-1-fluoro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (250 mg, 0,80 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) y reaccionó a 110 °C durante 10 minutos con microondas. El producto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo fluorescente (80 mg, 13%).

¹H-RMN (500MHz, CD₃OD) δ 1,14 (t, J=6,25Hz, 6H), 2,79 (sep, J=6,8H, 1H), 3,00 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,83 (s, 4H), 6,67 (s, 1H), 6,81 (d, J=8,0Hz, 1H), 6,84 (d, J=8,2Hz, 1H), 7,40 (d, J=7,8Hz, 1H), 7,44 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,61 (t, J=7,8Hz, 1H).

<EJEMPLO 143> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-propionamida

Se añadió anhídrido trimetil acético (0,27 g, 1,46 mmol) a una solución de 9b-cloro-4b-hidroxi-5,9b-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]indol-10-ona (0,50) g, 1,46 mmol) en ácido píválico (5 ml) y se calentó a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo y se lavó muchas veces con NaHCO₃ ac. La capa orgánica se secó, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) para proporcionar el compuesto del título. 50 mg (14%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,07 (t, J=7,5Hz, 3H, CH₃) 1,16 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,24-2,32 (m, 2H, CH₂) 2,77-2,86 (m, 1H, CH) 6,64-6,65 (m, 2H, ArH) 6,82 (d, J=6,6Hz, 1H, ArH) 6,98 (d, J=7,2Hz, 1H, ArH) 7,33 (m, 1H, ArH) 7,38 - 7,43 (m, 1H, ArH).

<EJEMPLO 144> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-butiramida

H₂O (0,5 ml), Fe (0,28 g, 5,14 mmol) y HCl conc. se añadieron (0,03 mmol) a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il) butiramida (0,30 g, 0,70 mmol) en EtOH (5 ml) y se calentó durante 1 h a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró. Luego, el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) para proporcionar el compuesto del título. 0,20 g (75%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 0,95 (t, J=7,5Hz, 3H, CH₃) 1,16 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 1,56-1,63 (m, 1H, CH₂) 2,23 (t, J=7,5Hz, 2H, CH₂) 2,79-2,83 (m, 1H, CH) 6,64 (s, 2H, ArH) 6,82 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 6,98 (d, J=6,6Hz, 1H, ArH) 7,33 (s, 1H, ArH) 7,40 (t, J=6,6Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 145*> 4b,9b-dihidroxi-5-isobutilil-7-isopropil-5,9b-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]indol-10-ona

Se añadió HCl conc. (2 ml) a una solución de N- [2-(2-hidroxi-1,3-dioxo-indan-2-il)-5-isopropil-fenil] -isobutiramida (80 mg, 0,21 mmol) en THF anhidro (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se lavó muchas veces con acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío, seguido de purificación mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) para proporcionar el compuesto del título. 33 mg (41%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,15-1,25 (m, 12H, CH₃) 2,68-2,84 (m, 2H, CH) 3,08 (s, 1H, OH) 5,02 (s, 1H, OH) 6,51 (s, 1H, ArH) 6,76 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 7,44 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 7,51 (t, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,73-7,84 (m, 3H, ArH).

<EJEMPLO 146> 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-2-(hidroxipiperidinil)-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

Se añadieron hidroxipiperidina (162 mg, 1,60 mmol) y trietilamina (200 mg, 1,98 mmol) a una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-2-fluoro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (250 mg, 0,80 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) y se hizo reaccionar a 110 °C durante 5 minutos por microondas. El producto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (65 mg, 10%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,16 (dd, J=6,9Hz, 1,4Hz, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,80 (sep, J=6,9Hz, 1H), 3,24 (m, 2H), 3,92 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 6,80 (d, J=7,7Hz, 1H), 7,12 (d, J=7,7Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,39 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,56 (d, J=8,0Hz, 1H).

<EJEMPLO 147> 4b,9b-Dihidroxi-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10 (9bH)-ona

Se añadieron hidroxipiperidina (162 mg, 1,60 mmol) y trietilamina (200 mg, 1,98 mmol) a una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-1-fluoro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (250 mg, 0,80 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) y reaccionó a 110 °C durante 5 minutos mediante microondas. El producto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo fluorescente (60 mg, 10%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,16 (d, J=6,6Hz, 6H), 1,74 (m, 2H), 1,94 (s, 2H), 2,79 (m, 3H), 3,44 (s, 1H), 3,76 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,81 (d, J=7,9Hz, 1H), 6,98 (d, J=7,9Hz, 1H), 7,36 (d, J=7,5Hz 2H), 7,63 (t, J=7,4Hz, 1H).

<EJEMPLO 148> 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-2-(4-(4-metoxibencil) piperazin-1-il)-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

Se añadió 1-(4-metoxibencil)piperazina (136 mg, 1,60 mmol) y trietilamina (200 mg, 1,98 mmol) a una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-2-fluoro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (250 mg, 0,80 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) y reaccionó a 110 °C durante 5 minutos mediante microondas. El producto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (70 mg, 9%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,17 (d, 6,8Hz), 2,60 (s, 4H), 2,80 (sep, J=6,8Hz, 1H), 3,47 (s, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,74 (s, 1H), 6,78 (br, 1H), 6,87 (d, J=7,8Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,40 (br, 1H), 7,60 (br, 1H).

<EJEMPLO 149> 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-1-(4-(4-metoxibencil)piperazin-1-il)-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

Se añadió 1-(4-metoxibencil) piperazina (140 mg, 1,60 mmol) y trietilamina (200 mg, 1,98 mmol) a una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-1-fluoro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (250 mg, 0,80 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) y reaccionó a 110 °C durante 5 minutos mediante microondas. El producto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo fluorescente (84 mg, 11%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,16 (d, J=6,9Hz, 6H), 2,65 (m, 4H), 2,81 (sep, J=6,9Hz, 1H), 3,18 (t, J=4,6Hz, 4H), 3,53 (d, 2,6Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,70 (s, 1H), 6,79 (d, J=7,8Hz, 1H), 6,89 (m, 3H), 7,43 (d, J=7,4Hz, 1H), 7,62 (t, J=7,8Hz).

<EJEMPLO 150> 2-(Dimetilamino)-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]-furan-10(9bH)-ona

Se añadieron clorhidrato de dimetilamina (136 mg, 1,60 mmol) y trietilamina (400 mg, 3,96 mmol) a una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-2-fluoro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (250 mg, 0,80 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) y reaccionó a 110 °C durante 5 minutos mediante microondas. El producto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (73 mg, 10%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,16 (d, J=6,9Hz, 6H), 2,82 (sep, J=6,9Hz, 1H), 3,14 (s, 6H), 6,71 (s, 1H), 6,80 (t, J=7,5Hz, 2H), 7,05 (d, J=7,8Hz, 1H), 7,43 (d, J=7,8Hz, 1H), 7,62 (d, J=8,8Hz, 1H).

<EJEMPLO 151> 1-(Dimetilamino)-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]-furan-10(9bH)-ona

Se añadieron clorhidrato de dimetilamina (140 mg, 1,60 mmol) y trietilamina (400 mg, 3,96 mmol) a una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-1-fluoro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (250 mg, 0,80 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) y reaccionó a 110 °C durante 10 minutos mediante microondas. El producto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (168 mg, 31%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,17 (dd, J=6,9, 2,8Hz, 6H), 2,82 (sep, J=6,9Hz, 1H), 2,95 (s, 6H), 6,71 (d, J=1,25 Hz,

1H), 6,80 (m, 2H), 7,30 (t, J=7,9Hz, 2H), 7,57 (t, J=7,4Hz, 1H).

<EJEMPLO 152> 10-Hidrazono-7-isopropil-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b,9b-diol

5 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (500 mg, 1,69 mmol) y monohidrato de hidrazina (125 mg, 2,50 mmol) se disolvieron en tolueno (5 ml) en un reactor y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. El producto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (7 mg, 1%).

10 ¹H-RMN (300MHz, DMSO) δ 1,15 (d, J=6,9Hz, 6H), 2,80 (sep, J=6,8Hz, 1H), 5,83 (br, 1H), 6,72~ 6,76 (m, 2H), 7,48 (t, J=7,8Hz, 1H), 7,64~ 7,70 (m, 2H), 7,75 (d, J=7,9Hz, 1H), 7,83 (d, J=7,7Hz, 1H), 11,24 (s, 1H).

<EJEMPLO 153> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-benzamida

15 Se añadió polvo de hierro (38 mg, 0,68 mmoles) a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-benzamida (0,10 g, 0,23 mmoles) en etanol:agua (10:1, 10 ml) y se calentó durante 3 horas a reflujo. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 50% en hexano) para proporcionar el compuesto del título. 80 mg (86%).

20 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,18 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,84 (sept, J=6,9Hz, 1H, CH) 6,67 (br, 2H, ArH) 6,87-6,89 (m, 1H, ArH) 7,01-7,03 (m, 1H, ArH) 7,40-7,54 (m, 5H, ArH) 7,83-7,86 (m, 2H, ArH).

<EJEMPLO 154> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-metoxibenzamida

25 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-metoxibenzamida (0,10 g, 0,21 mmoles) se disolvió en etanol:agua (10:1, 10 ml) y se calentó durante 3 horas en presencia de polvo de hierro (36 mg, 0,63 mmoles) a reflujo. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 50% en hexano) para proporcionar el compuesto del título. 85 mg (90%).

30 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,19 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,84 (sept, J=6,9Hz, 1H, CH) 3,82 (s, 3H, OCH₃) 6,67-6,72 (m, 2H, ArH) 6,89 (d, J=6,3Hz, 1H, ArH) 7,03-7,09 (m, 2H, ArH) 7,31-7,36 (m, 1H, ArH) 7,43-7,49 (m, 4H, ArH).

<EJEMPLO 155> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-4-clorobenzamida

35 La 4-cloro-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-benzamida (0,08 g, 0,17 mmoles) se disolvieron en etanol:agua (10:1, 10 ml) y se calentaron durante 3 horas en presencia de polvo de hierro (28 mg, 0,50 mmoles) a reflujo. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 50% en hexano) para proporcionar el compuesto del título. 60 mg (80%).

40 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,18 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,84 (sept, J=6,9Hz, 1H, CH) 6,66-6,75 (m, 2H, ArH) 6,88 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,01 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,41-7,46 (m, 4H, ArH) 8,83 (d, J=8,4Hz, 2H, ArH).

<EJEMPLO 156> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-4-nitrobenzamida

45 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-4-nitrobenzamida (0,075 g, 0,15 mmoles) se disolvió en etanol:agua (10:1, 10 ml) y se calentó durante 6 horas en presencia de polvo de hierro (52 mg, 0,92 mmoles) a reflujo. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 50% en hexano) para proporcionar el compuesto del título. 50 mg (76%).

50 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,18 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,83 (sept, J=6,9Hz, 1H, CH) 6,60-6,69 (m, 4H, ArH) 6,86-6,88 (m, 1H, ArH) 6,99-7,01 (m, 1H, ArH) 7,40-7,46 (m, 2H, ArH) 7,60-7,63 (m, 2H, ArH).

<EJEMPLO 157> 1-Amino-4b,9b-dihidroxi-6,8-diisopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona

55 Se disolvió 4b,9b-dihidroxi-6,8-diisopropil-1-nitro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (300 mg, 0,78 mmol) en etanol:agua (10 ml:1 ml). A esta solución, se añadieron Fe (319 mg, 5,7 mmol) y una gota de HCl conc., seguido de calentamiento durante 1 hora a reflujo. Después de la neutralización con una solución de NaHCO₃, la concentración en vacío y la purificación por cromatografía en columna (metanol al 20% en cloruro de metileno) proporcionaron el compuesto del título (90 mg, 33%).

60 ¹H-RMN (300MHz, DMSO) δ 1,09~ 1,17 (m, 12H), 2,81 (sep, J=6,8Hz, 1H), 2,93 (sep, J=6,8Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,64 ~ 6,68 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,08 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,43 (t, J=7,7Hz, 1H), 7,50 (s, 1H).

65

<EJEMPLO 158> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-ciclopropancarboxamida

Una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-ciclopropancarboxamida (0,20 g, 0,49 mmoles) en etanol:agua (10:1, 20 ml) se calentó durante 3 horas en presencia de polvo de hierro (82 mg, 1,47 mmoles) a reflujo. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 50% en hexano) para proporcionar el compuesto del título. 150 mg (81%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 0,74-0,76 (m, 4H, CH₂) 1,17 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 1,72-1,75 (m, 1H, CH) 2,82 (sept, J=6,9Hz, 1H, CH) 6,64 (m, 2H, ArH) 6,84-6,86 (m, 1H, ArH) 6,97-6,99 (m, 1H, ArH) 7,42 (m, 2H, ArH).

<EJEMPLO 159> 1-(4b-Hidroxi-6,8-diisopropil-1-amino-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]-indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-(4-metoxifenil) tiourea

1-(4b-hidroxi-6,8-diisopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-(4-metoxifenil) tiourea (100 mg, 0,78 mmol) se disolvió en etanol:agua (10 ml:1 ml). A esta solución, se le añadió Fe (319 mg, 5,7 mmol) y una gota de HCl conc. y se calentaron durante 1 hora a reflujo. De concentrar al vacío y la purificación por cromatografía en columna (metanol al 20% en cloruro de metileno) proporcionaron el compuesto del título (60 mg, 64%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,22 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃), 2,84 (sep, J=6,9Hz, 1H, CH), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 5,88 (d, J=7,3Hz, 1H, ArH), 6,64- 6,67 (m, 2H, ArH), 6,85- 6,89 (m, 3H, ArH), 6,98- 7,01 (m, 2H, ArH), 7,16 (t, J=7,8 Hz, 1H, ArH), 7,43 (d, J=8,0Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 160> 1-(4b-Hidroxi-6,8-diisopropil-1-amino-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]-indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-(fenil) tiourea

1-(4b-hidroxi-6,8-diisopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)- -3-(fenil) tiourea (100 mg, 0,78 mmol) se disolvió en etanol:agua (10 ml: 1 ml). A esta solución, se le añadió Fe (319 mg, 5,7 mmol) y una gota de HCl conc. y se calentaron durante 1 h a reflujo. De concentrar al vacío y la purificación por cromatografía en columna (metanol al 20% en cloruro de metileno) proporcionaron el compuesto del título (40 mg, 43%).

¹H-RMN (300MHz, acetona-d₆) δ 1,21 (dd, J=6,9Hz, 1,0Hz, 6H, CH₃), 2,84 (sep, J=6,9Hz, 1H, CH), 5,79 (s, 1H, OH), 5,86 (d, J=7,3Hz, 1H, ArH), 6,43 (s, 2H, NH₂), 6,71 (d, J=8,0Hz, 1H, ArH), 6,74 (d, J=1,4Hz, 1H, ArH), 6,85 (dd, J=8,0Hz, 1,4Hz, 1H, ArH), 7,12- 7,22 (m, 3H, ArH), 7,32- 7,35 (m, 3H, ArH), 7,45 (d, J=8,0Hz, 1H, ArH), 8,73 (s, 1H, NH), 8,78 (s, 1H, NH).

<EJEMPLO 161> N-(4b-Hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-tiofeno-2-carboxamida

El ácido tiofencarboxílico (0,13 g, 1,01 mmol) se disolvió en cloruro de metileno anhidro (10 ml) y se agitó durante la noche a 0 °C en presencia de EDCI (0,19 g, 1,01 mmol) y HOBt (0,13 g, 1,01 mmol) (0,30 g, 1,01 mmol). Dado que la reacción no se completó a pesar de un período de tiempo tan largo, se añadieron más EDCI (0,19 g, 1,01 mmol) y HOBt (0,13 g, 1,01 mmol). Sin embargo, no se detectó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó en cloruro de metileno y se lavó con agua. La capa orgánica se secó y se filtró. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) proporcionó el compuesto del título. 0,12 g (29%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,13-1,15 (m, 6H, CH₃) 2,76-2,85 (m, 1H, CH) 6,71 (s, 1H, NH) 6,80 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,05 (s, 1H, ArH) 7,20 (s, 1H, ArH) 7,33 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,50-7,55 (m, 2H, ArH) 7,61 (d, J=2,4Hz, 1H, ArH) 7,76-7,87 (m, 2H, ArH) 8,01 (d, J=7,5 Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 162> 1-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-(4-metoxifenil) urea

1-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-(4-metoxifenil)urea (93 mg, 0,19 mmol) se añadió a 5 ml de EtOH:H₂O (10:1) para formar una solución turbia de color amarillo pálido a la que se añade Fe en polvo (39 mg, 0,70 mmol) y dos gotas de HCl. A continuación, se añadió HCl a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1,5 horas a reflujo. Se observó un nuevo punto justo debajo del material de partida, según lo controlado por TLC. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/Hx (1/2-1/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (65 mg, 0,14 mmol, 74%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ + 2 gotas de CD₃OD) δ 1,18 (d, J=6,9 Hz, 6H), 2,38 (s, br, 5H), 2,82 (hepteto, J=6,9 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 6,07 (d, J=7,4 Hz, 1H), 6,58 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,68 (d, J=1,5 Hz, 1H), 6,81-6,87 (m, 1H), 6,84 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,08 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,17 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J=8,0 Hz, 1H).

<EJEMPLO 163> 1-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-butilurea

1-Butil-3-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-urea (100 mg, 0,228

mmol) se añadió a 5 ml de EtOH: H₂O (10:1) para formar una solución turbia de color amarillento pálido a la que se añadió polvo de Fe (38 mg, 0,680 mmol) y dos gotas de HCl. A continuación, se añadió HCl a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 2,5 horas a reflujo. Se observó un nuevo punto justo debajo del material de partida, según lo controlado por TLC. La mezcla de reacción se filtró, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/Hx (1/2-1/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (66 mg, 0,16 mmol, 71%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ + una gota de CD₃OD) δ 0,87 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,16 (dd, J=6,9, 0,8 Hz, 6H), 1,27 (sexteto, J=7,4 Hz, 2H), 1,36-1,65 (m, 2H), 2,10 (s, br, 3H), 2,79 (hepteto, J=6,9 Hz, 1H), 3,16-3,28 (m, 1H), 3,32-3,44 (m, 1H), 6,63 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,69 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=8,1, 7,4 Hz, 1H).

<EJEMPLO 164> 1-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-(4-fluorofenil) urea

1-(4-fluorofenil)-3-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)urea (187 mg, 0,392 mmol) se añadió a 5 ml de EtOH: H₂O (10:1) para formar una solución turbia de color amarillo pálido a la que se añade Fe en polvo (66 mg, 1,18 mmol) y una gota de HCl. A continuación, se añadió HCl a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1 hora a reflujo. Se observó un nuevo punto justo debajo del material de partida, según lo controlado por TLC. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/Hx (1/2-1/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (107 mg, 0,239 mmol, 61%).

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,23 (d, J=6,9 Hz, 6H), 2,85 (hepteto, J=6,9 Hz, 1H), 5,87 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,64-6,67 (m, 2H), 6,87 (dd, J=8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,05-7,20 (m, 5H), 7,48 (d, J=6,5 Hz, 1H).

<EJEMPLO 165> 1-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-(terc-butil) urea

1-(terc-butil)-3-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il) urea (99 mg, 0,23 mmol) se añadió a 5 ml de EtOH:H₂O (10:1) para formar una solución turbia de color amarillento pálido a la que se añade Fe en polvo (38 mg, 0,668 mmol) y dos gotas de HCl. A continuación, se añadió HCl a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1,5 horas a reflujo. Se observó un nuevo punto (PK344) justo debajo del material de partida, según se controló por TLC. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/Hx (1/2-1/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (84 mg, 0,21 mmol, 91%).

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,17 (dd, J=6,9, 1,9 Hz, 6H), 1,23 (s, 9H), 2,73-2,88 (m, 1H), 6,58-6,72 (m, 2H), 6,81 (d, br, J=7,3 Hz, 1H), 6,99 (d, br, J=6,9 Hz, 1H), 7,31 (d, br, J=7,2 Hz, 1H), 7,38-7,52 (m, 1H).

<EJEMPLO 166> N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-formamida

N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-acetamida (123 mg, 0,334 mmol) se añadió a 5 ml de EtOH:H₂O (10:1) para formar una solución turbia amarillenta pálida a la que se le añade polvo de Fe (46 mg, 0,83 mmol) y una gota de HCl. A continuación, se añadió HCl a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 2 horas a reflujo. Se observó un nuevo punto justo debajo del material de partida, según lo controlado por TLC. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/Hx (1/2-1/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (72 mg, 0,21 mmol, 64%).

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1,18 (dd, J=6,9, 1,4 Hz, 6H), 2,83 (hepteto, J=6,9 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,68-6,76 (m, 1H), 6,84 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,00 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,41-7,50 (m, 1H), 8,10 (s, 1H).

<EJEMPLO 167> N-(1-Formamido-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-acetamida

Una mezcla de ácido fórmico (5 ml) y anhídrido acético (10 ml) se agitó a 80°C durante 30 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió una solución de N-(1-amino-9b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-il)-acetamida (200 mg, 0,57 mmol) en cloruro de metileno, seguido de agitación a temperatura ambiente. Después de la eliminación del disolvente, la adición de una pequeña cantidad de cloruro de metileno formó un precipitado blanco. Esto se filtró para proporcionar el compuesto del título (170 mg, 79%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,16 (dd, J=6,9Hz, 1,6Hz, 6H, CH₃), 1,99 (s, 3H, CH₃), 2,82 (sep, J=6,9Hz, 1H, CH), 6,65 (s, 1H, CH₃), 6,88 (dd, J=7,9Hz, 1,0Hz, 1H, ArH), 7,38 (d, J=7,9Hz, 1H, ArH), 7,59 (d, J=7,6Hz, 1H, ArH), 7,75 (t, J=8,0Hz, 1H, ArH), 8,46 (s, 1H), 8,50 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 168> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il) metanosulfonamida

A N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-metanosulfonamida

(150 mg, 0,36 mmol) se agregó una mezcla de etanol:agua (10 ml: 1 ml), Fe (80 mg, 1,43 mmol) y dos gotas de HCl conc. en ese orden. Después de calentar durante 2 horas a reflujo, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:2) para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 43%).

5 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,34 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃), 3,09 (sep, J = 6,9Hz, 1H, CH), 3,34 (s, 3H, SCH₃), 7,11 (d, J=7,7Hz, 1H, ArH), 7,28- 7,35 (m, 2H, ArH), 7,56 (s, 1H, ArH), 7,73 (d, J=7,9Hz, 1H, ArH), 7,81 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH).

10 <EJEMPLO 169> (1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il) fosfoamidato de dietilo

Se disolvió (4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-fosfoamidato de dietilo (0,050 g, 0,11 mmoles) en una mezcla de etanol:agua (10:1, 10 ml). A esta solución, se le añadió polvo de hierro (20 mg, 0,36 mmoles) y 2-3 gotas de HCl conc. antes de calentar durante 2,5 horas a reflujo. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo, se filtró para eliminar el polvo de hierro y se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró, seguido de separación y purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 30% mezclado con hexano al 50%) para proporcionar el compuesto del título. 6 mg (13%).

15 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,13 (t, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 1,26 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,88 (sept, J=6,9Hz, 1H, CH) 3,65- 3,89 (m, 4H, CH₂) 6,69 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 6,83-6,86 (m, 2H, ArH) 7,03 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,30 (d, J=8,1 Hz, 1H, ArH) 7,40 (t, J=8,1 Hz, 1H, ArH).

20 <EJEMPLO 170> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-4-cianobenzamida

25 Se añadió polvo de hierro (30 mg, 0,38 mmoles) y 3 gotas de HCl conc. a una solución de 4-ciano-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)benzamida (0,06 g, 0,13 mmoles) en etanol:agua (10:1, 20 ml) y se calentó durante 3 horas a reflujo. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo, se filtró para eliminar el polvo de hierro y se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró, seguido de separación y purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 30% mezclado con hexano al 30%) para proporcionar el compuesto del título. 50 mg (89%).

30 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,17 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,83 (sept, J=6,9Hz, 1H, CH) 6,67 (br, 2H, ArH) 6,86-6,88 (m, 1H, ArH) 7,00-7,02 (m, 1H, ArH) 7,43-7,45 (m, 2H, ArH) 7,77-7,80 (m, 2H, ArH) 7,96-7,99 (m, 2H, ArH).

35 <EJEMPLO 171> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-naftamida

40 Se añadió polvo de hierro (35 mg, 0,60 mmoles) y 3 gotas de HCl conc. a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-naftamida (0,10 g, 0,20 mmoles) en etanol:agua (10:1, 10 ml) y se calentó durante 3 horas a reflujo. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo, se filtró para eliminar el polvo de hierro y se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró, seguido de separación y purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 30% mezclado con hexano al 40%) para proporcionar el compuesto del título. 85 mg (90%).

45 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,20 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,86 (sept, J=6,9Hz, 1H, CH) 6,68-6,72 (m, 2H, ArH) 6,90 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,03 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,44-7,59 (m, 4H, ArH) 7,89-7,97 (m, 4H, ArH) 8,45 (s, 1H, ArH).

50 <EJEMPLO 172> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida

55 Se añadió polvo de hierro (33 mg, 0,58 mmoles) y 3 gotas de HCl conc. a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida (0,10 g, 0,19 mmoles) en etanol:agua (10:1, 10 ml) y se calentó durante 3 horas a reflujo. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo, se filtró para eliminar el polvo de hierro y se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró, seguido de separación y purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 30% mezclado con hexano al 30%) para proporcionar el compuesto del título. 85 mg (90%).

60 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,19 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,85 (sept, J=6,9Hz, 1H, CH) 6,68-6,76 (m, 2H, ArH) 6,89 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 7,02 (d, J=7,2Hz, 1H, ArH) 7,34=7,45 (m, 5H, ArH) 7,53-7,59 (m, 4H, ArH) 7,92-7,94 (m, 2H, ArH).

65 <EJEMPLO 173> 1-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-etilurea

Se añadió Fe (61 mg, 1,09 mmol) y 2 gotas de HCl conc. a una solución de 1-(1-nitro-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-

9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-etilurea (150 mg, 0,36 mmol) en una mezcla de etanol:agua (10 ml:1 ml) y se calentó durante 3 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:1) produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (50 mg, 36%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CD_3OD) δ 1,08 (t, J=7,1Hz, 3H, CH_3), 1,19 (d, J=6,9Hz, 6H, CH_2), 2,80 (sep, J=6,9Hz, 1H, CH), 3,32~ 3,43 (m, 2H, CH_2), 6,60 (d, J=1,3Hz, 1H, ArH), 6,70 (d, J=8,2Hz, 1H, ArH), 6,79 (dd, J=8,0Hz, 1,3Hz, 1H, ArH), 6,91 (d, J=7,3Hz, 1H, ArH), 7,36~ 7,44 (m, 2H, ArH).

10 <EJEMPLO 174> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-tetrahydrofurano-2-carboxamida

15 Se añadió Fe (38 mg, 0,68 mmol) y 2 gotas de HCl conc. a una solución de 2N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)tetrahydrofurano-2-carboxamida (100 mg, 0,23 mmol) en una mezcla de etanol:agua (10 ml:1 ml) y se calentó durante 3 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:1) produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (70 mg, 75%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CD_3OD) δ 1,14 (d, J=6,9Hz, 6H, CH_3), 1,78~ 2,08 (m, 3H, CH_2), 2,11~ 2,23 (m, 1H, CH_2), 2,80 (sep, J=6,9Hz, 1H, CH), 3,75~ 3,87 (m, 1H, OCH_2), 3,91~ 4,04 (m, 1H, OCH_2), 4,30~ 4,34 (m, 1H, OCH), 6,63~ 6,67 (m, 2H, ArH), 6,83 (d, J=7,9Hz, 1H, ArH), 6,98 (d, J=7,3Hz, 1H, ArH), 7,32~ 7,43 (m, 2H, ArH).

25 <EJEMPLO 175> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

30 Se añadió polvo de hierro (0,10 g, 1,8 mmol), HCl conc. (0,03 ml) y agua (0,8 ml) en ese orden a una solución de 2,2,2-trifluoro-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-acetamida (0,11 g, 0,25 mmol) en etanol absoluto (8 ml) y se calentó durante 3 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró para eliminar el polvo de hierro. El filtrado se concentró al vacío y se sometió durante 30 minutos a cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) empaquetada con gel de sílice tratado con Et_3N para proporcionar el compuesto del título. 90 mg (90%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CD_3OD) δ 1,17 (d, J=6,9Hz, 6H, CH_3) 2,80-2,85 (m, 1H, CH) 6,66-6,72 (m, 2H, ArH) 6,86 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 6,98 (d, J=7,2 Hz, 1H, ArH) 7,33-7,36 (m, 1H, ArH) 7,45 (t, J=7,8 Hz, 1H, ArH).

40 <EJEMPLO 176> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida

45 Se añadió Fe (60 mg, 1,08 mmol) y 2 gotas de HCl conc. a una solución de 1,1,1-trifluoro-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-metanosulfonamida (170 mg, 0,36 mmol) en etanol:agua (10 ml:1 ml) y se calentó durante 3 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:1) produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (140 mg, 88%).

50 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CD_3OD) δ 1,16 (dd, J=6,9Hz, 1,6Hz, 6H, CH_3), 2,82 (sep, J=6,9Hz, 1H, CH), 6,64 (s, 1H, ArH), 6,67 (d, J=8,2Hz, 1H, ArH), 6,85 (d, J=7,7Hz, 1H, ArH), 7,00 (d, J=7,4Hz, 1H, ArH), 7,35 (d, J=8,0Hz, 1H, ArH), 7,45 (t, J=7,8Hz, 1H, ArH).

55 <EJEMPLO 177> N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-formamida

60 Se agitó una mezcla de ácido fórmico (2,5 ml) y anhídrido acético (5,0 ml) a 80°C durante 30 minutos, y luego se enfrió a temperatura ambiente antes de añadirle una solución de 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (400 mg, 1,35 mmol) en DCM. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se concentró, se extrajo con acetato de etilo y agua y se concentró de nuevo al vacío. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30% mezclado con hexano al 30%) para proporcionar el compuesto del título. 140 mg (32%).

65 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1,16 (dd, J=6,9 Hz, J=2,4, 6H, CH_3) 2,82 (hept., J=6,9 Hz, 1H, CH) 6,65 (s, 1H, ArH/NH/OH) 6,87 (d, J=7,8 1H, ArH) 7,35 (d, J=7,8, 1H, ArH.) 7,65 - 7,80 (m, 2H, ArH) 7,81 - 7,9 (m, 2H, ArH) 8,10 (s, 1H, NH/CHO).

70 <EJEMPLO 178> 1,1,1-Trifluoro-N-(4b-hidroxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-metanosulfonamida

75 Se añadieron anhídrido metanosulfónico (229 mg, 0,81 mmol) y trietilamina (123 mg, 1,22 mmol) a una solución de 4b-amino-9b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]-inden-10-ona (200 mg, 0,68 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de concentrar al vacío, la purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2) produjo el compuesto del título en forma de un sólido rojo (220 mg, 32%).

80 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1,16 (d, J=6,9Hz, 6H, CH_3), 2,81 (sep, J=6,9Hz, 1H, CH), 6,68 (s, 1H, ArH), 6,81 (d),

J=7,6Hz, 1H, ArH), 7,54 (d, J=7,9Hz, 1H, ArH), 7,51 (t, J=7,5Hz, 1H, ArH), 7,75- 7,82 (m, 2H, ArH), 8,01 (d, J=7,8 Hz, 1H, ArH).

5 <EJEMPLO 179> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-fenilacetamida

10 Se añadió polvo de hierro (61 mg, 1,09 mmoles) y 3 gotas de HCl conc. a una solución de N-(4b-hidroxi-7- isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-fenilacetamida (0,10 g, 0,22 mmoles) en etanol:agua (10:1, 10 ml) y se calentó durante 12 horas a reflujo. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el polvo de hierro y se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 50% en hexano) para proporcionar el compuesto del título. 75 mg (81%).

15 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,17 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,82 (sept, J=6,9Hz, 1H, CH) 3,59 (s, 2H, CH₂) 6,64 (br, 2H, ArH) 6,83 (br, 1H, ArH) 6,96-6,98 (br, 1H, ArH) 7,19-7,41 (m, 6H, ArH).

20 <EJEMPLO 180> (E)-N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-(3,4-diclorofenil) acrilamida

25 Se añadió polvo de hierro (42 mg, 0,74 mmoles) y 3 gotas de HCl conc. a una solución de (E)-3-(3,4-diclorofenil)- N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-acrilamida (0,08 g, 0,15 mmoles) en etanol:agua (10:1, 10 ml) y se calentó durante 12 horas a reflujo. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el polvo de hierro y se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró al vacío. Se añadió una pequeña cantidad de metanol al concentrado para formar un precipitado que luego se filtró para proporcionar el compuesto del título. 30 mg (80%).

25 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,18 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,84 (sept, J=6,9Hz, 1H, CH) 6,66-6,79 (m, 3H, ArH) 6,86-6,88 (m, 1H, ArH) 6,99-7,01 (m, 1H, ArH) 7,34-7,54 (m, 5H, ArH) 7,74 (s, 1H, ArH).

30 <EJEMPLO 181> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-4-(benciloxi)benzamida

35 Se añadió polvo de hierro (26 mg, 0,47 mmoles) y 2 gotas de HCl conc. a una solución de 4-bencil-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-benzamida (0,05 g, 0,094 mmoles) en etanol:agua (10:1, 10 ml) y se calentó durante 6 horas a reflujo. Después de eliminar el polvo de hierro por filtración, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró al vacío. Se añadió una pequeña cantidad de metanol al concentrado para formar un precipitado que luego se filtró para proporcionar el compuesto del título. 15 mg (32%).

35 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,18 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,83 (sept, J=6,9Hz, 1H, CH) 5,12 (s, 2H, CH₂) 6,67 (s, 2H, ArH) 6,85 (s, 1H, ArH) 7,00-7,03 (s, 3H, ArH) 7,18-7,43 (m, 7H, ArH) 7,80-7,83 (m, 2H, ArH).

40 <EJEMPLO 182> 2 -([1,1'-Bifenil] -4-il)-N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-acetamida

45 Se añadió polvo de hierro (31,3 mg, 0,56 mmoles) y 3 gotas de HCl conc. a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b il) bifenil-4-carboxamida (0,1 g, 0,18 mmoles) en etanol:agua (10:1, 10 ml) y se calentó durante 4 horas a reflujo. Después de eliminar el polvo de hierro por filtración, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró al vacío. Se añadió una pequeña cantidad de metanol al concentrado para formar un precipitado que luego se filtró para proporcionar el compuesto del título. 50 mg (54%).

50 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,17 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,83 (sept, J=6,9Hz, 1H, CH) 3,64 (s, 2H, CH₂) 6,65 (s, 2H, ArH) 6,83-6,86 (br, 1H, ArH) 6,98 (br, 1H, ArH) 7,27-7,43 (m, 7H, ArH) 7,53-7,60 (m, 4H, ArH).

55 <EJEMPLO 183> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-metoxibenzamida

60 Se añadió polvo de hierro (0,13 g, 2,46 mmol), HCl conc. (0,03 ml) y agua (1 ml) en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-metoxibenzamida (0,16 g, 0,33 mmol) en etanol absoluto (10 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró para eliminar el polvo de hierro. El filtrado se purificó a 30°C mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) empacutado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 54%).

60 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,22-1,23 (m, 6H, CH₃) 2,81-2,90 (sept, 1H, CH) 4,00 (s, 3H, OCH₃) 6,71 (s, 1H, ArH) 6,86 (s, 1H, ArH) 7,04-7,07 (m, 2H, ArH) 7,12-7,15 (m, 2H, ArH) 7,50-7,55 (m, 3H, ArH) 7,94 (s, 1H, ArH).

65 <EJEMPLO 184> (2R)-1-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-ilamino)- 1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo

Se añadieron EDCI (233 mg, 1,22 mmol) y HOBt (165 mg, 1,22 mmol) a una solución de Boc-L-alanina (231 mg, 1,22 mmol) en cloruro de metileno (20 ml). 20 min después, 4b-amino-9b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxaindeno[2,1-a]-inden-10-ona (300 mg, 1,02 mmol) se añadió a la solución y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno y después, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2) produjo el compuesto del título (368 mg, 77%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,16 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃), 1,33~ 1,47 (m, 9H, CH₃), 1,59 (s, 3H, CH₃), 2,81 (sep, J=6,9 Hz, 1H, CH), 4,19 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 6,69 (s, 1H, ArH), 6,79~ 6,83 (m, 1H, ArH), 7,28 (m, 1H, ArH), 7,54 (t, J=7,4Hz, 1H, ArH) 7,76~ 7,81 (m, 2H, ArH), 7,99 (d, J=7,6Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 185> (2R)-1-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-ilamino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilcarbamato de terc-butilo

Se añadieron EDCI (233 mg, 1,22 mmol) y HOBt (165 mg, 1,22 mmol) a una solución de Boc-L-fenilalanina (324 mg, 1,22 mmol) en cloruro de metileno (20 ml). 20 min después, 4b-amino-9b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxaindeno[2,1-a]-inden-10-ona (300 mg, 1,02 mmol) se añadió a la solución y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno y agua, y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2) produjo el compuesto del título (480 mg, 87%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,13 9m, 6H, CH₃), 1,40 (m, 1H, CH), 2,99 '3,12 (m, 2H, CH₂), 4,29~ 4,42 (m, 1H, CH), 4,90 ~ 5,01 (m, 1H, CH), 6,68 (s, 1H, ArH), 6,76~ 6,84 (m, 1H, ArH), 7,10~ 7,21 (m, 3H, ArH), 7,27~ 7,34 (m, 3H, ArH), 7,48~ 7,55 (m, 1H, ArH), 7,75~ 7,80 (m, 2H, ArH), 7,96~ 8,01 (m, 1H, ArH).

<EJEMPLO 186> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-metilbenzamida

Se añadió Fe (66 mg, 1,18 mmol) y 2 gotas de HCl conc. a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-metilbenzamida (180 mg, 0,39 mmol) en etanol:H₂O (20 ml: 2 ml) y se calentó durante 2,5 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (134 mg, 80%).

¹H-RMN (500MHz, CD₃OD) δ 1,16 (d, J=6,8Hz, 6H, CH₃), 2,45 (s, 3H, ArH), 2,82 (sep, J=6,8Hz, 1H, CH), 6,64 (s, 1H, ArH), 6,68 (d, J=8,3Hz, 1H, ArH), 6,85 (d, J=7,3Hz, 1H, ArH), 7,03 (d, J=7,3Hz, 1H, ArH), 7,18~ 7,22 (m, 2H, ArH), 7,30 (t, J=7,4Hz, 1H, ArH), 7,41~ 7,46 (m, 2H, ArH), 7,51 (d, J=7,3Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 187> N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-metilbenzamida

Se añadió Fe (66 mg, 1,18 mmol) y 2 gotas de HCl conc. a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-metilbenzamida (1800 mg, 0,39 mmol) en etanol:H₂O (10 ml: 1 ml) y se calentó durante 3 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (88 mg, 52%).

¹H-RMN (500MHz, CD₃OD) δ 1,18 (dd, J=6,9Hz, 1,4Hz, 6H, CH₃), 2,36 (s, 3H, ArH), 2,84 (sep, J=6,8Hz, 1H, CH), 6,67 ~ 6,70 (m, 2H, ArH), 6,87~ 6,88 (m, 1H, ArH), 7,02~ 7,03 (m, 1H, ArH), 7,28~ 7,35 (m, 2H, ArH), 7,45 (m, 1H, ArH), 7,63 (d, J=7,6Hz, 1H, ArH), 7,67 (s, 1H, ArH).

<EJEMPLO 188> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-4-metilbenzamida

Se añadió Fe (59 mg, 1,05 mmol) y 2 gotas de HCl conc. a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-4-metilbenzamida (160 mg, 0,35 mmol) en etanol:H₂O (20 ml:2 ml) y se calentó durante 4 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (106 mg, 71%).

¹H-RMN (500MHz, CD₃OD) δ 1,16 (d, J=6,8Hz, 6H, CH₃), 2,35 (s, 3H, ArH), 2,81 (sep, J=6,8Hz, 1H, CH), 6,65~ 6,69 (m, 2H, ArH), 6,86 (d, J=7,4Hz, 1H, ArH), 7,00 (d, J=7,4Hz, 1H, ArH), 7,22 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH), 7,41 ~ 7,46 (m, 2H, ArH), 7,74 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 189> Benzoato de metil-4-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-ilcarbamoilo)

Se añadió Fe (93 mg, 1,67 mmol) y 2 gotas de HCl conc. a una solución de benzoato de 4-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-ilcarbamoilo) (280 mg, 0,56 mmol) en etanol:H₂O (20

ml: 2 ml) y se calentó durante 3 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (186 mg, 71%).

¹H-RMN (500MHz, CD₃OD) δ 1,16 (d, J=6,5Hz, 6H, CH₃), 2,81 (sep, J=6,5Hz, 1H, CH), 3,89 (s, 3H, OCH₃), 6,65~ 6,68 (m, 2H, ArH), 6,86 (d, J=7,4Hz, 1H, ArH), 7,02 (d, J=6,9Hz, 1H, ArH), 7,41~ 7,46 (m, 2H, ArH), 7,93 (d, J=8,1Hz, 2H, ArH), 8,04 (d, J=8,0Hz, 2H, ArH).

<EJEMPLO 190> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-clorobenzamida

Se añadió polvo de hierro (0,17 g, 3,04 mmol), HCl conc. (0,03 ml) y agua (1 ml) en ese orden a una solución de 3-cloro-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-benzamida (0,20 g, 0,41 mmol) en etanol absoluto (10 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró para eliminar el polvo de hierro. El filtrado se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó varias veces con agua, y la capa orgánica se secó, se filtró y se sometió durante 30 minutos a cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) empacquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar compuesto del título. 90 mg (93%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,19 (dd, J=6,9, 2,1Hz, 6H, CH₃) 2,85-2,87 (sept., 1H, CH) 6,68-6,78 (m, 2H, ArH) 6,82-6,86 (m, 1H, ArH) 6,95-7,03 (m, 1H, ArH) 7,38-7,60 (m, 4H, ArH) 7,77-7,79 (m, 1H, ArH) 7,87-7,90 (m, 1H, ArH).

<EJEMPLO 191> N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3,5-dimetilbenzamida

Se añadió polvo de hierro (0,04 g, 0,77 mmol), HCl conc. (0,01 ml) y agua (0,5 ml) en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3,5-dimetilbenzamida (50 mg, 0,10 mmol) en etanol absoluto (5 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró para eliminar el polvo de hierro. El filtrado se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó varias veces con agua, y la capa orgánica se secó, se filtró y se sometió durante 30 minutos a cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) empacquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar compuesto del título. 30 mg (68%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,18-1,20 (m, 6H, CH₃) 2,33 (s, 6H, CH₃) 2,81-2,87 (sept., 1H, CH) 6,67-6,70 (m, 2H, ArH) 6,84-6,86 (m, 1H, ArH) 7,03-7,05 (m, 1H, ArH) 7,18 (s, 1H, ArH) 7,46 (s, 4H, ArH).

<EJEMPLO 192> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2,4,6-triclorobenzamida

Se añadió polvo de hierro (37 mg, 0,66 mmoles) y 2 gotas de HCl conc. a una solución de 2,4,6-tricloro-N-(4bhidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran) 9b-il)-benzamida (0,12 g, 0,22 mmoles) en etanol:agua (10:1, 10 ml) y se calentó durante 3 horas a reflujo. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo, se filtró para eliminar el polvo de hierro y se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 30% mezclado con hexano al 20%) para proporcionar el compuesto del título. 85 mg (75%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,17 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,83 (sept, J=6,9Hz, 1H, CH) 6,62-6,75 (m, 2H, ArH) 6,83 (m, 1H, ArH) 7,05 (m, 1H, ArH) 7,36-7,54 (m, 3H, ArH) 7,89 (s, 1H, ArH).

<EJEMPLO 193> N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-fluoroacetamida

Se añadió Fe (63 mg, 1,12 mmol) y 3 gotas de HCl conc. a una solución de 2-fluoro-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-acetamida (150 mg, 0,37 mmol) en etanol:H₂O (20 ml:2 ml), y se calentó durante 2,5 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (EtOAc: hexano=1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (63 mg, 46%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,15 (d, J=6,3Hz, 6H, CH₃), 2,82 (sep, J=6,3Hz, 1H, CH), 4,84 (d, J=45Hz, 2H, CH₂F), 6,65~ 6,68 (m, 2H, ArH), 6,84~ 6,87 (m, 1H, ArH), 6,97~ 6,99 (m, 1H, ArH), 7,35~ 7,45 (m, 2H, ArH).

<EJEMPLO 194> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-cloroacetamida

Se añadió Fe (45 mg, 0,79 mmol) y 3 gotas de HCl conc. a una solución de 2-cloro-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-acetamida (110 mg, 0,26 mmol) en etanol:H₂O (10 ml:1 ml) y se calentó durante 3 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (EtOAc: hexano=1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (98 mg, 97%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,15 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃), 2,81 (sep, J=6,9Hz, 1H, CH), 4,10 (d, J=4,0Hz, 2H,

CH₂Cl), 6,64- 6,67 (m, 2H, ArH), 6,83- 6,87 (m, 1H, ArH), 6,98 (d, J=7,3Hz, 1H, ArH), 7,35- 7,42 (m, 2H, ArH).

<EJEMPLO 195> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)- 2,2-dicloroacetamida

Se añadió Fe (36 mg, 0,65 mmol) y 2 gotas de HCl conc. a una solución de 2,2-dicloro-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-acetamida (90 mg, 0,22 mmol) en etanol: H₂O (10 ml:1 ml), y se calentó durante 3 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (EtOAc: hexano=1:2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (62 mg, 74%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,15 (d, J=6,6Hz, 6H, CH₃), 2,81 (sep, J=6,6Hz, 1H, CH), 6,06 (t, J=5,4Hz, 1H, CHF₂), 6,65- 6,68 (m, 2H, ArH), 6,84- 6,87 (m, 1H, ArH), 6,97- 6,99 (m, 1H, ArH), 7,35- 7,45 (m, 2H, ArH).

<EJEMPLO 196> 1-amino-9b-(4-butil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4b-hidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona

Una solución de 9b-(4-butil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-4bH-benzo[d]indeno [1, 2- b] furan-10(9bH)-ona (0,080 g, 0,18 mmol) en etanol:agua (10:1, 10 ml) se calentó durante 23 horas en presencia de polvo de hierro (38 mg, 0,68 mmol) a reflujo . La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró para eliminar el polvo de hierro, seguido de extracción con acetato de etilo y agua. La separación y purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30% mezclado con hexano al 50%) proporcionó el compuesto del título. 50 mg (67%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD): δ 0,93 (t, J=7,2Hz, 3H, CH₃) 1,23 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 1,33-1,41 (m, 2H, CH₂) 1,58-1,68 (m, 2H, CH₂) 2,69 (t, J=7,2Hz, 2H, CH₂) 2,90 (sept, J=6,9Hz, 1H, CH) 6,79 (br, 2H, ArH) 6,98-7,03 (m, 2H, ArH) 7,22-7,41 (m, 2H, ArH) 7,50-7,55 (m, 1H, ArH).

<EJEMPLO 197> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-picolinamida

Se añadió polvo de hierro (0,18 g, 3,2 mmol), HCl conc. (0,03 ml) y agua (0,8 ml) en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-picolinamida (0,20 g, 0,44 mmol) en etanol absoluto (8 ml) y se calentó durante 4 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró para eliminar el polvo de hierro. El filtrado se concentró al vacío y se purificó durante 30 minutos por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2 a cloruro de metileno:MeOH=20:1) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 80 mg (43%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,20 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,83-2,87 (m, 1H, CH) 6,70 (s, 2H, ArH) 6,89 (d, J=7,2Hz, 1H, ArH) 7,02 (d, J=7,2Hz, 1H, ArH) 7,45-7,48 (m, 2H, ArH) 7,55 (t, J=6,0Hz, 1H, ArH) 7,90-7,97 (m, 2H, ArH) 8,62 (d, J=3,6Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 198> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-nicotinamida

Se añadió polvo de hierro (0,18 g, 3,2 mmol), HCl conc. (0,03 ml) y agua (1 ml) en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-nicotinamida (0,20 g, 0,44 mmol) en etanol absoluto (10 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró para eliminar el polvo de hierro. El filtrado se concentró al vacío y se purificó durante 30 minutos por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2 a cloruro de metileno: MeOH=20: 1) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 140 mg (75%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,18 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,79-2,88 (m, 1H, CH) 6,67-6,70 (m, 2H, ArH) 6,88 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,01 (d, J=7,2Hz, 1H, ArH) 7,43-7,51 (m, 3H, ArH) 8,25 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 8,65 (d, J=3,9Hz, 1H, ArH) 9,00 (s, 1H, ArH).

<EJEMPLO 199> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-isonicotinamida

Se añadió polvo de hierro (0,09 g, 16,3 mmol), HCl conc. (0,03 ml) y agua (1 ml) en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-isonicotinamida (0,10 g, 0,22 mmol) en etanol absoluto (10 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró para eliminar el polvo de hierro. El filtrado se concentró al vacío y se purificó durante 30 minutos mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:1) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 62 mg (68%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) y 1,18 (d, J=6,6Hz, 6H, CH₃) 2,82-2,86 (m, 1H, CH) 6,67-6,71 (s, 2H, ArH) 6,89 (d, J=7,5Hz 1H, ArH) 7,01 (d, J=7,2 Hz, 1H, ArH) 7,43-7,48 (m, 2H, ArH) 7,79-7,80 (m, 2H, ArH) 8,64-8,66 (m, 2H, ArH).

<EJEMPLO 200> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-pirazina-2-carboxamida

Se añadió polvo de hierro (0,09 g, 1,63 mmol), HCl conc. (0,03 ml) y agua (0,8 ml) en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-pirazina-2-carboxamida (0,10 g, 0,22 mmol) en etanol absoluto (8 ml) y se calentó durante 3 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró para eliminar el polvo de hierro. El filtrado se concentró al vacío y se purificó durante 30 minutos mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:1) empaquetado con gel de sílice tratado con Et3N para proporcionar el compuesto del título. 90 mg (98%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,19 (d, J=6,6Hz, 6H, CH₃) 2,80-2,89 (m, 1H, CH) 6,69-6,72 (m, 2H, ArH) 6,89 (d, J=8,1Hz 1H, ArH) 7,02 (d, J=7,2 Hz, 1H, ArH) 7,43-7,49 (m, 2H, ArH) 8,66 (s, 1H, ArH) 8,78 (s, 1H, ArH) 9,14 (s, 1H, ArH) ArH).

<EJEMPLO 201> N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il) furano-2-carboxamida

Se añadió polvo de hierro (0,09 g, 1,68 mmol), HCl conc. (0,03 ml) y agua (0,8 ml) en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-furano-2-carboxamida (0,10 g, 0,23 mmol) en etanol absoluto (8 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró para eliminar el polvo de hierro. El filtrado se concentró al vacío y se purificó durante 30 minutos mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2) empaquetado con gel de sílice tratado con Et3N para proporcionar el compuesto del título. 52 mg (56%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) y 1,18 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,79-2,85 (m, 1H, CH) 6,56 (d, J=1,5Hz, 1H, ArH) 6,67 (s, 2H, ArH) 6,87 (d, J=6,0Hz, 1H, ArH) 7,00 (d, J=6,0Hz, 1H, ArH) 7,12 (d, J=3,3Hz, 1H, ArH) 7,43-7,51 (m, 2H, ArH) 7,64 (s, 1H, ArH).

<EJEMPLO 202> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinolina-8-carboxamida

Se añadió polvo de Fe (35 mg, 0,60 mmoles) y 3 gotas de HCl conc. a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinolina-8-carboxamida (0,10 g, 0,20 mmoles) en etanol:agua (10:1, 10 ml) y se calentó durante 3 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró para eliminar el polvo de hierro. La filtración se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 30% mezclado con hexano al 40%) para proporcionar el compuesto del título. 80 mg (85%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD): δ 1,23 (dd, J=1,5Hz, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,84 (sept, J=6,9Hz, 1H, CH) 6,69 (s, 2H, ArH) 6,89 (s, 1H, ArH) 7,01 (s, 1H, ArH) 7,45-7,67 (m, 3H, ArH) 7,72 (s, 1H, ArH) 8,14-8,17 (m, 1H, ArH) 8,46-8,58 (m, 2H, ArH) 8,86 (s, 1H, ArH).

<EJEMPLO 203> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinolina-6-carboxamida

Se añadió polvo de Fe (68 mg, 1,21 mmoles) y 3 gotas de HCl conc. a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinolina-6-carboxamida (0,20 g, 0,40 mmoles) en etanol:agua (10:1, 20 ml) y se calentó durante 3 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró para eliminar el polvo de hierro. La filtración se concentró al vacío y se recristalizó en acetato de etilo al 30% mezclado con hexano al 30% para proporcionar el compuesto del título. 130 mg.

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD): δ 1,19 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,85 (sept, J=6,9Hz, 1H, CH) 6,70 (br, 2H, ArH) 6,88-6,90 (m, 1H, ArH) 7,03-7,06 (m, 1H, ArH) 7,48 (br, 2H, ArH) 7,58-7,62 (m, 1H, ArH) 8,05-8,08 (m, 1H, ArH) 8,10-8,19 (m, 1H, ArH) ArH) 8,43-8,51 (m, 2H, ArH) 8,91-8,93 (m, 1H, ArH).

<EJEMPLO 204> N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il) benzofurano-2-carboxamida

Se añadió Fe (69 mg, 1,24 mmol) y 2 gotas de HCl conc. Se añadió HCl a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il) benzofurano-2-carboxamida (200 mg, 0,41 mmol) en etanol:agua (10 ml: 1 ml) y se calentó durante 3 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (118 mg, 63%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,12 (d, J=6,7Hz, 6H, CH₃), 2,77 (sep, J=6,7Hz, 1H, CH), 6,65~ 6,67 (m, 2H, ArH), 6,85 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH), 7,03 (d, J=7,3Hz, 1H, ArH), 7,24 (t, J=7,4Hz, 1H, ArH), 7,35~ 7,43 (m, 2H, ArH), 7,46~ 7,53 (m, 3H, ArH), 7,63 (d, J=7,7Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 205> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-metilbenzofurano-2-carboxamida

Se añadió Fe (67 mg, 1,2 mmol) y 2 gotas de HCl conc. a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-metilbenzofurano-2-carboxamida (200 mg, 0,40 mmol) en un

disolvente de etanol:agua (10 ml: 1 ml), y se calentó durante 23 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (162 mg, 86%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,20 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃), 2,49 (s, 3H, CH₃), 2,85 (sep, J=6,9Hz, 1H, CH), 6,70 (m, 2H, ArH), 6,89 (m, 1H, ArH), 7,03 (m, 1H, ArH), 7,31 (t, J=7,1Hz, 1H, ArH), 7,42- 7,55 (m, 4H, ArH), 7,66 (d, J=7,7Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 206> N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-4-metiltiazol 5-carboxamida

Se añadió N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida (81 mg, 0,17 mmol) a 5 ml de EtOH:H₂O (10:1) para formar una solución turbia de color amarillo pálido a la que se añade a continuación Fe en polvo (29 mg, 0,51 mmol) y una gota de HCl conc. a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante TLC preparativa en gel de sílice usando EtOAc/Hx (1/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (54 mg, 0,12 mmol, 73%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) parece ser una mezcla de 2 isómeros δ 1,17-1,21 (m, 6H), 2,71 (s, 1H), 2,77 (2H), 2,78-2,89 (m, 1H), 5,56 (s, br, 1H), 5,58 (s, 0,6H), 5,75 (s, br, 0,8H), 6,63 (dd, J=8,2, 0,5 Hz, 0,6H), 6,71-6,85 (m, 2H), 6,91 -6,96 (m, 2H), 7,19 (dd, J=7,4, 0,5 Hz, 0,6H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,48-7,60 (m, 1H), 8,72 (s, 0,4H), 8,75 (d, J=3,9 Hz, 1H).

<EJEMPLO 207> (4R)-N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxotiazolidina-4-carboxamida

(4R)-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-oxotiazolidina-4-carboxamida (100 mg, 0,213 mmol) se añadió a 5 ml de EtOH: H₂O (10:1) para formar una solución turbia de color amarillo pálido a la que se añade a continuación Fe en polvo (36 mg, 0,64 mmol) y dos gotas de HCl conc. a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante TLC preparativa en gel de sílice usando EtOAc/Hx (1/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (47 mg, 0,11 mmol, 50%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,170 (d, J=6,9 Hz, 3H), 1,173 (d, J=6,9 Hz, 3H), 2,83 (hepteto, J=6,9 Hz, 1H), 3,49-3,78 (m, 2H), 4,46-4,53 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,70 (s, br, 1H), 6,85 (d, br, J=7,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,35 (s, br, 1H), 7,39-7,51 (m, 1H).

<EJEMPLO 208> N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-indol-2-carboxamida

Se agitó una solución de ácido indol-2-carboxílico (130 mg, 0,806 mmol) en DCM anhidro, junto con cloruro de oxalilo (0,08 ml, 0,967 mmol) y un catalizador, a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para obtener cloruro de indol-2-acilo. 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (190 mg, 0,643 mmol), indol-2-acilcloruro (130 mg, 0,707 mmol) y trietilamina (0,13 ml, 0,964 mmol) se disolvieron en DCM anhidro (2 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la extracción con DCM y agua, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. La separación y purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30% mezclado con hexano al 20%) proporcionó el compuesto del título. 50 mg (38%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,18 (dd, J=7,2 Hz, 2,4 Hz, 6H, CH₃) 2,85 (hept., J=6,9 Hz, 1H, CH) 6,68 (s, 1H, ArH/NH/OH) 6,92 (d, J=8,1, 1H, ArH) 7,01 - 7,06 (m, 1H, ArH) 7,19 (d, J=7,8 Hz, 1H, ArH) 7,22 (s, 1H, ArH) 7,38 (d, J=8,1 Hz, 1H, ArH) 7,47 (d, J=8,1 Hz, 1H, ArH) 7,59 (d, J=7,8 Hz, 1H, ArH) 7,74 - 7,88 (m, 3H, ArH).

<EJEMPLO 209> N-(4b-Hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-indol-3-carboxamida

Se añadieron trietilamina (0,35 ml, 2,53 mmol) y cloruro de indol-3-acilo (330 mg, 0,186 mmol) a una solución de 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (500 mg, 1,69 mmol) en DCM anhidro (5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se extrajo con DCM y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. La separación y purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30% mezclado con hexano al 30%) proporcionó el compuesto del título. 60 mg (9%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,15 (dd, J=6,8 Hz, J=2,4, Hz 6H, CH₃) 2,78 (hept., J=6,8 Hz, 1H, CH) 6,80 (d, J=8,1 Hz, 1H, ArH) 7,21 (s, 1H, ArH) 7,37-7,58 (m, 2H, ArH) 7,55 - 7,58 (m, 1H, ArH) 7,75 (d, J=2,7 Hz, 1H, ArH) 7,813 - 7,850 (m, 2H, ArH) 7,99 - 8,07 (m, 2H, ArH), 8,95 (s, 1H, NH/ArH).

<EJEMPLO 210> N-(4b-Hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-formamida

9b-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (300 mg, 1,01 mmol) y ácido 5-nitro-3-pirazolcarboxílico (175 mg, 1,11 mmol) se disolvieron juntos en DCM anhidro (3 ml) a los que se añadió EDCl.HCl

(290 mg, 1,52 mmol) y HOBt (205 mg, 1,52 mmol), seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. Después de la extracción con DCM y agua, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. La separación y purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30% mezclado con hexano al 40%) proporcionó el compuesto del título. 150 mg (34%).

5 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,17 (dd, J=6,9 Hz, J=2,4 Hz, 6H, CH₃) 2,84 (hept., J=6,9 Hz, 1H, CH) 6,91 (d, J=8,1 Hz, 1H, ArH) 6,68 (s, 1H, ArH/NH/OH) 7,42 (d, J=8,1 Hz, 1H, ArH.) 7,60 (s, 2H, ArH.) 7,71 - 7,9 (m, 2H, ArH) 7,9 - 7,93 (m, H, ArH) 7,93 (s, Br, 1H, ArH).

10 <EJEMPLO 211> N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-fenil-5-(trifluorometilo)-1H-pirazol-4-carboxamida

9b-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (200 mg, 0,677 mmol) y ácido 1-H-fenil-5-(trifluorometil)-1-H-pirazol-4-carboxílico (190 mg, 0,744 mmol) se disolvieron en DCM anhidro (2 ml) a la que EDCI.HCl (190 mg, 1,015 mmol) y HOBt (137 mg Luego se añadieron 1,015 mmol), seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. Después de la extracción con DCM y agua, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. La separación y purificación de la mezcla marrón oscura mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30% mezclado con hexano al 40%) proporcionó el compuesto del título. 50 mg (14%).

15 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,17 (dd, J=6,9 Hz, J=2,4 Hz, 6H, CH₃) 2,84 (hept., 1H, CH) 6,68 (s, 1H, ArH/NH/OH) 6,90 (d, J=8,1 Hz, 1H, ArH) 7,42 - 7,46 (m, 3H, ArH) 7,54 - 7,62 (m, 4H, ArH) 7,75 - 7,90 (m, 2H, ArH) 7,90 - 8,10 (m, 1H, ArH) 8,10 (s, 1H, ArH/NH).

20 <EJEMPLO 212> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)- 1H-indazol-3-carboxamida

25 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1H-indazol-3-carboxamida (190 mg, 0,39 mmol) se disolvió en un disolvente de etanol:agua (10 ml: 1 ml), y se agregó Fe (66 mg, 1,17 mmol) y luego dos gotas de HCl conc. La mezcla de reacción se calentó durante 3 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:2) produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (92 mg, 52%).

30 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,18 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃), 2,83 (sep, J=6,9Hz, 1H, CH), 6,67~ 6,72 (m, 2H, ArH), 6,88 (dd, J=7,9Hz, 1,0Hz, 1H, ArH), 7,03 (d, J=7,3Hz, 1H, ArH), 7,19 (t, J=7,6Hz, 1H, ArH), 7,38 (t, J=7,5 Hz, 1H, ArH), 7,43~ 7,57 (m, 3H, ArH), 8,09 (d, J=8,2Hz, 1H, ArH).

35 <EJEMPLO 213> N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-(1H-tetrazol-1-il)-acetamida

Se disolvió N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-(1H-tetrazol-1-il)-acetamida (200 mg, 0,44 mmol) en un disolvente de etanol:agua (10 ml: 1 ml), y se añadió Fe (74 mg, 1,32 mmol) y después dos gotas de HCl. conc. La mezcla de reacción se calentó durante 3 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=2:1) produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (104 mg, 56%).

40 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,17 (dd, J=6,9Hz, 1,2Hz, 6H, CH₃), 2,83 (sep, J=6,9Hz, 1H, CH), 5,36 (m, 2H, CH₂), 6,62 ~ 6,66 (m, 2H, ArH), 6,87 (dd, J=7,9Hz, 1,1Hz, 1H, ArH), 6,96 (d, J=7,3Hz, 1H, ArH), 7,38~ 7,43 (m, 2H, ArH), 9,11 (s, 1H, ArH).

45 <EJEMPLO 214> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinolina-3-carboxamida

50 Polvo de hierro (0,11 g, 1,9 mmol), HCl conc. (0,03 ml) y agua (0,8 ml) se añadieron en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-quinolina-3-carboxamida (0,13 g, 0,27 mmol) en etanol absoluto (8 ml) y se calentó durante 1 hora a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró para eliminar el polvo de hierro. El filtrado se concentró al vacío y se purificó durante 30 minutos mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 82 mg (65%).

55 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,19 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,80-2,90 (sept, 1H, CH) 6,70-6,74 (m, 2H, ArH) 6,89 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,04 (d, J=7,2Hz, 1H, ArH) 7,48 (t, J=7,2Hz, 2H, ArH) 7,68 (t, J=7,2Hz, 1H, ArH) 7,87 (t, J=7,8Hz, 1H, ArH) 8,02-8,08 (m, 2H, ArH) 8,86 (s, 1H, ArH) 9,23 (s, 1H, ArH).

60 <EJEMPLO 215> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinolina-4-carboxamida

Polvo de hierro (0,12 g, 2,20 mmol), HCl conc. (0,03 ml) y agua (1 ml) se añadieron en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-quinolina-4-carboxamida (0,15 g, 0,30 mmol) en etanol absoluto (10 ml) y se calentó durante 1 hora a reflujo. La mezcla de reacción se lavó

65

con acetato de etilo y se filtró para eliminar el polvo de hierro. El filtrado se concentró al vacío y se purificó durante 30 minutos mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 0,12 g (92%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,19 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,77-2,86 (sept, 1H, CH) 6,66 (s, 1H, NH) 6,74-6,87 (m, 2H, ArH) 7,08 (d, J=7,4Hz, 1H, ArH) 7,40-7,54 (m, 2H, ArH) 7,65-7,72 (m, 2H, ArH) 7,81 (t, J=7,8Hz, 1H, ArH) 8,06 (d, J=8,7Hz, 1 H, ArH) 8,40 (d, J=8,4 Hz, 1H, ArH) 8,90 (d, J=4,1 Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 216> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5-metiltiofeno-2-carboxamida

Polvo de hierro (0,06 g, 1,24 mmol), HCl conc. (0,03 ml) y agua (1 ml) se añadieron en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-5-metiltiofeno-2-carboxamida (0,08 g, 0,17 mmol) en etanol absoluto (10 ml) y se calentó durante 1 hora a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró para eliminar el polvo de hierro. El filtrado se concentró al vacío y se purificó durante 30 minutos mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 67 mg (90%).

¹H-RMN (500MHz, CD₃OD) δ 1,18 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,53 (s, 3H, Me) 2,75-2,84 (sept., 1H, CH) 6,57 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 6,64-6,71 (m, 2H, ArH) 6,76 (s, 1H, ArH) 6,87 (d, J=3,0Hz, 1H, ArH) 7,24 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 7,32 (t, J=8,1Hz, 1H, ArH) 7,68 (d, J=3,6Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 217> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-metoxitiofeno 3-carboxamida

Polvo de Fe (0,06 g, 1,24 mmol), HCl conc. (0,03 ml) y (1 ml) se añadieron en ese orden a una solución de N-(4bhidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-metoxitiofeno-3-carboxamida (0,28 g, 0,58 mmol) y se calentó durante 1 h a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró para eliminar el polvo de Fe. El filtrado se concentró al vacío y se purificó durante 30 minutos mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N, seguido de recristalización en cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título. 77 mg (29%).

¹H-RMN (500MHz, CD₃OD) δ 1,18 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,75-2,84 (sept, 1H, CH) 3,89 (s, 3H, OMe) 6,62-6,69 (m, 3H, ArH) 6,82-6,90 (m, 1H, ArH) 6,96-7,05 (m, 1H, ArH) 7,38-7,47 (m, 2H, ArH) 7,95 (s, 1H, ArH).

<EJEMPLO 218> N-(4b-Hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-picolinamida

Se agitó una solución de ácido picolínico (0,26 g, 2,1 mmol) en MeCN anhidro (30 ml) junto con EDCI (0,45 g, 2,3 mmol) y HOBt (0,25 g, 1,8 mmol) a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego junto con 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (0,52 g, 1,76 mmol) a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó en cloruro de metileno y se lavó varias veces con agua, y la capa orgánica se secó y se filtró. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) proporcionó el compuesto del título. 0,53 g (76%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,16 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,83 (sept, J=6,9Hz, 1H, CH) 5,69 (s, 1H) 6,75 (s, 1H) 6,83 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,36 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,44-7,48 (m, 1H, ArH) 7,55-7,60 (m, 1H, ArH) 7,80-7,86 (m, 3H, ArH) 8,02-8,09 (m, 2H, ArH) 8,60-8,61 (m, 1H, ArH) 9,17 (s, 1H).

<EJEMPLO 219> N-(4b-Hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-pirimidina-4-carboxamida

Se agitó una solución de ácido isonicotínico (0,26 g, 2,1 mmol) en cloruro de metileno anhidro (20 ml) y dimetilformamida (10 ml) junto con EDCI (0,45 g, 2,3 mmol) y HOBt (0,25 g, 1,8 mmol) durante 10 min a temperatura ambiente, y luego junto con 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (0,46 g, 1,56 mmol) durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó en cloruro de metileno y se lavó varias veces con agua, y la capa orgánica se secó y se filtró. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) proporcionó el compuesto del título. 0,20 g (32%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,20 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,81-2,90 (m, 1H, CH) 6,70 (brs, 1H, ArH) 6,91-6,93 (m, 1H, ArH) 7,42-7,47 (m, 1H, ArH) 7,72-7,82 (m, 6H) 8,66-8,68 (m, 2H, ArH).

<EJEMPLO 220> N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-(1H-tetrazol-5-il)-acetamida

Se agitó una solución de ácido 1H-tetrazol-5-acético (131 mg, 1,02 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) y DMF (5 ml) junto con EDCI (196 mg, 1,02 mmol) y HOBt (138 mg, 1,02 mmol) durante 20 min, y luego junto con 4b-amino-9b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (300 mg, 1,02 mmol) durante la noche a temperatura ambiente. Después de la extracción con cloruro de metileno y agua, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (metanol al 20% en cloruro de metileno) produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (136 mg, 33%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,16 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃), 2,83 (sep, J=6,9Hz, 1H, CH), 3,97 (s, 2H, ArH), 6,66 (s,

1H, ArH), 6,88 (dd, J=8,0Hz, 1,1Hz, 1H, ArH), 7,36 (d, J=7,9Hz, 1H, ArH), 7,68~ 7,79 (m, 3H, ArH).

<EJEMPLO 221> N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5 carboxamida

5 Una solución de ácido benzotriazol-5-carboxílico (166 mg, 1,02 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) y DMF (5 ml) se hizo reaccionar con EDCI (196 mg, 1,02 mmol) y HOBt (138 mg, 1,02 mmol) durante 20 min, y luego se agitó junto con 4b-amino-9b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]-inden-10-ona (300 mg, 1,02 mmol) durante la noche a temperatura ambiente. Después de la extracción con cloruro de metileno y agua, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=2:1) produjo N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxamida como un sólido blanco (210 mg, 47%).

10 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,18 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃), 2,85 (sep, J=6,9Hz, 1H, CH), 6,69 (d, J=1,2Hz, 1H, ArH), 6,91 (dd, J=7,9Hz, 1,2Hz, 1H, ArH), 7,48 (d, J=7,9Hz, 1H, ArH), 7,62 (m, 1H, ArH), 7,79~ 7,97 (m, 5H, ArH), 8,49 (s, 1H, ArH).

15 <EJEMPLO 222> N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

20 Se disolvió ácido 1,2,4-triazol-3-carboxílico (116 mg, 1,02 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) y DMF (5 ml), se hizo reaccionar con EDCI (196 mg, 1,02 mmol) y HOBt (138 mg, 1,02 mmol) durante 20 minutos y luego se agitó junto con 4b-amino-9b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]-inden-10-ona (300 mg, 1,02 mmol) durante la noche a temperatura ambiente. Después de la extracción con cloruro de metileno y agua, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (metanol al 10% en cloruro de metileno) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco. (141 mg, 35%).

25 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,17 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃), 2,85 (sep, J=6,9Hz, 1H, CH), 6,68 (s, 1H, ArH), 6,90 (d, J=8,0Hz, 1H, ArH), 7,45 (d, J=7,9Hz, 1H, ArH), 7,60~ 7,97 (m, 4H, ArH), 8,40 (s, 1H, ArH).

30 <EJEMPLO 223> N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-5-nitrotiofeno-2-carboxamida

35 El ácido 5-nitrotiofeno-2-carboxílico (212 mg, 1,22 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml) y DMF (5 ml), se hizo reaccionar con EDCI (234 mg, 1,22 mmol) y HOBt (165 mg, 1,22 mmol) durante 20 min, y luego se agitó junto con 4b-amino-9b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]-inden-10-ona (300 mg, 1,22 mmol) durante la noche a temperatura ambiente. Después de la extracción con cloruro de metileno y agua, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:1) produjo N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-5-nitrotiofeno-2-carboxamida como un sólido amarillo (80 mg, 17%).

40 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,17 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃), 2,83 (sep, J=6,9Hz, 1H, CH), 6,67 (s, 1H, ArH), 6,90 (d, J=7,9Hz, 1H, ArH), 7,43 (d, J=7,9Hz, 1H, ArH), 7,71~ 7,73 (m, 2H, ArH), 7,73~ 7,93 (m, 4H, ArH).

<EJEMPLO 224> N-(4b-Hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidina-4-carboxamida

45 Se disolvió ácido orótico (190 mg, 1,22 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) y DMF (5 ml), se hizo reaccionar con EDCI (233 mg, 1,22 mmol) y HOBt (165 mg, 1,22 mmol) durante 20 min. y luego se agitó junto con 4b-amino-9b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]-inden-10-ona (300 mg, 1,02 mmol) durante la noche a temperatura ambiente. Después de la extracción con cloruro de metileno y agua, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (metanol al 10% en cloruro de metileno) produjo N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidina-4-carboxamida como un sólido blanco (91 mg, 21%).

50 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,16 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃), 2,83 (sep, J=6,9Hz, 1H, CH), 6,30 (s, 1H, ArH), 6,67 (s, 1H, ArH), 6,90 (d, J=8,0Hz, 1H, ArH), 7,39 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH), 7,60~ 7,93 (m, 4H, ArH).

55 <EJEMPLO 225> N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamida

60 El ácido cumarina-3-carboxílico (232 mg, 1,22 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml) y DMF (5 ml), se hizo reaccionar con EDCI (234 mg, 1,22 mmol) y HOBt (165 mg, 1,22 mmol) durante 20 minutos, y luego se agitó junto con 4b-amino-9b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]-inden-10-ona (300 mg, 1,02 mmol) durante la noche a temperatura ambiente. Después de la extracción con cloruro de metileno y agua, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:2) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (377 mg, 79%).

65 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,19 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃), 2,86 (sep, J=6,9Hz, 1H, CH), 6,70 (s, 1H, ArH), 6,92 (d, J=7,9Hz, 1H, ArH), 7,41~ 7,45 (m, 3H, ArH), 7,72~ 7,81 (m, 4H, ArH), 7,88~ 7,89 (m, 2H, ArH), 8,74 (s, 1H, ArH).

<EJEMPLO 226> N-(4b-Hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-oxo-2H-pirano-5-carboxamida

5 Se disolvió ácido cumárico (171 mg, 1,22 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) y DMF (5 ml), se hizo reaccionar con EDCI (234 mg, 1,22 mmol) y HOBt (165 mg, 1,22 mmol) durante 20 min. y luego se agitó junto con 4b-amino-9b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]-inden-10-ona (300 mg, 1,02 mmol) durante la noche a temperatura ambiente. Después de la extracción con cloruro de metileno y agua, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:1) produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (60 mg, 14%).
 10 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,16 (dd, J=6,9Hz, 2,8Hz, 6H, CH₃), 2,84 (sep, J=6,9Hz, 1H, CH), 5,61 (d, J=9,3Hz, 1H, ArH), 6,78 (s, 1H, ArH), 6,93 (dd, J=7,9Hz, 1,0Hz, 1H, ArH), 7,44 (d, J=7,9Hz, 1H, ArH), 7,49 (d, J=9,3Hz, 1H, ArH), 7,63 (t, J=7,4Hz, 1H, ArH), 7,81 (d, J=7,7Hz, 1H, ArH), 7,87~ 7,92 (m, 2H, ArH), 8,01 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH).

15 <EJEMPLO 227> N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida

El ácido 1H-bencimidazol-2-carboxílico (183 mg, 1,02 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml) y DMF (5 ml), se hizo reaccionar con EDCI (195 mg, 1,02 mmol) y HOBt (138 mg, 1,02 mmol) durante 20 min, y se agitó junto con 4b-amino-9b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]-inden-10-ona (250 mg), 0,85 mmol) durante la noche a temperatura ambiente. Después de la extracción con cloruro de metileno y agua, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:1) produjo N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida como un sólido blanco (210 mg, 56%).
 20 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,19 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃), 2,86 (sep, J=6,9Hz, 1H, CH), 6,69 (s, 1H, ArH), 6,93 (dd, J=7,9Hz, 1,2Hz, 1H, ArH), 7,32~ 7,35 (m, 2H, ArH), 7,49 (d, J=7,9Hz, 1H, ArH), 7,63~ 7,64 (m, 4H, ArH), 7,89 ~ 7,91 (m, 2H, ArH).

30 <EJEMPLO 228> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisooxazol-4-carboxamida

Se añadió 5-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-metilciclopenta-1,4-diencarboxamida (100 mg, 0,173 mmol) a 5 ml de EtOH:H₂O (10:1) para formar una solución turbia de color amarillo pálido a la cual se añadió a continuación Fe en polvo (41 mg, 0,73 mmol) y tres gotas de HCl conc., a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante TLC prep. de gel de sílice usando EtOAc/Hx (1/1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (26,7 mg, 0,487 mmol, 28%).
 35 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,16 (d, J=6,9 Hz, 3H), 1,17 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,73-2,88 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,63-6,82 (m, 2H), 6,93-7,17 (m, 2H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,39-7,52 (m, 3H).

40 <EJEMPLO 229> N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-fenil-1Hpirazol-5 carboxamida

El ácido 3-fenil-1H-pirazol-5-carboxílico (116 mg, 0,616 mmol), HOBt (316 mg, 2,34 mmol) y EDCI.HCl (441 mg, 2,30 mmol) se disolvieron juntos en CH₂Cl₂ (10 mL) a la cual se añadió una dilución de 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (500 mg, 1,69 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción amarilla resultante se mezcló con agua y luego se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. La capa orgánica se deshidrató sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/Hx (1/3-1/2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (144,7 mg, 0,311 mmol, 50%).
 50 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,13-1,23 (m, 6H), 2,77-2,92 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,90 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,93-7,09 (m, 2H), 7,31-7,52 (m, 4H), 7,52-8,07 (m, 6H).

55 <EJEMPLO 230> N-(4b-Hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-nicotinamida

A 0 °C, se añadieron EDCI (0,48 g, 2,53 mmol), 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (0,50 g, 1,46 mmol) y HOBt (0,34 g, 2,53 mmol) en ese orden a una solución de ácido nicotínico (0,31 g, 2,53 mmol) en THF anhidro (10 ml) y DMF (3 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 días. Durante la reacción, los productos sólidos se lavaron con THF y agua, se filtraron y se secaron para obtener el compuesto del título. 0,33 g (49%).
 60

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) y 1,14 (d, J=6,3Hz, 6H, CH₃) 2,71-2,82 (sept, 1H, CH) 6,67 (s, 1H, NH) 6,80 (d, J=7,5 Hz, 1H, ArH) 7,30 (t, J=6,0Hz, 1H, ArH) 7,38 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,53 (t, J=7,2Hz, 1H, ArH) 7,63 (s, 1H, ArH) 7,73-7,82 (m, 2H, ArH) 7,91 (s, 1H, OH) 7,97 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 8,10 (d, J=7,2Hz, 1H, ArH) 8,56 (d, J=3,9Hz, 1H, ArH) 8,96 (s, 1H, ArH).
 65

<EJEMPLO 231> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxo-2-(tiofen-2-il)-acetamida

5 Polvo de Fe (0,30 g, 5,47 mmol), HCl conc. (0,03 ml) y agua (1 ml) se añadieron en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-tiofeno-2-carboxamida (0,36 g, 0,75 mmol) en etanol absoluto (10 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró para eliminar el polvo de Fe. El filtrado se concentró al vacío y se purificó durante 30 minutos mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 0,28 g (83%).
10 ¹H-RMN (500MHz, CD₃OD) y 1,18 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,81-2,86 (sept., 1H, CH) 6,61-6,72 (m, 2H, ArH) 6,88 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,01 (d, J=7,2Hz, 1H, ArH) 7,20 (t, J=5,1Hz, 1H, ArH) 7,40 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,46 (t, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,96 (d, J=4,5Hz, 1H, ArH) 8,25 (d, J=2,7Hz, 1H, ArH).

15 <EJEMPLO 232> 5-amino-N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-furano-2-carboxamida

Polvo de Fe (0,32 g, 5,78 mmol), HCl conc. (0,03 ml) y (1 ml) se añadieron en ese orden a una solución de 5-amino-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-furano-2-carboxamida (0,38 g, 0,79 mmol) en etanol absoluto (10 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró para eliminar el polvo de Fe. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 61 mg (48%).
20 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) y 1,25 (d, J=6,6Hz, 6H, CH₃) 2,84-2,86 (sept., 1H, CH) 6,75 (s, 1H, ArH) 6,88-6,94 (m, 2H, ArH) 7,08-7,11 (m, 1H, ArH) 7,25 (t, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,34-7,38 (m, 1H, ArH) 7,38-7,50 (m, 2H, ArH).

<EJEMPLO 233> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1Hpirrol-2-carboxamida

30 Polvo de Fe (0,09 g, 1,6 mmol), HCl conc. (0,03 ml) y agua (0,8 ml) se añadieron en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (0,10 g, 0,23 mmol) en etanol (8 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró para eliminar el polvo de Fe. El filtrado se concentró al vacío y se purificó durante 30 minutos mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 90 mg (96%).
35 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) y 1,18 (d, J=6,6Hz, 6H, CH₃) 2,82-2,86 (sept., 1H, CH) 6,16 (d, J=2,7Hz, 1H, ArH) 6,88 (s, 1H, ArH) 6,70-6,74 (m, 1H, ArH) 6,85-6,90 (m, 3H, ArH) 7,03 (d, J=5,1Hz, 1H, ArH) 7,30-7,46 (m, 2H, ArH).

40 <EJEMPLO 234> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-metoxisonicotinamida

Polvo de Fe (0,12 g, 2,30 mmol), HCl conc. (0,03 ml) y agua (1 ml) se añadieron en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-metoxisonicotinamida (0,15 g, 0,31 mmol) en etanol absoluto (10 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró para eliminar el polvo de Fe. El filtrado se concentró al vacío y se purificó durante 30 minutos mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 0,10 g (71%).
45 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) y 1,17 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,78-2,87 (sept., 1H, CH) 3,91 (s, 3H, OMe) 6,67 (s, 1H, ArH) 6,74 (m, 1H, ArH) 6,85 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 7,02 (d, J=7,2Hz, 1H, ArH) 7,19 (s, 1H, ArH) 7,29 (d, J=5,4Hz, 1H, ArH) 7,39-7,48 (m, 2H, ArH) 8,20 (d, J=4,8 Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 235> N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)benzo [b] tiofeno-2-carboxamida

55 Fe (50 mg, 0,90 mmol) y 2 gotas de HCl con. se añadieron secuencialmente a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (150 mg, 0,30 mmol) en un disolvente de etanol: H₂O (10 ml:1 ml), y se calentó durante 3 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1: 3) produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (76 mg, 54%).
60 ¹H-RMN (500MHz, CD₃OD) δ 1,19 (dd, J=6,9Hz 1,2Hz, 6H, CH₃), 2,85 (sep, J=6,9Hz, 1H, CH), 6,67~ 6,70 (m, 2H, ArH), 6,90 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH), 7,01 (d, J=7,3Hz, 1H, ArH), 7,39~ 7,48 (m, 4H, ArH), 7,87 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH), 8,10 (s, 1H, ArH).

<EJEMPLO 236> 3-(2,6-diclorofenil)-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-5-metilisooxazol-4-carboxamida

65

- Una solución de 4b-amino-9b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]-inden-10-ona (300 mg, 1,02 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se agitó durante la noche junto con cloruro de 3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-4-isooxazolcarbonilo (355 mg, 1,22 mmol) y trietilamina (0,3 ml, 1,83 mmol) a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la concentración al vacío y la purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1: 3) proporcionaron el compuesto del título (109 mg, 19%).
- ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,14 (dd, J=6,8Hz, 6H, CH₃), 2,75 (s, 3H, CH₃), 2,78 (sep, J=6,8Hz, 1H, CH), 6,02 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,680 (s, 1H, ArH), 6,75 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH), 6,88 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH), 7,48 (t, J=7,5Hz, 1H, ArH), 7,51~ 7,68 (m, 4H, ArH), 7,76 (t, J=7,5Hz, 1H, ArH), 7,98 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH).
- 10 <EJEMPLO 237> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)- 9H-xanteno-9-carboxamida
- Fe (37 mg, 0,66 mmol) y 2 gotas de HCl conc. se añadieron secuencialmente a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-9H-xanteno-9-carboxamida (120 mg, 0,22 mmol) en un disolvente de etanol:agua (10 ml: 1 ml), y se calentó durante 1,5 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:2) produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (65 mg, 57%).
- 15 ¹H-RMN (500MHz, CD₃OD) δ 1,18 (dd, J=6,9Hz, 2,3Hz, 6H, CH₃), 2,84 (sep, J=6,9Hz, 1H, CH), 5,09 (s, 1H, CH), 6,59 (s, 1H, ArH), 6,66 (s, 1H, ArH), 6,88~ 6,94 (m, 2H, ArH), 7,01~ 7,06 (m, 3H, ArH), 7,15 (m, 1H, ArH), 7,22 (m, 1H, ArH), 7,28 (t, J=7,3Hz, 1H, ArH), 7,36 (m, 1H, ArH), 7,42,7,45 (m, 2H, ArH), 7,54 (m, 1H, ArH).
- 20 <EJEMPLO 238> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il) cinolina-4-carboxamida
- 25 Fe (85 mg, 1,51 mmol) y 2 gotas de HCl conc. se añadieron secuencialmente a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-cinolina-4-carboxamida (250 mg, 0,50 mmol) en un disolvente de etanol:agua (20 ml: 2 ml), y se calentó durante 2 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:1) produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (230 mg, 99%).
- 30 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,16 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃), 2,82 (sep, J=6,9Hz, 1H, CH), 6,68 (s, 1H, ArH), 6,72 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH), 6,86 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH), 7,07 (d, J=7,1Hz, 1H, ArH), 7,44~ 7,51 (m, 2H, ArH), 7,90 ~ 8,01 (m, 2H, ArH), 8,44~ 8,51 (m, 2H, ArH), 9,46 (s, 1H, ArH).
- 35 <EJEMPLO 239> N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-cinolina-4-carboxamida
- Se hizo reaccionar una solución de ácido cinoin-4-carboxílico (183 mg, 1,02 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) con EDCI (195 mg, 1,02 mmol) y HOBt (138 mg, 1,02 mmol) durante 20 minutos y luego se agitó, junto con 4b-amino-9bhidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]-inden-10-ona (250 mg, 0,85 mmol), durante la noche a temperatura ambiente. Después de la extracción con cloruro de metileno y agua, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:1) produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (290 mg, 63%).
- 40 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,15 (d, J=6,8Hz, 6H, CH₃), 2,82 (sep, J=6,8Hz, 1H, CH), 6,69 (s, 1H, ArH), 6,89 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH), 7,45 (d, J=7,9Hz, 1H, ArH), 7,65 (m, 1H, ArH), 7,85~ 8,03 (m, 5H, ArH) 8,42 (d, J=8,0) Hz, 1H, ArH), 8,51 (d, J=8,4Hz, 1H, ArH), 9,45 (s, 1H, ArH).
- 45 <EJEMPLO 240> N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida
- 50 El ácido 5-bencimidazolcarboxílico (198 mg, 1,22 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml) y DMF (3 ml), se hizo reaccionar con EDCI (233 mg, 1,22 mmol) y HOBt (165 mg, 1,22 mmol) durante 20 min, y luego se agitó, junto con 4b-amino-9b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]-inden-10-ona (300 mg) 1,02 mmol), durante la noche a temperatura ambiente. Después de la extracción con cloruro de metileno y agua, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (MC en MeOH al 10%) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (207 mg, 46%).
- 55 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,18 (d, J=6,8Hz, 6H, CH₃), 2,85 (sep, J=6,8Hz, 1H, CH), 6,68 (s, 1H, ArH), 6,92 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH), 7,49 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH), 7,61~ 7,64 (m, 2H, ArH), 7,78~ 7,83 (m, 3H, ArH), 7,96 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH), 8,19 (s, 1H, ArH), 8,26 (s, 1H, ArH).
- 60 <EJEMPLO 241> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il) acridina-9 -carboxamida
- 65 Fe (46 mg, 0,82 mmol) y 2 gotas de HCl conc. se añadieron secuencialmente a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-acridina-9-carboxamida (150 mg, 0,27 mmol) en un disolvente de etanol:agua (20 ml: 2 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. Después de concentrar al

vacío, la purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:1) produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (90 mg, 65%).

¹H-RMN (500MHz, CD₃OD) δ 1,14 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃), 2,80 (sep, J=6,9Hz, 1H, CH), 6,67 (s, 1H, ArH), 6,74 (d, J=7,4Hz, 1H, ArH), 6,81 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH), 7,13 (d, J=6,8Hz, 1H, ArH), 7,42 (d, J=7,0Hz, 1H, ArH), 7,51 (t, J=7,5Hz, 1H, ArH), 7,62 (t, J=7,1Hz, 1H, ArH), 7,80 (t, J=7,0Hz, 1H, ArH), 7,84 (t, J=6,8Hz, 1H, ArH), 8,13~ 8,18 (m, 2H, ArH), 8,56 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH), 8,72 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 242> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxamida

Fe (76 mg, 1,36 mmol) y 2 gotas de HCl conc. se añadieron secuencialmente a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxamida (217 mg, 0,45 mmol) en un disolvente de etanol:H₂O (20 ml: 2 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la purificación por cromatografía en columna (metanol en cloruro de metileno al 5%) produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (134 mg, 71%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,18 (d, J=6,8Hz, 6H, CH₃), 2,84 (sep, J=6,8Hz, 1H, CH), 6,66~ 6,68 (m, 2H, ArH), 6,87~ 6,89 (m, 1H, ArH), 7,01~ 7,03 (m, 1H, ArH), 7,44~ 7,48 (m, 2H, ArH), 8,48 (s, 1H, ArH).

<EJEMPLO 243> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-4-metilpicolinamida

Fe (109 mg, 1,96 mmol) y 2 gotas de HCl conc. se añadieron secuencialmente a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-4-metilpicolinamida (300 mg, 0,65 mmol) en un disolvente de etanol: H₂O (20 ml: 2 ml) y se calentó durante 3 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1: 3) produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (113 mg, 40%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,14 (d, J=6,7Hz, 6H, CH₃), 2,35 (s, 3H, CH₃), 2,79 (sep, J=6,7Hz, 1H, CH), 6,65~ 6,66 (m, 2H, ArH), 6,83 (d, J=5,9Hz, 1H, ArH), 7,03 (d, J=6,2Hz, 1H, ArH), 7,30 (d, J=4,1Hz, 1H, ArH), 7,42 ~ 7,45 (m, 2H, ArH), 7,78 (d, 1H, ArH), 8,40 (d, J=4,6Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 244> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-4-(trifluorometil) picolinamida

Fe (104 mg, 1,87 mmol) y 2 gotas de HCl conc. se añadieron secuencialmente a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-4-(trifluorometil)picolinamida (320 mg, 0,62 mmol) en un disolvente de etanol: H₂O (20 ml:2 ml) y se calentó durante 4 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:2) produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (127 mg, 42%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,15 (d, J=6,8Hz, 6H, CH₃), 2,79 (sep, J=6,8Hz, 1H, CH), 6,65~ 6,75 (m, 2H, ArH), 6,85 (d, J=6,7Hz, 1H, ArH), 7,03 (d, J=6,7Hz, 1H, ArH), 7,43~ 7,51 (m, 2H, ArH), 7,81 (d, J=4,6Hz, 1H, ArH), 8,20 (s, 1H, ArH), 8,82 (d, J=4,6 Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 245> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)- 5-cianopicolinamida

Fe (107 mg, 1,91 mmol) y 2 gotas de HCl conc. se añadieron secuencialmente a una solución de 5-ciano-N-(4bhidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furano -9b-il)-picolinamida (300 mg, 0,64 mmol) en un disolvente de etanol: H₂O (20 ml: 2 ml) y se calentó durante 4 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:2) produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (40 mg, 14%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,17 (d, J=6,8Hz, 6H, CH₃), 2,83 (sep, J=6,8Hz, 1H, CH), 6,68~ 6,73 (m, 2H, ArH), 6,86 (d, J=7,3Hz, 1H, ArH), 7,02 (d, J=6,8Hz, 1H, ArH), 8,11 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH), 8,31 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH), 8,92 (s, 1H, ArH).

<EJEMPLO 246> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)- 3-cloropicolinamida

Fe (157 mg, 2,81 mmol) y 2 gotas de HCl conc. se añadieron secuencialmente a una solución de 3-cloro-N-(4bhidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furano-9b-il)-picolinamida (450 mg, 0,94 mmol) en un disolvente de etanol: H₂O (20 ml: 2 ml) y se calentó durante 2,5 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:2) produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (168 mg, 40%).

¹H-RMN (500MHz, CD₃OD) δ 1,18 (dd, J=6,9Hz, 2,2Hz, 6H, CH₃), 2,83 (sep, J=6,9Hz, 1H, CH), 6,67 (m, 2H, ArH), 6,85 ~ 6,86 (m, 1H, ArH), 7,02~ 7,03 (m, 1H, ArH), 7,44~ 7,51 (m, 3H, ArH), 7,93 (dd, J=8,1Hz, 1,1Hz, 1H, ArH), 8,51 (d, J=4,1Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 247> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-4-metoxiquinolona-2-carboxamida

5 Fe (140 mg, 2,51 mmol) y 2 gotas de HCl conc. se añadieron secuencialmente a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-4-metoxiquinolona-2-carboxamida (440 mg, 0,84 mmol) en un disolvente de etanol:H₂O (20 ml: 2 ml) y se calentó durante 3 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:n-hexano=1:3) produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (52 mg, 12%).

10 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,22 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃), 2,87 (sep, J=6,9Hz, 1H, CH), 4,11 (s, 3H, OCH₃), 6,72~ 6,74 (m, 2H, ArH), 6,90~ 6,93 (m, 1H, ArH), 7,03~ 7,06 (m, 1H, ArH), 7,45~ 7,55 (m, 3H, ArH), 7,61 (t, J=7,8Hz, 1H, ArH), 7,77 (t, J=7,8Hz, 1H, ArH), 8,05 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH), 8,24 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH).

15 <EJEMPLO 248> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-isoquinolina-3-carboxamida

20 Fe en polvo (0,16 g, 2,92 mmol), HCl conc. (0,04 ml) y agua (1 ml) se añadieron en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-isoquinolina-3-carboxamida (0,20 g, 0,40 mmol) en etanol absoluto (10 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró para eliminar el polvo de Fe. La filtración se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica se secó y se filtró. Este filtrado se purificó durante 30 minutos mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 90 mg (50%).

25 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,20 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,81-2,88 (sept., 1H, CH) 6,70-6,80 (m, 2H, ArH) 6,85-6,90 (m, 1H, AR) ArH) 7,07-7,10 (m, 1H, ArH) 7,45-7,52 (m, 2H, ArH) 7,77-7,87 (m, 2H, ArH) 8,05 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH) 8,17 (d, J=8,1 Hz, 1H, ArH) 8,43 (s, 1H, ArH) 9,27 (s, 1H, ArH).

30 <EJEMPLO 249> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-metilisonicotinamida

35 Polvo de Fe (0,17 g, 3,17 mmol), HCl conc. (0,04 ml) y agua (1 ml) se añadieron en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-metilisonicotinamida (0,20 g, 0,43 mmol) en etanol absoluto (10 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró para eliminar el polvo de Fe. La filtración se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica se secó y se filtró. El filtrado se purificó durante 30 minutos mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 0,13 g (72%).

40 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,17 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,56 (s, 3H, CH₃) 6,67-6,70 (m, 2H, ArH) 6,87 (d, J=6,9Hz, 1H, ArH) 7,01 (d, J=6,3Hz, 1H, ArH) 7,42-7,44 (m, 2H, ArH) 7,58 (d, J=5,1Hz, 1H, ArH) 7,67 (s, 1H, ArH) 8,49 (d, J=5,1Hz, 1H, ArH).

45 <EJEMPLO 250> N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-fluoroisonicotinamida

50 Polvo de Fe (0,26 g, 4,72 mmol), HCl conc. (0,04 ml) y agua (1 ml) se añadieron en ese orden a una solución de 3-fluoro-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-isonicotinamida (0,30 g, 0,64 mmol) en etanol absoluto (10 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró para eliminar el polvo de Fe. La filtración se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica se secó y se filtró, seguido de purificación durante 30 minutos por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 0,16 g (84%).

55 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,16 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,80-2,84 (m, 1H, CH) 6,67-6,72 (m, 2H, ArH) 6,86 (d, J=5,7Hz, 1H, ArH) 7,02 (d, J=6,3Hz, 1H, ArH) 7,43-7,46 (m, 2H, ArH) 7,66 (t, J=5,1Hz, 1H, ArH) 8,46 (d, J=4,5Hz, 1H, ArH) 8,56 (s, 1H, ArH).

60 <EJEMPLO 251> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-cloroisonicotinamida

65 Polvo de Fe (0,16 g, 3,04 mmol), HCl conc. (0,04 ml) y agua (1 ml) se añadieron en ese orden a una solución de 3-cloro-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-isonicotinamida (0,20 g, 0,41 mmol) en etanol absoluto (10 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró para eliminar el polvo de Fe. La filtración se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica se secó y se filtró, seguido de purificación durante 30 minutos por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 0,15 g (83%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,16 (d, J=6,6Hz, 6H, CH₃) 2,77-2,86 (m, 1H, CH) 6,66-6,71 (m, 2H, NH, ArH) 6,84 (d,

J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,03 (d, J=6,9Hz, 1H, ArH) 7,41-7,49 (m, 2H, ArH) 7,57 (d, J=4,8Hz, 1H, ArH) 8,52 (d, J=4,8Hz, 1H, ArH) 8,62 (s, 1H, ArH).

<EJEMPLO 252> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida

Polvo de Fe (0,10 g, 1,95 mmol), HCl conc. (0,04 ml) y agua (1 ml) se añadieron en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida (0,12 g, 0,26 mmol) en etanol absoluto (10 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró para eliminar el polvo de Fe. La filtración se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica se secó y se filtró, seguido de purificación durante 30 minutos por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 20 mg (18%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,18 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,79-2,87 (m, 1H, CH) 3,89 (m, 3H, CH₃) 6,67 (s, 1H, ArH) 6,73 (d, J=6,3Hz, 1H, ArH) 6,86 (d, J=7,1Hz, 1H, ArH) 7,00-7,02 (m, 2H, ArH) 7,20 (s, 1H, ArH) 7,39-7,48 (m, 2H, ArH).

<EJEMPLO 253> 1-óxido de 2-((1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-carbamoil)piridina

Fe (109 mg, 1,95 mmol) y 2 gotas de HCl conc. se añadieron secuencialmente a una solución de 1-óxido de 2-((4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-carbamoil)piridina (300 mg, 0,65 mmol) en un disolvente de etanol: H₂O (20 ml: 2 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la purificación por cromatografía en columna (EtOAc: hexano=2:1) produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (110 mg, 39%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,19 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃), 2,84 (sep, J=6,9Hz, 1H, CH), 6,68~ 6,76 (m, 2H, ArH), 6,87 (d, J=7,4Hz, 1H, ArH), 7,02 (d, J=7,2Hz, 1H, ArH), 7,39~ 7,50 (m, 2H, ArH), 7,62~ 7,64 (m, 2H, ArH), 8,20~ 8,23 (m, 1H, ArH), 8,39~ 8,40 (m, 1H, ArH).

<EJEMPLO 254> N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-4-cloronicotinamida

Fe (24 mg, 0,44 mmol) y 2 gotas de HCl conc. se añadieron secuencialmente a una solución de 4-cloro-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)nicotinamida (70 mg, 0,15 mmol) en un disolvente de etanol: H₂O (20 ml:2 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la purificación por cromatografía en columna (MeOH al 10% en CH₂Cl₂) produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (50 mg, 74%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,18 (d, J=6,8Hz, 6H, CH₃), 2,83 (sep, J=6,8Hz, 1H, CH), 6,56 (d, J=7,2Hz, 1H, ArH), 6,66~ 6,68 (m, 2H, ArH), 6,86 (d, J=7,7Hz, 1H, ArH), 7,00 (d, J=7,1Hz, 1H, ArH), 7,40~ 7,46 (m, 2H, ArH), 7,77 (d, J=7,1 Hz, 1H, ArH), 8,40 (s, 1H, ArH).

<EJEMPLO 255> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5-fluoronicotinamida

Fe (72 mg, 1,29 mmol) y 2 gotas de HCl conc. se añadieron secuencialmente a una solución de 5-fluoro-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-nicotinamida (200 mg, 0,43 mmol) en un disolvente de etanol: H₂O (20 ml: 2 ml) y se calentó durante 4 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la purificación por cromatografía en columna (EtOAc: hexano=2:1) produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (50 mg, 27%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,18 (d, J=6,8Hz, 6H, CH₃), 2,84 (sep, J=6,8Hz, 1H, CH), 6,67~ 6,71 (m, 2H, ArH), 6,88 (d, J=7,9Hz, 1H, ArH), 7,01 (d, J=7,3Hz, 1H, ArH), 7,42~ 7,45 (m, 2H, ArH), 8,03 (d, J=8,7Hz, 1H, ArH), 8,60 (s, 1H, ArH), 8,86 (s, 1H, ArH).

<EJEMPLO 256> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5-hidroxinicotinamida

Una solución de 5-hidroxi-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-ilo)nicotinamida (50 mg, 0,11 mmol) en metanol (5 ml) se mezcló con sulfuro de amonio al 20% en peso (0,2 ml) y se calentó durante 3,5 horas a reflujo. Después de eliminar el disolvente, la mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂, se deshidrató con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (MeOH al 3% en CH₂Cl₂) produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (168 mg, 40%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,18 (d, J=6,8Hz, 6H, CH₃), 2,84 (sep, J=6,8Hz, 1H, CH), 6,66~ 6,71 (m, 2H, ArH), 6,88 (d, J=7,9Hz, 1H, ArH), 7,00 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH), 8,05 (br, 1H, ArH), 8,24 (br, 1H, ArH).

<EJEMPLO 257> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-

hidroxipicolinamida

Una solución de 3-hidroxi-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il) picolinamida (190 mg, 0,41 mmol) en metanol (5 ml) se mezcló con sulfuro de amonio al 20% en peso (0,2 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. Después de eliminar el disolvente, la mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂, se deshidrató con Na₂SO₄., filtrado y concentrado. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc: hexano=1:1) produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (47 mg, 27%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,16 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃), 2,79 (sep, J=6,9Hz, 1H, CH), 6,50~ 6,74 (m, 2H, ArH), 6,80 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH), 7,00~ 7,02 (m, 1H, ArH), 7,33~ 7,55 (m, 2H, ArH).

<EJEMPLO 258> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-4-metilnicotinamida

Polvo de Fe (0,17 g, 3,17 mmol), HCl conc. (0,01 ml) y agua (1 ml) se añadieron en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-4-metilnicotinamida (0,20 g, 0,43 mmol) en etanol absoluto (10 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró para eliminar el polvo de Fe. La filtración se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica se secó y se filtró, seguido de purificación durante 30 minutos por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 0,11 g (53%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,17 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,49 (s, 3H, CH₃) 2,77-2,87 (sept., 1H, CH) 6,66-6,80 (m, 2H, ArH) 6,85 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,04 (d, J=6,9Hz, 1H, ArH) 7,32 (d, J=5,1Hz, 1H, ArH) 7,44-7,49 (m, 2H, ArH) 8,41 (d, J=5,4 Hz, 1H, ArH) 8,63 (s, 1H, ArH).

<EJEMPLO 259> N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5-metilnicotinamida

Polvo de Fe (0,23 g, 4,28 mmol), HCl conc. (0,04 ml) y agua (1 ml) se añadieron en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5-metilnicotinamida (0,27 g, 0,58 mmol) en etanol absoluto (10 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró para eliminar el polvo de Fe. La filtración se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica se secó y se filtró, seguido de purificación durante 30 minutos por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 0,13 g (52%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,17 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,37 (s, 3H, CH₃) 2,78-2,87 (sept., 1H, CH) 6,67-6,74 (m, 2H, ArH) 6,86 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,03 (d, J=7,2Hz, 1H, ArH) 7,40-7,48 (m, 2H, ArH) 8,07 (s, 1H, ArH) 8,49 (s, 1H, ArH) 8,79 (s, 1H, ArH).

<EJEMPLO 260> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7,8-dimetil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il) nicotinamida

Polvo de Fe (0,15 g, 2,70 mmol), HCl conc. (0,04 ml) y agua (1 ml) se añadieron en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7,8-dimetil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-nicotinamida (0,15 g, 0,34 mmol) en etanol absoluto (10 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo.

La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró para eliminar el polvo de Fe. La filtración se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica se secó y se filtró, seguido de purificación durante 30 minutos por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=2:1) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 70 mg (50%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,17 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,56 (s, 3H, CH₃) 6,67-6,70 (m, 2H, ArH) 6,87 (d, J=6,9Hz, 1H, ArH) 7,01 (d, J=6,3Hz, 1H, ArH) 7,42-7,44 (m, 2H, ArH) 7,58 (d, J=5,1Hz, 1H, ArH) 7,67 (s, 1H, ArH) 8,49 (d, J=5,1Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 261> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5-metoxinicotinamida

Polvo de Fe (0,12 g, 2,30 mmol), HCl conc. (0,03 ml) y agua (1 ml) se añadieron en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5-metoxinicotinamida (0,15 g, 0,31 mmol) en etanol absoluto (10 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró para eliminar el polvo de Fe. La filtración se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica se secó y se filtró, seguido de purificación durante 30 minutos por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:1) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 80 mg (57%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,18 (d, J=6,6Hz, 6H, CH₃) 2,81-2,86 (sept., 1H, CH) 3,89 (s, 3H, OMe) 6,67-6,70 (m, 2H, ArH) 6,88 (d, J=7,2Hz, 1H, ArH) 7,01 (d, J=6,6Hz, 1H, ArH) 7,43-7,45 (m, 2H, ArH) 7,82 (s, 1H, ArH) 8,34 (s, 1H,

ArH) 8,58 (s, 1H, ArH).

<EJEMPLO 262> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7,8-dimetil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinolina-6-carboxamida

Polvo de Fe (0,16 g, 3,03 mmol), HCl conc. (0,04 ml) y agua (1 ml) se añadieron en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7,8-dimetil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinolina-6-carboxamida (0,20 g, 0,41 mmol) en etanol absoluto (10 ml) y se calentó durante 2 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró para eliminar el polvo de Fe. La filtración se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica se secó y se filtró, seguido de purificación durante 30 minutos por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=2:1) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 0,16 g (86%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 2,22 (d, J=8,4Hz, 6H, CH₃) 6,61 (s, 1H, ArH) 6,70 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 7,01 (d, J=6,6 Hz, 1H, ArH) 7,34 (s, 1H, ArH) 7,46-7,48 (m, 1H, ArH) 7,78-7,79 (m, 1H, ArH) 8,10-8,14 (m, 1H, ArH) 8,20-8,28 (m, 1H, ArH) 8,62 (s, 1H, ArH) 8,74 (d, J=6,9 Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 263> N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-quinolina-2-carboxamida

Fe (135 mg, 2,42 mmol) y 2 gotas de HCl conc. se añadieron secuencialmente a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-quinolina-2-carboxamida (400 mg, 0,81 mmol) en un disolvente de etanol: H₂O (20 ml: 2 ml) y se calentó durante 1,5 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la purificación por cromatografía en columna (EtOAc: hexano=1:2) produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (132 mg, 35%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,21 (d, J=6,8Hz, 6H, CH₃), 2,87 (sep, J=6,8Hz, 1H, CH), 6,70~ 6,73 (m, 2H, ArH), 6,92 (d, J=7,9Hz, 1H, ArH), 7,03 (d, J=7,3Hz, 1H, ArH), 7,44~ 7,51 (m, 2H, ArH), 7,66 (t, J=7,6Hz, 1H, ArH), 7,80 (t, J=7,3Hz, 1H, ArH), 7,97 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH), 8,07,8,13 (m, 2H, ArH), 8,44 (d, J=8,4Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 264> N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-bromobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida

Fe (87 mg, 1,56 mmol) y 2 gotas de HCl conc. se añadieron secuencialmente a una solución de 3-bromo-N-(4bhidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (250 mg, 0,52 mmol) en un disolvente de etanol: H₂O (20 ml: 2 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la purificación por cromatografía en columna (EtOAc:hexano=1:4) produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (130 mg, 46%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,19 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃), 2,85 (sep, J=6,9Hz, 1H, CH), 6,66~ 6,80 (m, 2H, ArH), 6,89~ 6,92 (m, 1H, ArH), 7,01~ 7,05 (m, 1H, ArH), 7,46~ 7,55 (m, 4H, ArH), 7,88~ 7,93 (m, 2H, ArH).

<EJEMPLO 265> N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1H-indol-2-carboxamida

Fe (35 mg, 0,62 mmol) y 2 gotas de HCl con. se añadieron secuencialmente a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1H-indol-2-carboxamida (100 mg, 0,21 mmol) en un disolvente de etanol: H₂O (15 ml: 1 ml) y se calentó durante 4 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la purificación por cromatografía en columna (EtOAc: hexano=1:3) produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (80 mg, 84%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,19 (d, J=6,8Hz, 6H, CH₃), 2,84 (sep, J=6,8Hz, 1H, CH), 6,69~ 6,80 (m, 2H, ArH), 6,88 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH), 7,02~ 7,07 (m, 2H, ArH), 7,18~ 7,23 (m, 2H, ArH), 7,37~ 7,50 (m, 3H, ArH), 7,59 (d, J=8,0Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 266> N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-isoquinolina-1-carboxamida

Fe (68 mg, 1,21 mmol) y 2 gotas de HCl conc. se añadieron secuencialmente a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-isoquinolina-1-carboxamida (200 mg, 0,40 mmol) en un disolvente de etanol: H₂O (20 ml: 2 ml) y se calentó durante 3,5 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la purificación por cromatografía en columna (EtOAc: hexano=1:4) produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (155 mg, 81%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,14 (dd, J=6,9Hz, 1,5Hz, 6H, CH₃), 2,80 (sep, J=6,9Hz, 1H, CH), 6,67 (s, 1H, ArH), 6,70 (d, J=8,3Hz, 1H, ArH), 6,85 (dd, J=8,0Hz, 1,0Hz, 1H, ArH), 7,05 (d, J=7,1Hz, 1H, ArH), 7,43~ 7,50 (m, 2H, ArH), 7,64 (t, J=7,5Hz, 1H, ArH), 7,73 (t, J=8,0Hz, 1H, ArH), 7,87~ 7,92 (m, 2H, ArH), 8,44 (d, J=5,6Hz, 1H, ArH), 8,94 (d, J=8,4Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 267> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-6-

fluoro- 4-metoxiquinolina-3-carboxamida

Fe en polvo (46,2 mg, 0,82 mmoles) y 5 gotas de HCl conc. se añadieron secuencialmente a una solución de 6-fluoro-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-4-metoxiquinolina-3-carboxamida (0,15 g, 0,28 mmoles) en un disolvente de etanol:agua (10:1, 10 ml:1 ml) y se calentó durante 3 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró en caliente para eliminar el polvo de Fe. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y agua, seguido de separación y purificación mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título. 15 mg (11%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD): δ 1,21 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,87 (sept, J=6,9Hz, 1H, CH) 3,85 (s, 3H, OCH₃) 6,69 (s, 2H, ArH) 6,82 (d, J=7,2Hz, 1H, ArH) 6,90 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 7,44-7,46 (m, 2H, ArH) 7,56 (br, 1H, ArH) 7,66 (br, 1H, ArH) 8,0 (m, 1H, ArH) 8,67 (s, 1H, ArH).

<EJEMPLO 268> N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

Se añadió polvo de Fe (0,12 g, 2,20 mmol), HCl concentrado (0,03 ml) y agua (1 ml) en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro)-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (0,15 g, 0,31 mmol) en etanol absoluto (10 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró en caliente para eliminar el polvo de Fe. La filtración se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica se secó y se filtró, seguido de purificación durante 30 minutos por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 50 mg (35%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,18 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,82-2,86 (sept, 1H, CH) 3,89 (s, 3H, CH₃) 6,68 (s, 1H, ArH) 6,87- 6,88 (m, 1H, ArH) 7,03-7,13 (m, 2H, ArH) 7,18 (s, 1H, ArH) 7,24-7,29 (m, 2H, ArH) 7,39-7,47 (m, 3H, ArH) 7,60 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 269> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3- cloro 6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida

Se añadió polvo de Fe (0,05 g, 1,05 mmol), HCl concentrado (0,02 ml) y agua (0,5 ml) en ese orden a una solución de 3-cloro-6-fluoro-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il) benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (80 mg, 0,14 mmol) en etanol absoluto (5 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró en caliente para eliminar el polvo de Fe. La filtración se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica se secó y se filtró, seguido de purificación durante 30 minutos por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 50 mg (68%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,15 (d, J=6,6Hz, 6H, CH₃) 2,76-2,85 (sept., 1H, CH) 6,69 (s, 1H, ArH) 6,75 (d, J=6,6Hz, 1H, ArH) 6,84 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,03 (d, J=7,2Hz, 1H, ArH) 7,28 (t, J=7,2Hz, 1H, ArH) 7,43-7,48 (m, 2H, ArH) 7,66 (d, J=8,7 Hz, 1H, ArH) 7,83-7,88 (m, 1H, ArH).

<EJEMPLO 270> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-cloro 6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida

Se añadió polvo de Fe (0,11 g, 1,97 mmol), HCl conc. (0,05 ml) y agua (1 ml) en ese orden a una solución de 3-cloro-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (0,15 g, 0,27 mmol) en etanol absoluto (10 ml) y se calentó durante 2 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró para eliminar el polvo de Fe. La filtración se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica se secó y se filtró, seguido de purificación durante 30 minutos por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 21 mg (15%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,16-1,18 (m, 6H, CH₃) 2,45 (s, 3H, CH₃) 2,80-2,86 (sept., 1H, CH) 6,70 (s, 1H, ArH) 6,72-6,80 (m, 1H, ArH) 6,84-6,95 (m, 1H, ArH) 7,00-7,05 (m, 1H, ArH) 7,33 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH) 7,37-7,52 (m, 2H, ArH) 7,66 (s, 1H, ArH) 7,75 (d, J=8,1 Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 271> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1,3-dimetil-1H-pirazolo [3,4-b] piridina-5-carboxamida

Se añadió polvo de Fe (137 mg, 2,45 mmol), HCl conc. (0,02 ml) y agua (1 ml) en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b] piridina-5-carboxamida (180 mg, 0,35 mmol) en etanol absoluto (10 ml), y se calentó durante 3 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró en caliente para eliminar el polvo de Fe. La filtración se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica se secó y se filtró, seguido de purificación mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:1) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 16%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,15 (d, J=6,9 Hz, 6H), 2,54 (s, 3H), 2,80-2,89 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 6,68-6,71 (m, 2H), 6,88 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,42-7,50 (m, 2H), 8,71 (s, 1H), 8,94 (s, 1H).

<EJEMPLO 272> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida

5 Fe (80 mg, 1,42 mmol) y 2 gotas de HCl conc. se añadieron secuencialmente a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (230 mg, 0,47 mmol) en un disolvente de etanol:H₂O (10 ml:1 ml) y se calentó durante 4,5 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la purificación por cromatografía en columna (metanol al 5% en cloruro de metileno) produjo el compuesto del título en forma de un sólido marrón (50 mg, 23%).

10 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,03-1,42 (m, 6H), 3,05-3,30 (m, 1H), 6,61-6,75 (m, 2H), 6,81-6,92 (m, 1H), 6,96-7,05 (m, 1H), 7,31-8,32 (m, 6H), 9,05-9,30 (m, 1H).

<EJEMPLO 273> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-pirazolo [1,5 -a] pirimidina-2-carboxamida

15 Fe (97 mg, 1,73 mmol) y 2 gotas de HCl conc. se añadieron secuencialmente a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxamida (280 mg, 0,58 mmol) en un disolvente de etanol:H₂O (20 ml:2 ml) y se calentó durante 3,5 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la purificación por cromatografía en columna (EtOAc:hexano=2:1) produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (80 mg, 30%).

20 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,17 (d, J=6,8Hz, 6H, CH₃), 2,81 (sep, J=6,8Hz, 1H, CH), 6,63~ 6,72 (m, 2H, ArH), 6,83~ 6,87 (m, 1H, ArH), 7,00~ 7,12 (m, 3H, ArH), 7,43~ 7,51 (m, 2H, ArH), 8,55~ 8,57 (m, 1H, ArH), 8,96 (d, J=7,3Hz, 1H, ArH).

25 <EJEMPLO 274> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida

30 Se añadió polvo de Fe (0,04 g, 0,85 mmol), HCl conc. (0,03 ml) y agua (0,5 ml) en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (60 mg, 0,11 mmol) en etanol absoluto (5 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró en caliente para eliminar el polvo de Fe. La filtración se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica se secó y se filtró, seguido de purificación durante 30 minutos por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 30 mg (53%).

35 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,00-1,27 (m, 6H), 2,53-2,64 (m, 3H), 2,70-2,84 (m, 1H), 6,54-6,87 (m, 3H), 6,96-7,10 (m, 1H), 7,25-7,52 (m, 4H), 7,69-7,86 (m, 2H).

<EJEMPLO 275> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinoxalina-2-carboxamida

40 Se añadió polvo de Fe (0,16 g, 2,92 mmol), HCl conc. (0,03 ml) y agua (1 ml) en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinoxalina-2-carboxamida (0,20 g, 0,40 mmol) en etanol absoluto (10 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró en caliente para eliminar el polvo de Fe. La filtración se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica se secó y se filtró, seguido de purificación durante 30 minutos por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 68 mg (37%).

45 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,21 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,82-2,91 (sept., 1H, CH) 6,71 (s, 1H, ArH) 6,91 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,04 (d, J=7,2Hz, 1H, ArH) 7,47-7,49 (m, 2H, ArH) 7,90-7,98 (m, 3H, ArH) 8,15-8,28 (m, 2H, ArH) 9,40 (s, 1H, ArH).

<EJEMPLO 276> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-piridazina-4-carboxamida

55 Se añadió polvo de Fe (0,03 g, 0,55 mmol), HCl conc. (0,01 ml) y agua (0,5 ml) en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-piridazina-4-carboxamida (50 mg, 0,11 mmol) en etanol absoluto (5 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró en caliente para eliminar el polvo de Fe. La filtración se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica se secó y se filtró, seguido de purificación durante 30 minutos por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 26 mg (56%).

60 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,17 (d, J=6,7Hz, 6H, CH₃) 2,78-2,87 (sept, 1H, CH) 6,68-6,74 (m, 2H, ArH) 6,87 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,02 (d, J=7,2Hz, 1H, ArH) 7,40-7,48 (m, 2H, ArH) 8,04 (s, 2H, ArH) 9,32 (d, J=5,0Hz, 1H, ArH) 9,51 (s, 1H, ArH).

65 <EJEMPLO 277> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-

quinoxalina-6-carboxamida

Se añadió polvo de Fe (0,028 g, 0,50 mmol), HCl conc. (0,01 ml) y agua (0,5 ml) en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinoxalina-6-carboxamida (50 mg, 0,11 mmol) en etanol absoluto (5 ml), y se calentó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró en caliente para eliminar el polvo de Fe. La filtración se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica se secó y se filtró, seguido de purificación durante 30 minutos por cromatografía en columna (acetato de etilo 100%) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 38 mg (81%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,19 (d, J=6,8Hz, 6H, CH₃) 2,83-2,89 (sept, 1H, CH) 6,75 (s, 1H, ArH) 6,96d, J=7,8Hz, 1H ArH) 7,47-7,54 (m, 3H, ArH) 8,08-8,24 (m, 3H, ArH) 8,63 (s, 1H, ArH) 8,93 (s, 1H, ArH).

<EJEMPLO 278> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-tetrazolo[1,5-a]piridina-6-carboxamida

Fe (121 mg, 2,16 mmol) y 4 gotas de HCl conc. se añadieron secuencialmente a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-tetrazolo[1,5-a]piridina-6-carboxamida (350 mg, 0,72 mmol) en un disolvente de etanol: H₂O (15 ml: 1,5 ml) y se calentó durante 2,5 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la purificación por cromatografía en columna (EtOAc: hexano=2:1) produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (269 mg, 80%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,18 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃), 2,85 (sep, J=6,9Hz, 1H, CH), 6,69~ 6,71 (m, 2H, ArH), 6,90 (d, J=7,7Hz, 1H, ArH), 7,02 (d, J=7,2Hz, 1H, ArH), 7,43~ 7,46 (m, 2H, ArH), 8,07~ 8,18 (m, 2H, ArH), 9,65 (s, 1H, ArH).

<EJEMPLO 279> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-tetrazolo[1,5-a]piridina-8-carboxamida

Fe (55 mg, 0,99 mmol) y 3 gotas de HCl conc. se añadieron secuencialmente a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-tetrazolo[1,5-a]piridina-8-carboxamida (160 mg, 0,33 mmol) en un etanol:H₂O (15 ml: 1,5 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la purificación por cromatografía en columna (EtOAc: hexano=2:1) produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (117 mg, 76%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,23 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃), 2,89 (sep, J=6,9Hz, CH), 6,70~ 6,74 (m, 2H, ArH), 6,95 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH), 7,02 (d, J=8,0Hz, 1H, ArH), 7,44~ 7,55 (m, 3H, ArH), 8,41 (d, J=7,3Hz, 1H, ArH), 9,29 (d, J=7,3Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 280> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

Se añadió polvo de Fe (0,27 g, 4,91 mmol), HCl conc. (0,04 ml) y agua (1 ml) en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinoxalina-6-carboxamida (0,49 g, 0,98 mmol) en etanol absoluto (10 ml). La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró en caliente para eliminar el polvo de Fe. La filtración se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica se secó y se filtró, seguido de purificación durante 30 minutos por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:1) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 80 mg (17%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 0,62-1,84 (m, 6H), 2,90-3,00 (m, 1H), 6,43-6,84 (m, 8H), 6,98-7,58 (m, 3H), 7,72-8,17 (m, 3H).

<EJEMPLO 281> N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-7-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxamida

Se añadió polvo de Fe (0,23 g, 4,22 mmol), HCl conc. (0,04 ml) y agua (1 ml) en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-7-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxamida (0,29 g, 0,57 mmol) en etanol absoluto (10 ml), y se calentó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró en caliente para eliminar el polvo de Fe. La filtración se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica se secó y se filtró, seguido de purificación durante 30 min por cromatografía en columna (acetato de etilo 100%) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 0,17 g (62%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,19 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,82-2,85 (m, 4H, CH, CH₃) 6,67-6,74 (m, 2H, ArH) 6,87-6,94 (m, 1H, ArH) 7,00-7,04 (m, 1H, ArH) 7,30 (d, J=4,7Hz, 1H, ArH) 7,44-7,51 (m, 2H, ArH) 8,81 (d, J=4,6Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 282> N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se añadió polvo de Fe (0,06 g, 1,16 mmol), HCl conc. (0,04 ml) y agua (0,5 ml) en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (0,12 g, 0,23 mmol) en etanol absoluto (5 ml) y se calentó durante 2 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró en caliente para eliminar el polvo de Fe. La filtración se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica se secó y se filtró, seguido de purificación durante 30 min por cromatografía en columna (acetato de etilo 100%) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 60 mg (54%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,20 (dd, J=6,9, 2,3Hz, 6H, CH₃) 2,53 (s, 3H, CH₃) 2,76 (s, 3H, CH₃) 2,84-2,88 (m, 1H, CH) 6,71-6,80 (m, 2H, ArH) 6,90 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH) 6,99 (s, 1H, ArH) 7,04 (d, J=7,4Hz, 1H, ArH) 7,42-7,51 (m, 2H, ArH) 8,39 (s, 1H, ArH).

<EJEMPLO 283> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-indolizina-2-carboxamida

Se añadió polvo de Fe (76 mg, 1,37 mmol), HCl conc. (0,02 ml) y agua (1,5 ml) en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-indolizina-2-carboxamida (220 mg, 0,46 mmol) en etanol absoluto (15 ml) y se calentó durante 3 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró en caliente para eliminar el polvo de Fe. La filtración se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó varias veces con agua. La capa orgánica se secó y se filtró, seguido de purificación durante 30 min por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:1) envasada con Et₃N tratado gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (43 mg, 21%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,18 (d, J=6,8 Hz, 6H), 2,84 (sept, J=6,8 Hz, 1H), 6,50-6,56 (m, 2H), 6,65-6,72 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 6,88 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,44-7,48 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,02 (d, J=7,0 Hz, 1H).

<EJEMPLO 284> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1,6-diisopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida

Se añadió polvo de Fe (78 mg, 1,39 mmol), HCl conc. (0,02 ml) y agua (1,5 ml) en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1,6-diisopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida (264 mg, 0,46 mmol) en etanol absoluto (15 ml) y se calentó durante 3 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró en caliente para eliminar el polvo de Fe. La filtración se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica se secó y se filtró, seguido de purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:1) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (79,5 mg, 32%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,19 (d, J=6,6 Hz, 6H), 1,37 (d, J=6,8 Hz, 6H), 1,54 (d, J=4,4 Hz, 6H), 2,75-2,90 (m, 1H), 3,17-3,30 (m, 1H), 5,23-5,35 (m, 1H), 6,60-6,75 (m, 2H), 6,85-6,93 (m, 1H), 6,97-7,10 (m, 1H), 7,40 -7,53 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,23 (s, 1H).

<EJEMPLO 285> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxamida

Se añadió polvo de Fe (137 mg, 2,45 mmol), HCl conc. (0,02 ml) y agua (1 ml) en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxamida (110 mg, 0,23 mmol) en etanol absoluto (10 ml) y se calentó durante 3 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró en caliente para eliminar el polvo de Fe. La filtración se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica se secó y se filtró, seguido de purificación mediante cromatografía en columna (DCM: MeO=10:1) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (31 mg, 30%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,03-1,10 (m, 6H), 2,67-2,76 (m, 1H), 5,57-5,62 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,63 (d, J=8,7 Hz, 1H), 6,74 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,91-6,67 (m, 2H), 7,20 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,46-7,52 (m, 1H), 7,56-7,64 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,34-8,39 (m, 1H), 8,63 (s, 1H).

<EJEMPLO 286> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-3-carboxamida

Se añadió polvo de Fe (47 mg, 0,83 mmol), HCl conc. (0,02 ml) y agua (0,9 ml) en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-3-carboxamida (142 mg, 0,28 mmol) en etanol absoluto (9 ml) y se calentó durante 3 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró en caliente para eliminar el polvo de Fe. La filtración se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica se secó y se filtró, seguido de purificación durante 30 minutos por cromatografía en columna (EtOAc: hexano=2:1) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (58 mg, 43%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,19 (d, J=6,9 Hz, 6H), 2,84 (sept, J=6,9 Hz, 1H), 6,69-6,74 (m, 2H), 6,89 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,44-7,49 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,61-7,66 (m, 1H), 7,74-7,81 (m, 2H), 8,31 (d, J=7,9 Hz,

1H).

<EJEMPLO 287> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)- 3-metilimidazo[1,5-a]piridina-1-carboxamida

Fe (77 mg, 1,38 mmol) y 4 gotas de HCl conc. se añadieron secuencialmente a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-metilimidazo[1,5-a]piridina-1-carboxamida (230 mg, 0,46 mmol) en un disolvente etanol:H₂O (20 ml: 2 ml), y se calentó durante 2 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la purificación por cromatografía en columna (EtOAc: hexano=2:1) produjo N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-metilimidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamida como un sólido amarillo (90 mg, 42%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,19 (d, J=6,8Hz, 6H, CH₃), 2,63 (s, 3H, CH₃), 2,85 (sep, J=6,8Hz, 1H, CH), 6,67~ 6,74 (m, 2H, ArH), 6,81~ 6,89 (m, 2H, ArH), 7,00~ 7,09 (m, 2H, ArH), 7,42~ 7,49 (m, 2H, ArH), 7,93~ 7,96 (m, 1H, ArH), 8,09 (d, J=7,4 Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 288> N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)- 2H-indazol-3-carboxamida

Fe (35 mg, 0,62 mmol) y 3 gotas de HCl conc. se añadieron secuencialmente a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2H-indazol-3-carboxamida (100 mg, 0,21 mmol) en un disolvente de etanol:H₂O (10 ml: 1 ml), y se calentó durante 3 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la purificación por cromatografía en columna (EtOAc: hexano=1:1) produjo el compuesto del título N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2H-indazol-3-carboxamida como un sólido amarillo (63 mg, 66%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,15 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃), 2,80 (sep, J=6,9Hz, 1H, CH), 6,66~ 6,72 (m, 2H, ArH), 6,86 (d, J=7,9Hz, 1H, ArH), 7,04 (d, J=7,3Hz, 1H, ArH), 7,16~ 7,21 (m, 1H, ArH), 7,34~ 7,56 (m, 4H, ArH), 8,09 (d, J=8,1 Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 289> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxamida

Polvo de Fe (62 mg, 1,12 mmol), HCl conc. (0,02 ml) y agua (1,2 ml) se añadieron en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxamida (186 mg, 0,37 mmol) en etanol absoluto (12 ml) y se calentó durante 3 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró en caliente para eliminar el polvo de Fe. La filtración se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica se secó y se filtró, seguido de purificación mediante cromatografía en columna (EA: hexano=1:1) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (125 mg, 72%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,17 (d, J=6,9 Hz, 6H), 2,83 (sept, J=7,1 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 6,68 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,87 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,06 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,34-7,51 (m, 2H), 8,25-8,26 (m, 1H), 8,63 (s, 1H).

<EJEMPLO 290> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1Hbenzo[d]imidazol-2-carboxamida

Se añadió polvo de Fe (54 mg, 0,96 mmol), HCl conc. (0,02 ml) y agua (1,0 ml) en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida (155 mg, 0,32 mmol) en etanol absoluto (10 ml) y se calentó durante 3 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró para eliminar el polvo de Fe. La filtración se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica se secó y se filtró, seguido de purificación mediante cromatografía en columna (EA:hexano=1:1) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (67 mg, 46%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,19 (d, J=6,9 Hz, 6H), 2,84 (sept, J=6,7 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,89 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,69 (s, 1H).

<EJEMPLO 291> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5-fluoro 1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida

Se añadió polvo de Fe (76 mg, 1,36 mmol), HCl conc. (0,02 ml) y agua (1,5 ml) en ese orden a una solución de 5-fluoro-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida (227 mg, 0,45 mmol) en etanol absoluto (15 ml) y se calentó durante 3 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró en caliente para eliminar el polvo de Fe. La filtración se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica se secó y se filtró, seguido de purificación mediante cromatografía en columna (EA:hexano=1:1) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (144 mg, 68%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,19 (d, J=6,9 Hz, 6H), 2,85 (sept, J=6,6 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,69 (d, J=7,4 Hz, 1H),

6,90 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,73 (s, 1H).

<EJEMPLO 292> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-tetrazolo[1,5-a]piridina-5-carboxamida

Se añadió polvo de Fe (0,17 g, 3,08 mmol), HCl conc. (0,03 ml) y agua (1 ml) en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-tetrazolo[1,5-a]piridina-5-carboxamida (0,30 g, 0,61 mmol) en etanol absoluto (10 ml) y se calentó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró en caliente para eliminar el polvo de Fe. La filtración se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica se secó y se filtró, seguido de purificación durante 30 minutos por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:1) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 0,11 g (40%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,18-1,23 (m, 6H, CH₃) 2,83-2,92 (sept, 1H, CH) 6,74 (m, 1H, ArH) 6,93 (d, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,05 (d, J=6,9Hz, 1H, ArH) 7,47-7,56 (m, 2H, ArH) 7,89 (s, 1H, ArH) 7,99 (t, J=7,2Hz, 1H, ArH) 8,08 (d, J=7,2Hz, 1H, ArH) 8,36 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 293> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-metil-1H-indazol-3-carboxamida

Se añadió polvo de Fe (0,16 g, 2,92 mmol), HCl conc. (0,03 ml) y agua (1 ml) en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-metil-3a,7a-dihidro-1H-indazol-3-carboxamida (0,27 g, 0,54 mmol) en etanol absoluto (10 ml) y se calentó durante 3 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró en caliente para eliminar el polvo de Fe. La filtración se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica se secó y se filtró, seguido de purificación durante 30 minutos por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 0,13 g (52%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,19 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,80-2,88 (sept, 1H, CH) 4,12 (s, 1H, CH₃) 6,69-6,80 (m, 2H, ArH) 6,88 (d, J=6,9Hz, 1H, ArH) 7,04 (d, J=6,6Hz, 1H, ArH) 7,20-7,25 (m, 1H, ArH) 7,40-7,48 (m, 3H, ArH) 7,59 (d, J=8,7Hz, 1H, ArH) 8,07 (d, J=8,4Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 294> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-indol-5-carboxamida

Se añadió polvo de Fe (0,04 g, 0,82 mmol), HCl conc. (0,03 ml) y agua (0,5 ml) en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-indol-5-carboxamida (80 mg, 0,16 mmol) en etanol absoluto (5 ml) y se calentó durante 3 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró en caliente para eliminar el polvo de Fe. La filtración se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica se secó y se filtró, seguido de purificación durante 30 minutos por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 35 mg (47%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,19 (d, J=7,2Hz, 6H, CH₃) 2,80-2,88 (sept, 1H, CH) 6,50-6,53 (m, 1H, ArH) 6,69-6,72 (m, 2H, ArH) 6,80-6,85 (m, 1H, ArH) 7,03-7,12 (m, 2H, ArH) 7,29-7,31 (m, 1H, ArH) 7,37-7,47 (m, 2H, ArH) 7,60-7,63 (m, 1H, ArH) ArH) 8,16 (s, 1H, ArH).

<EJEMPLO 295> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-metil-3a,7a-dihidro-1H-indazol-3-carboxamida

Se añadió polvo de Fe (0,08 g, 1,46 mmol), HCl conc. (0,03 ml) y agua (1 ml) en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-8-carboxamida (0,13 g, 0,20 mmol) en etanol absoluto (10 ml) y se calentó durante 23 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró en caliente para eliminar el polvo de Fe. La filtración se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica se secó y se filtró, seguido de purificación durante 30 min por cromatografía en columna (acetato de etilo 100%) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 44 mg (46%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,21 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,77 (s, 3H, CH₃) 2,84-3,30 (sept, 1H, CH) 6,71-6,79 (m, 2H, ArH) 6,90 (d, J=8,7Hz, 1H, ArH) 7,03 (d, J=5,7Hz, 1H, ArH) 7,13 (t, J=7,2Hz, 1H, ArH) 7,46-7,48 (m, 2H, ArH) 8,04 (d, J=6,3Hz, 1H, ArH) 8,48 (d, J=7,2Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 296> N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

Se añadió polvo de Fe (0,09 g, 1,62 mmol), HCl conc. (0,03 ml) y agua (1 ml) en ese orden a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida (0,10 g, 0,22 mmol) en etanol absoluto (10 ml) y se calentó durante 3 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró para eliminar el polvo de Fe. La filtración se alcalinizó con NaHCO₃ y se lavó muchas veces con agua. La capa orgánica se secó y se filtró, seguido de purificación durante 30 min por

5 cromatografía en columna (acetato de etilo al 100%) empaquetado con gel de sílice tratado con Et₃N para proporcionar el compuesto del título. 29 mg (31%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,18 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,80-2,86 (sept, 1H, CH) 6,66-6,69 (m, 2H, ArH) 6,87 (d, J=7,2Hz, 1H, ArH) 6,99 (d, J=7,2Hz, 1H, ArH) 7,41-7,45 (m, 2H, ArH) 7,57-7,61 (m, 2H, ArH).

10 <EJEMPLO 297> N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

15 Se añadió polvo de Fe (31 mg, 0,55 mmoles) y 2 gotas de HCl conc. secuencialmente a una solución de N-(4bhidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (0,08 g, 0,18 mmoles) en un disolvente de etanol:agua (10:1, 10 ml) y se calentó durante 3 horas a reflujo. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró en caliente para eliminar el polvo de Fe. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30% mezclado con hexano al 60%) para proporcionar el compuesto del título. 35 mg (47%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD): δ 1,18 (d, J=6,9Hz, 6H, CH₃) 2,84 (sept., 1H, CH) 6,53-6,58 (m, 1H, ArH) 6,64-6,76 (m, 3H, ArH) 6,86-6,90 (m, 1H, ArH) 6,98-7,01 (m, 1H, ArH) 7,36-7,46 (m, 3H, ArH).

20 <EJEMPLO 298> (terc-butoxicarbonilamino) (4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-ilamino) metilencarbamato de terc-butilo

25 Se disolvió 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (0,30 g, 1,02 mmol) en 5 ml de THF, y se agitó, junto con DEAD (0,24 ml, 1,56 mmol) y PPh₃ (0,41 g, 1,56 mmol), durante 5 min, y luego junto con Boc-guanidina (0,40 g, 1,56 mmol) durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de eso, se realizó la concentración de vacío, seguido de purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:2) para proporcionar el compuesto del título. 40 mg (7%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,15 (d, J=6,8Hz, 6H), 1,30 (s, 9H), 1,50 (s, 9H), 2,81 (q, J=7,3Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,81 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,30 (d, J=7,9Hz, 1H), 7,51 (t, J=8,7Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,73-7,82 (m, 2H), 8,00 (d, J=7,9Hz, 1H), 9,36 (s, 1H), 11,17 (s, 1H).

30 <EJEMPLO 299> N-(1-Amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1Hindazol-5 caboxamida

35 Se añadió polvo de Fe (104 mg, 1,86 mmol) y 4 gotas de HCl conc. secuencialmente a una solución de N-(4bhidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1H-indazol-5-caboxamida (300 mg, 0,62 mmol) en un disolvente de etanol:H₂O (20 ml: 2 ml) y se calentó durante 3 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la purificación por cromatografía en columna (EtOAc: hexano=2:1) produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. 90 mg (32%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,19 (d, J=6,8Hz, 6H, CH₃), 2,85 (m, 1H, CH), 6,67-6,74 (m, 2H, ArH), 6,89 (d, J=8,0) Hz, 1H, ArH), 7,02 (d, J=7,4Hz, 1H, ArH), 7,43-7,56 (m, 3H, ArH), 7,85-7,88 (m, 1H, ArH), 8,13 (s, 1H, ArH), 8,38 (s, 1H, ArH).

40 <Ejemplo 300> N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

45 Se añadió polvo de Fe (36 mg, 0,65 mmol) y 2 gotas de HCl conc. secuencialmente a una solución de N-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (90 mg, 0,22 mmol) en un disolvente de etanol: H₂O (10 ml: 1 ml), y se calentó durante 3 horas a reflujo. Después de concentrar al vacío, la purificación por cromatografía en columna (EtOAc: hexano=1:2) produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. 62 mg (74%).

50 ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 1,18 (d, J=6,9Hz, 1H, CH₃), 2,29 (s, 3H, CH₃), 2,84 (sep, J=6,9Hz, 1H, CH), 6,42 (s, 1H, ArH), 6,66-6,70 (m, 2H, ArH), 6,87 (d, J=8,0Hz, 1H, ArH), 6,99 (d, J=7,4Hz, 1H, ArH), 7,41-7,47 (m, 2H, ArH).

55 <EJEMPLO 301> Furano-2-carboxilato de 1-amino-9b-(furano-2-carboxamido)-7-metoxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-4b-il

60 Se añadió HATU (0,35 g, 3,52 mmol) a 0°C a una solución de ácido furano-2-carboxílico (0,20 g, 1,85 mmol) en dimetilformamida anhidra (3 ml) que luego se agitó, junto con Et₃N (0,70 g, 1,85 mmol) y 9b-amino-4bhidroxi-7-metoxi-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona (0,50 g, 1,76 mmol), a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo y se lavó muchas veces con una solución acuosa de K₂CO₃ y salmuera, y la capa orgánica se secó y se filtró. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:1) proporcionó el compuesto del título. 13 mg (1,5%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 3,76 (m, 3H, OMe), 6,39-6,50 (m, 2H, ArH), 6,65 (m, 1H, ArH), 6,93-6,95 (m, 2H, ArH), 7,12 (d, J=3,9Hz, 1H, ArH) 7,38 (s, 1H, ArH), 7,47 (s, 1H, ArH), 7,51-7,54 (m, 1H, ArH), 7,63 (t, J=7,5Hz, 1H, ArH) 7,84 (t, J=7,2 Hz, 1H, ArH) 7,93 (d, J=7,5 Hz, 1H, ArH), 8,09 (t, J=7,8 Hz, 1H, ArH).

65 <EJEMPLO 302> N-(4b-hidroxi-7,8-dimetil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-nicotinamida

Una solución de ácido nicotínico (409 mg, 2,14 mmol) en DCM se enfrió a 0°C. Se agitó, junto con EDCI (332 mg, 2,14 mmol), durante 10 minutos, luego junto con DMF (3 ml) durante 10 minutos adicionales, y finalmente junto con HOBt (289 mg, 2,14 mmol) y 9b-amino-4b-hidroxi-7,8-dimetil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona (500 mg, 1,78 mmol) durante 15 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla de reacción se mezcló con DCM, se lavó con agua y se deshidrató con Na₂SO₄. Después de la filtración y concentración, la purificación por cromatografía en columna proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido. 178 mg (26%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 2,19 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 6,60 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,66-7,88 (m, 4H), 8,25 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,66 (d, J=3,4 Hz, 1H), 8,99 (s, 1H).

<EJEMPLO 303> N-(4b-hidroxi-7,8-dimetil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-pirrol-2-carboxamida

Se disolvieron 9b-amino-4b-hidroxi-7,8-dimetil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona (500 mg, 1,78 mmol) y ácido 1H-pirrol-2-carboxílico (238 mg, 2,14 mmol) en DCM (17,8 ml, 0,1 M), se mezclaron con DCC (442 mg, 2,14 mmol) a temperatura ambiente mientras se agitaba. La mezcla de reacción se lavó con agua, se deshidrató con Na₂SO₄, se filtró y se concentró, seguido de purificación por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. 40 mg (6%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 2,17 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 6,3-6,15 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,92 (d, J=3,7 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,54-7,59 (m, 1H), 7,75-7,82 (m, 1H), 7,91-7,93 (m, 1H).

<EJEMPLO 304> N-(6-etil-4b-hidroxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-pirrol-2-carboxamida

Ácido pirrol-2-carboxílico (133 mg, 1,96 mmol) y 9b-amino-6-etil-4b-hidroxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH) uno (500 g, 1,78 mmol) se disolvieron juntos en cloruro de metileno (10 ml) y se mezclaron con DCC (367 mg, 1,78 mmol) a temperatura ambiente durante 20 horas mientras se agitaba. Después de la extracción con CH₂Cl₂ y agua, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (EA: Hex=1:1) produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. 151 mg (23%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,17 (t, J=7,5Hz, 3H, CH₃), 2,64 (q, J=7,5Hz, 2H, CH₂), 5,93 (s, 1H, OH), 6,26 (s, 1H, ArH), 6,79 (s, 1H, ArH), 6,85-6,98 (m, 3H, ArH), 7,21-7,26 (m, 1H, ArH), 7,56 (t, J=7,6Hz, 1H, ArH), 7,80-7,85 (m, 2H, ArH), 8,04 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 305> N-(6-etil-4b-hidroxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-furan-2-carboxamida

Se disolvió ácido furano-2-carboxílico (239 mg, 2,13 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) y se mezcló con EDCI (406 mg, 2,13 mmol) y HOBt (288 mg, 2,13 mmol) durante 10 min. y luego con 9b-amino-6-etil-4b-hidroxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (500 mg, 1,78 mmol) durante la noche a temperatura ambiente mientras se agitaba. Después de la extracción con CH₂Cl₂ y agua, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (EA: Hex=1:2) produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. 180 mg (27%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,17 (t, J=7,5Hz, 3H, CH₃), 2,63 (q, J=7,5Hz, 2H, CH₂), 5,63 (br, 1H, OH), 6,51 (q, 1,7Hz, 1H, ArH), 6,89 (t, J=7,6Hz, 1H, ArH), 7,09-7,14 (m, 2H, ArH), 7,23-7,26 (m, 1H, ArH), 7,46 (s, 1H, NH), 7,52 (s, 1H, ArH), 7,56 (t, J=7,5Hz, 1H, ArH), 7,79-7,85 (m, 2H, ArH), 8,04 (d, J=7,8Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 306> N-(8-cloro-4b-hidroxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinolina-4-carboxamida

El ácido quinoleínico-4-carboxílico (361 mg, 1,74 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (10 ml) y se mezcló con EDCI (397 mg, 2,08 mmol) y HOBt (281 mg, 2,08 mmol) durante 10 minutos y luego con 9b-amino-6-etil-4b-hidroxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (500 mg, 1,74 mmol) durante la noche a temperatura ambiente mientras se agitaba. Después de la extracción con CH₂Cl₂ y agua, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (EA:Hex=1:1) produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco. 112 mg (15%).

¹H-RMN (500MHz, CDCl₃) δ 6,86 (d, J=8,6Hz, 1H ArH), 7,19 (s, 1H, NH), 7,27~ 7,29 (m, 1H, ArH), 7,43 (d, J=2,1Hz, 1H, ArH), 7,53 (d, J=4,2Hz, 1H, ArH), 7,60-7,65 (m, 2H, ArH), 7,78 (t, J=7,9Hz, 1H, ArH), 7,87-7,91 (m, 2H, ArH), 8,06-8,11 (m, 2H, ArH), 8,16 (d, J=8,1Hz, 1H, ArH), 8,98 (d, J=4,2Hz, 1H, ArH).

<EJEMPLO 307> N-(8-Cloro-4b-hidroxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-tetrahydrofurano-2-carboxamida

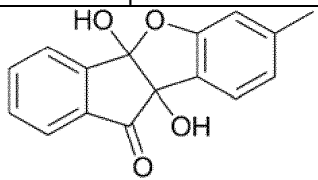
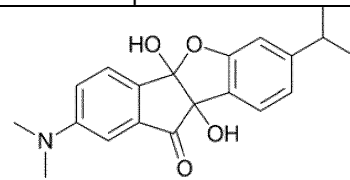
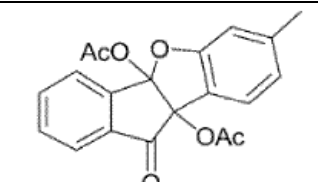
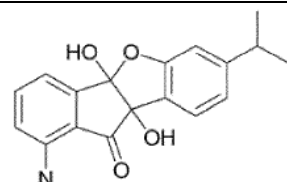
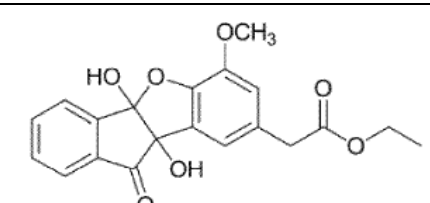
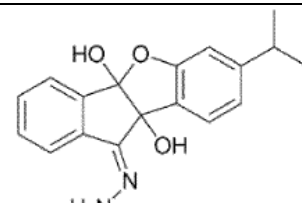
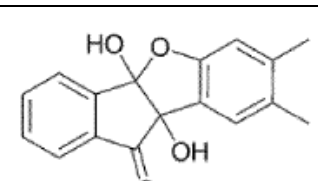
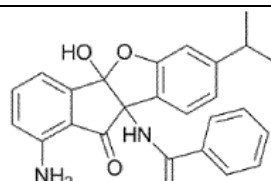
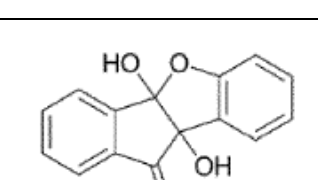
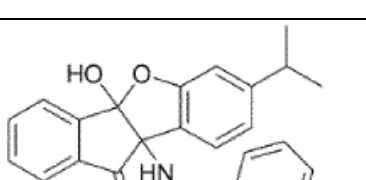
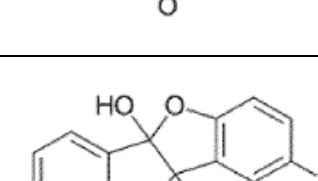
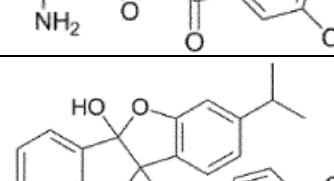
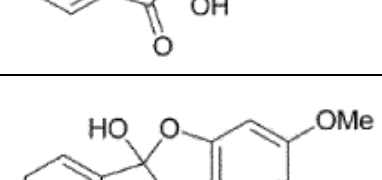
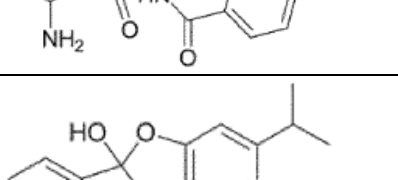
El ácido tetrahydrofurano-2-carboxílico (242 mg, 2,08 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (10 ml) y se mezcló con EDCI (397 mg, 2,08 mmol) y HOBt (281 mg, 2,08 mmol) durante 10 min y luego con 9b-amino-6-etil-4b-hidroxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (500 mg, 1,74 mmol) durante la noche a temperatura ambiente mientras se agita. Después de la extracción con CH₂Cl₂ y agua, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (EA: Hex=1:1) proporcionó el compuesto del título

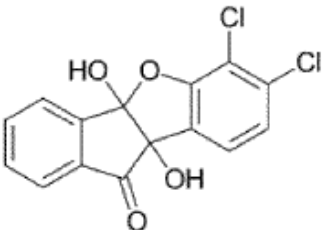
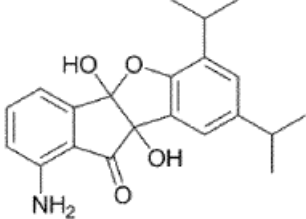
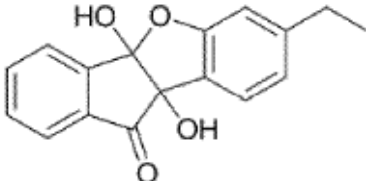
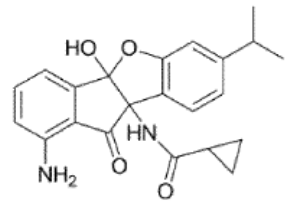
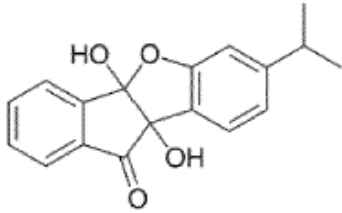
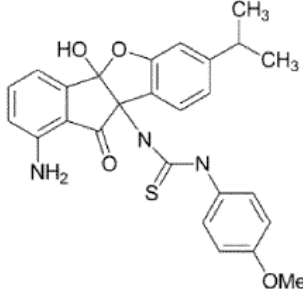
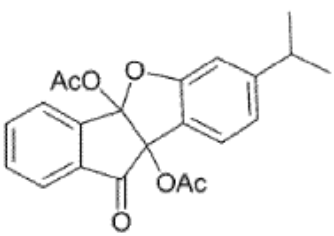
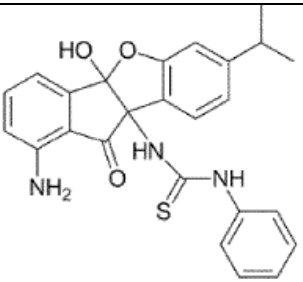
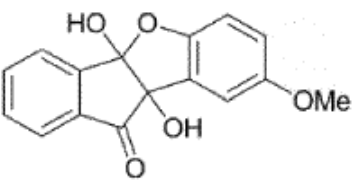
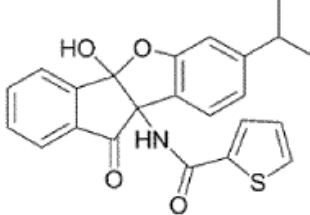
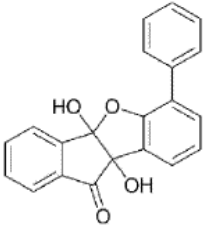
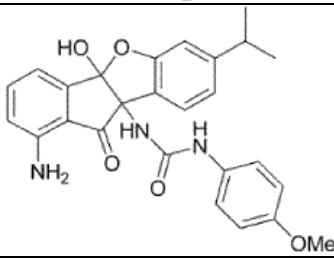
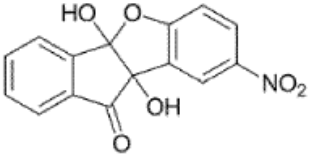
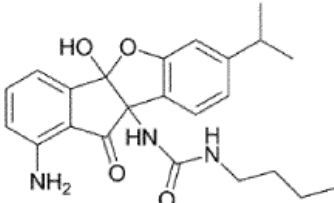
en forma de un sólido amarillo. 183 mg (27%).

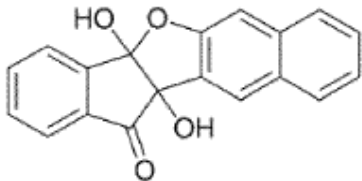
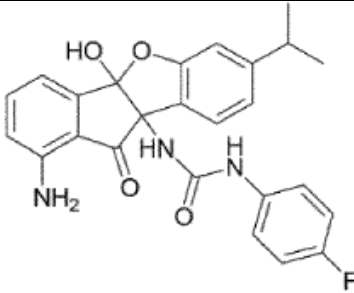
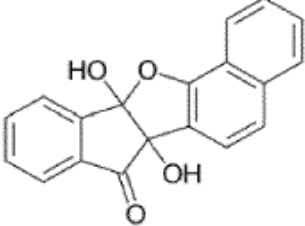
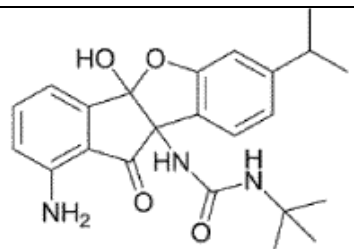
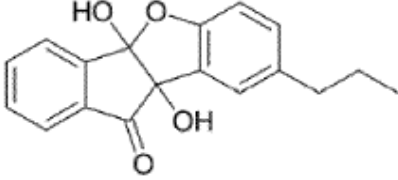
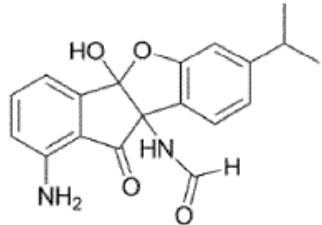
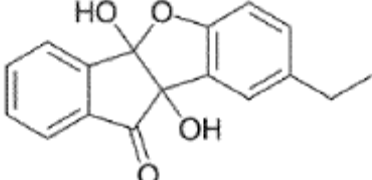
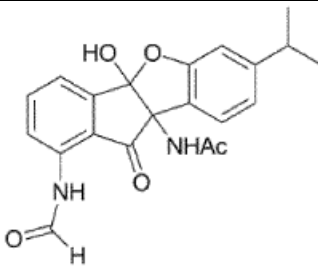
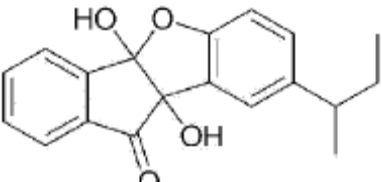
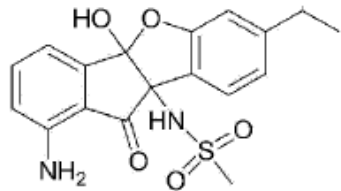
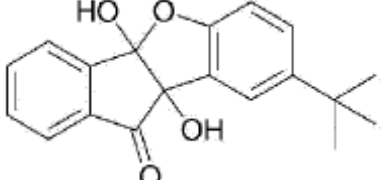
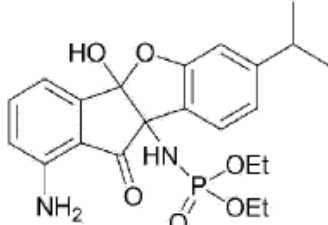
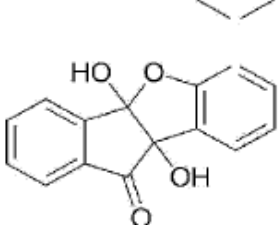
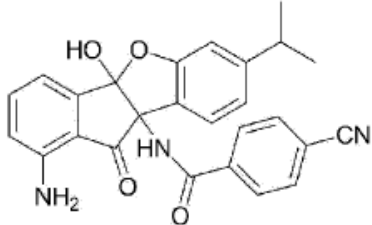
¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,88-1,95 (m, 3H, CH₂), 2,17-2,30 (m, 1H, CH₂), 3,88-3,95 (m, 1H, OCH₂), 3,98-4,09 (m, 1H, OCH₂), 4,29-4,40 (m, 1H, OCH), 6,75-6,77 (m, 1H, ArH), 7,19-7,21 (m, 1H, ARH), 7,30-7,34 (m, 1H, ArH), 7,57 (t, J=7,3 Hz, 1H, ArH), 7,79-7,84 (m, 2H, ArH), 7,97-7,99 (m, 1H, ArH).

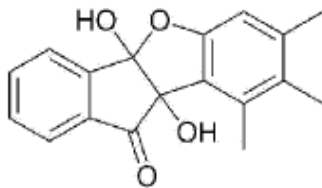
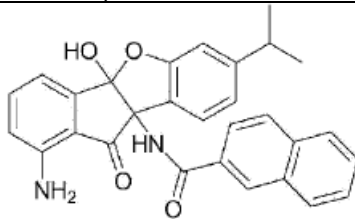
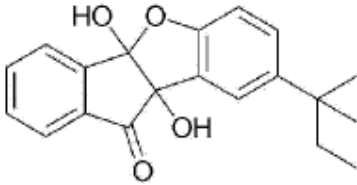
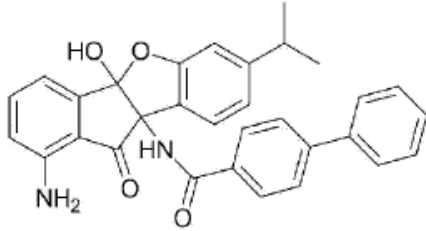
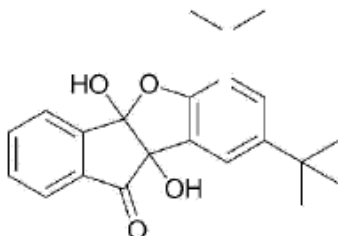
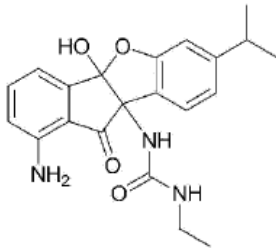
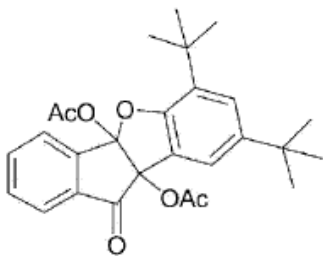
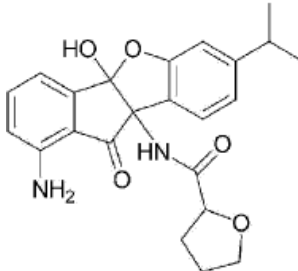
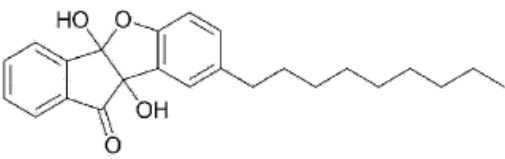
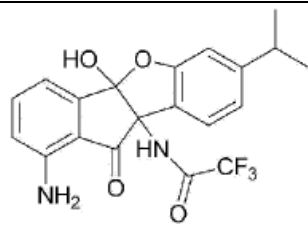
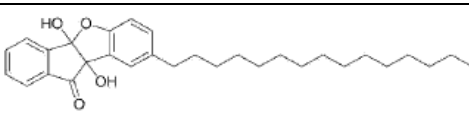
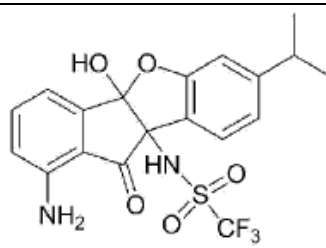
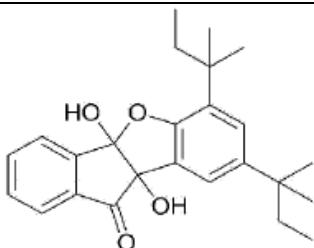
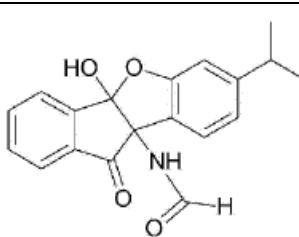
5 En la Tabla 1, se muestran las fórmulas químicas de los compuestos de los Ejemplos 1 a 307 (*indica compuestos fuera del alcance de las reivindicaciones).

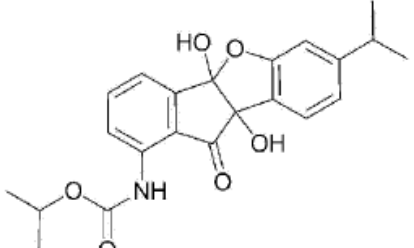
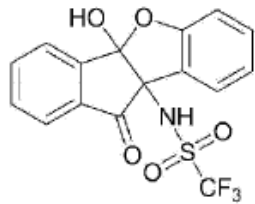
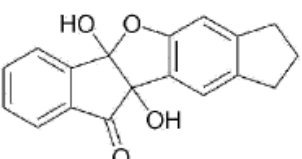
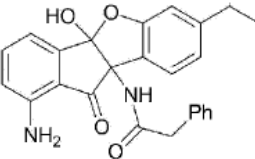
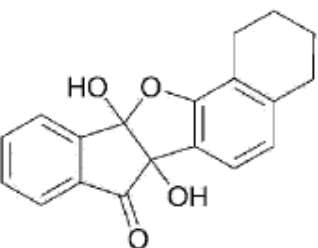
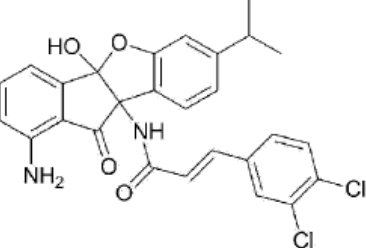
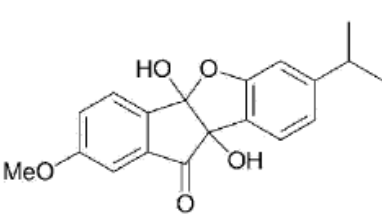
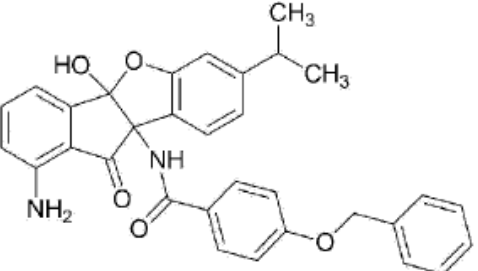
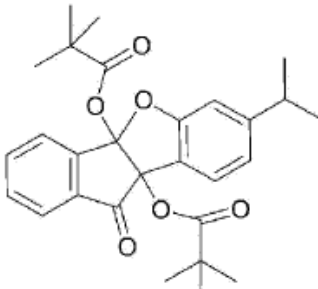
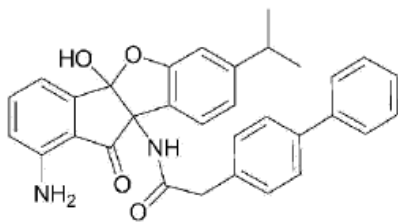
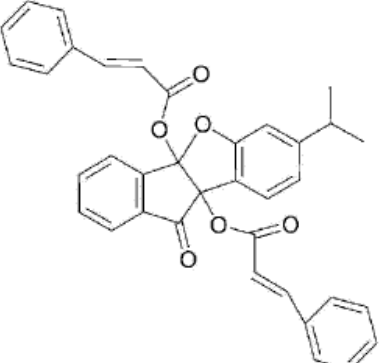
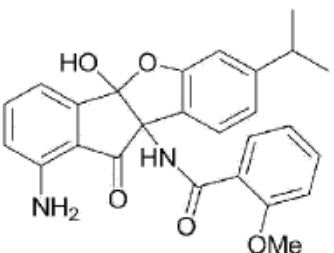
TABLA 1

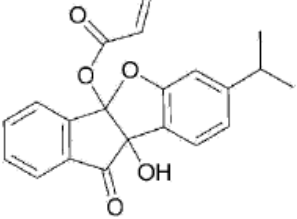
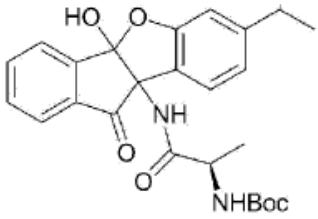
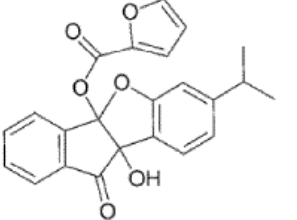
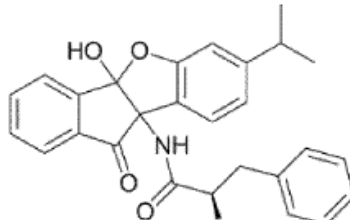
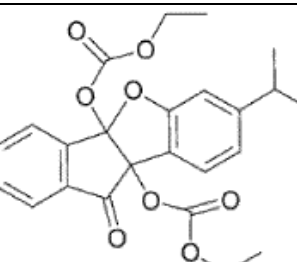
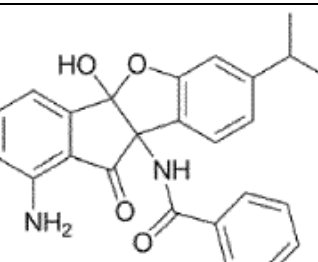
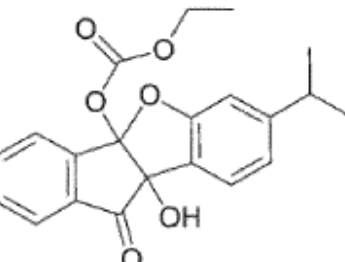
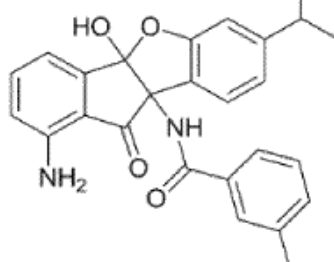
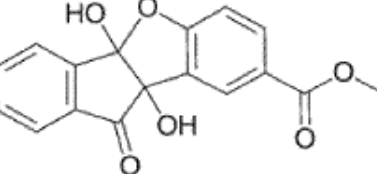
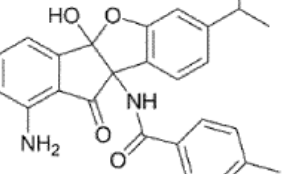
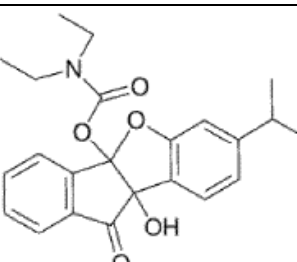
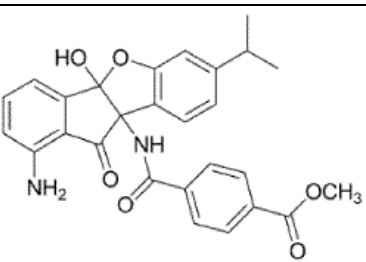
Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
1*		150	
2*		151	
3		152	
4		153	
5*		154	
6*		155	
7*		156	

Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
8*		157	
9*		158	
10		159	
11		160	
12*		161	
13		162	
14*		163	

Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
15 *		164	
16 *		165	
17		166	
18 *		167	
19		168	
20		169	
21		170	

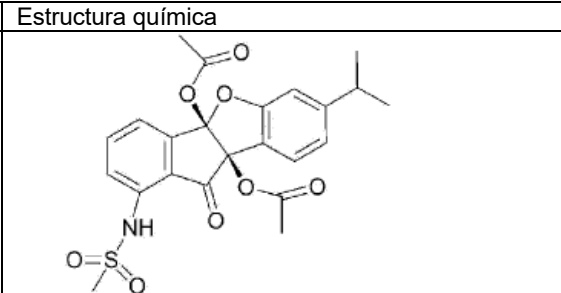
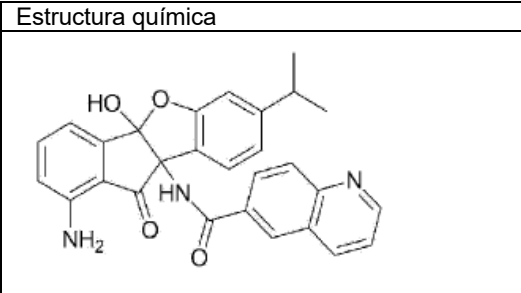
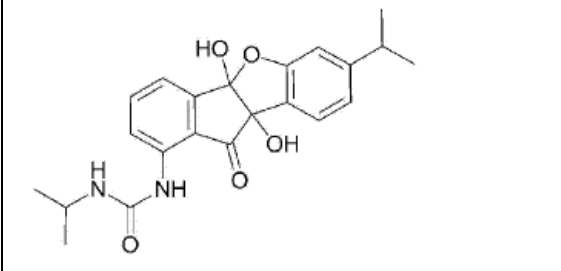
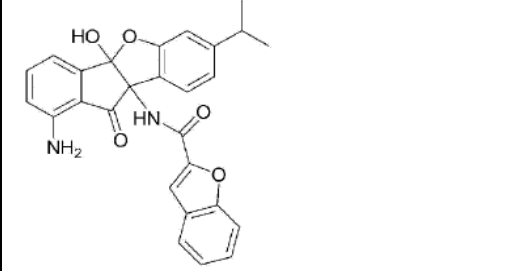
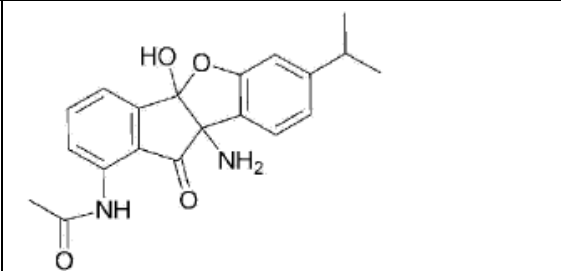
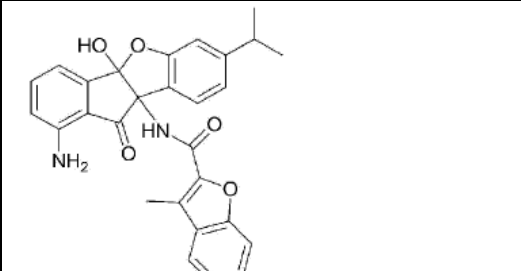
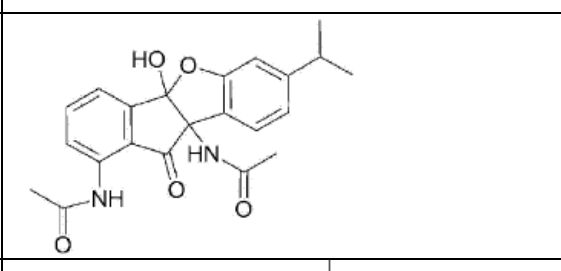
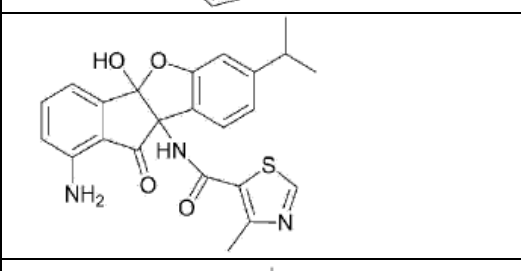
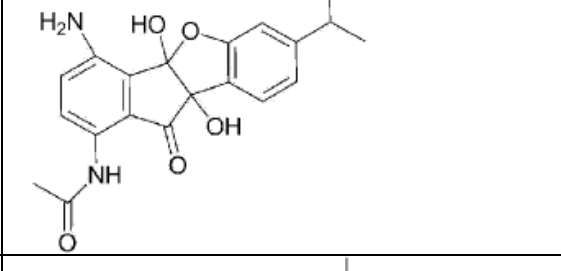
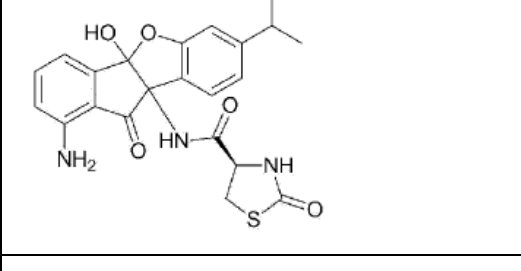
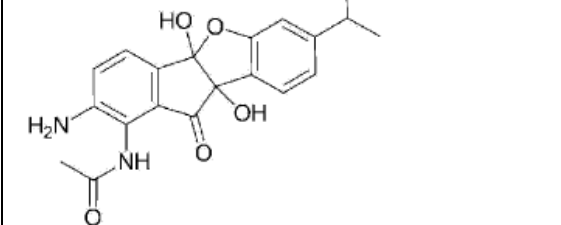
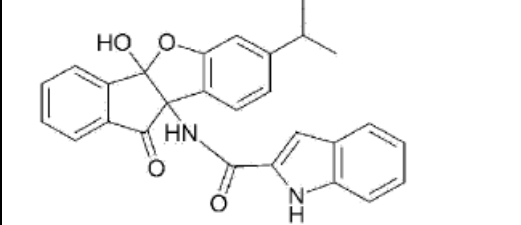
Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
22		171	
23		172	
24		173	
25		174	
26		175	
27		176	
28		177	

Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
29		178	
30		179	
31		180	
32		181	
33		182	
34		183	

Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
35		184	
36		185	
37		186	
38		187	
39 *		188	
40		189	

Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
41		190	
42		191	
43		192	
44		193	
45		194	
46		195	
47		196	

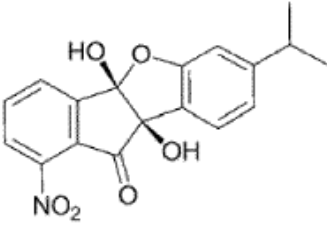
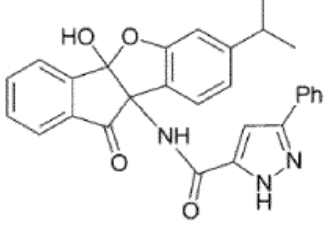
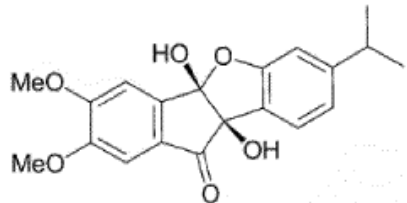
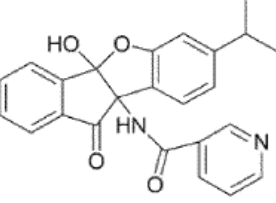
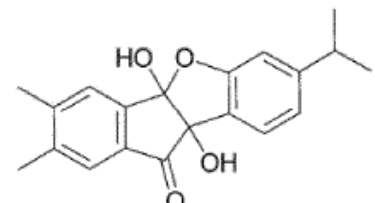
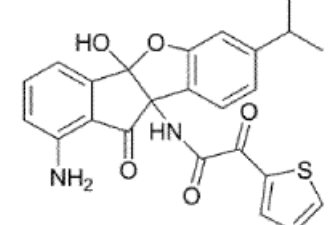
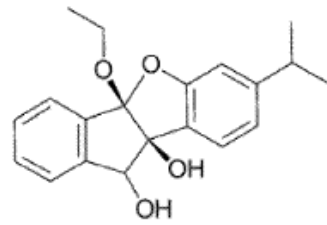
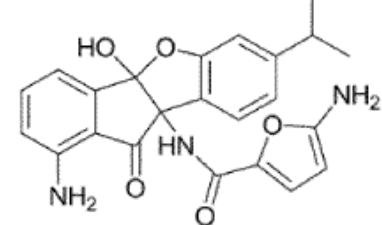
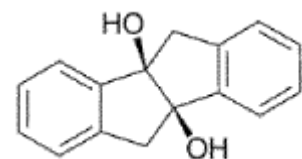
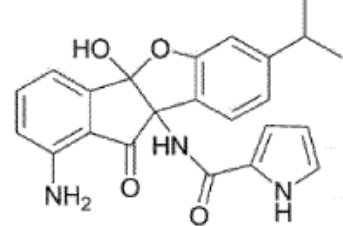
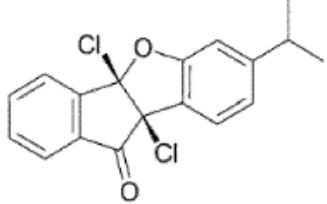
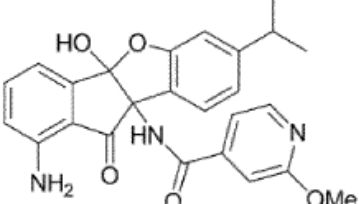
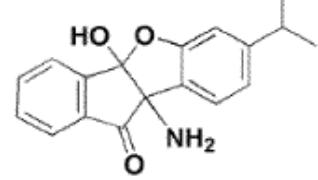
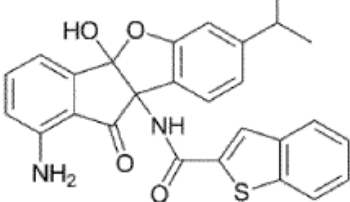
Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
48		197	
49		198	
50		199	
51		200	
52		201	
53		202	

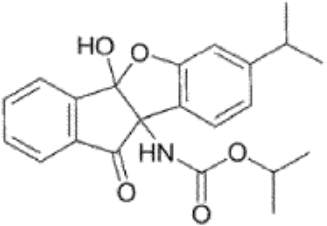
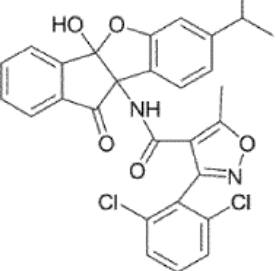
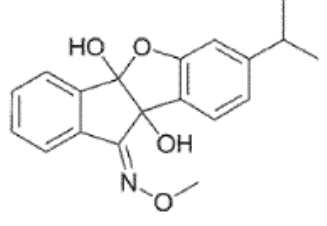
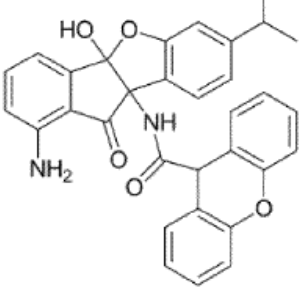
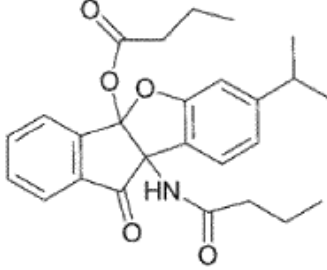
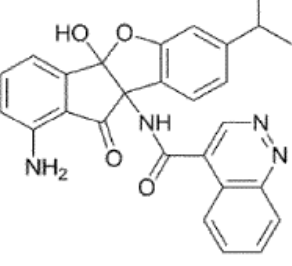
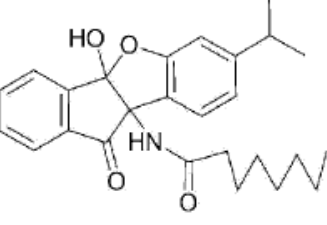
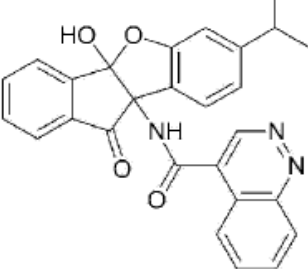
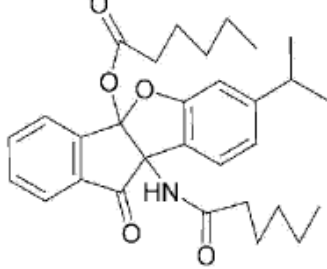
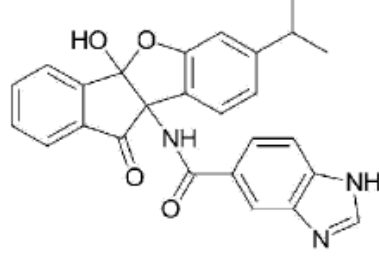
Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
54		203	
55		204	
56		205	
57		206	
58		207	
59		208	

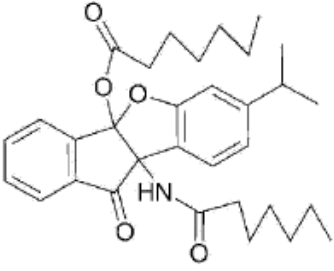
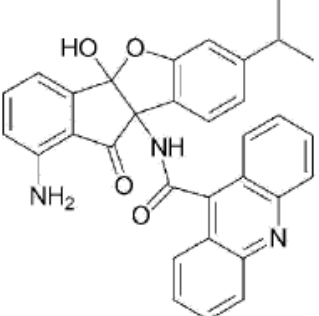
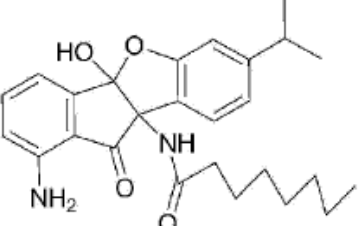
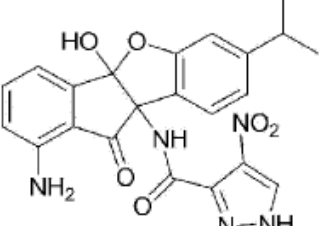
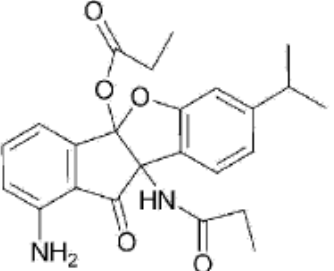
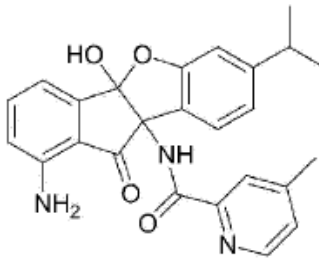
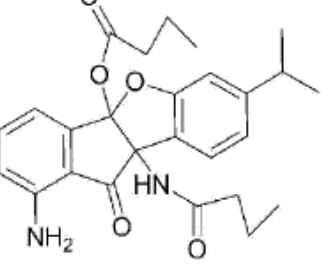
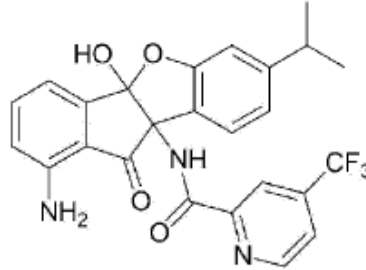
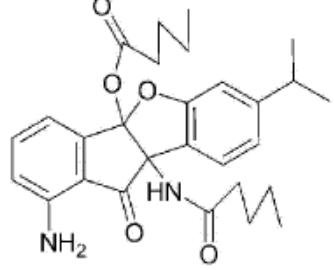
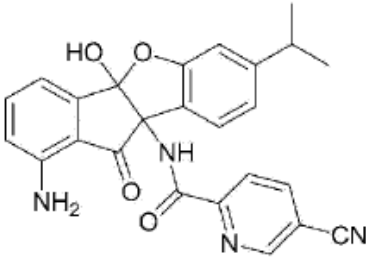
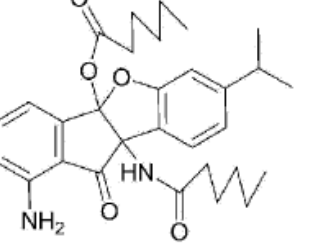
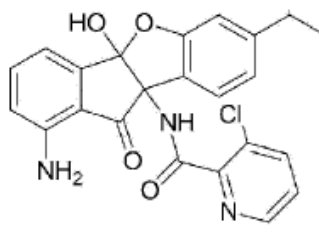
Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
60		209	
61		210	
62		211	
63		212	
64		213	
65		214	
66		215	

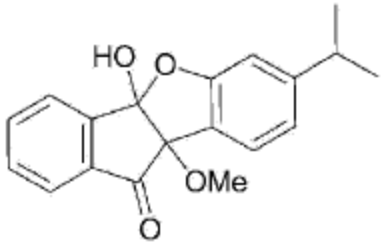
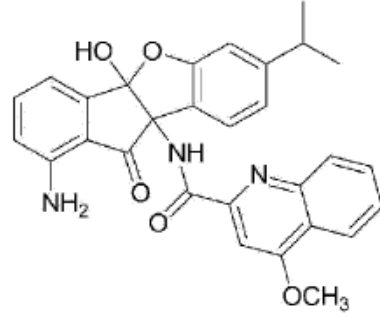
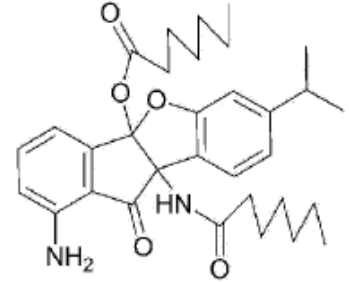
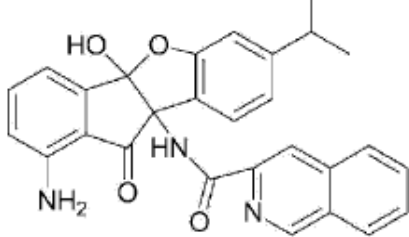
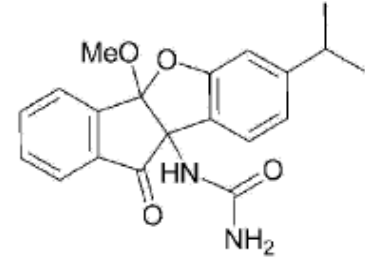
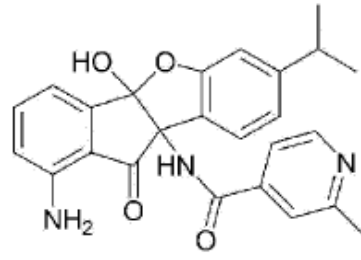
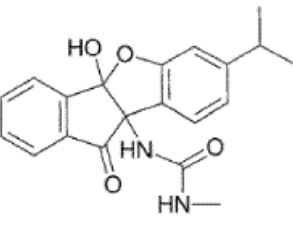
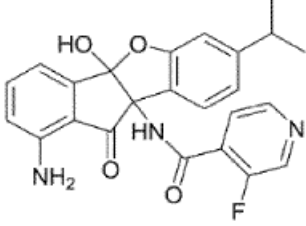
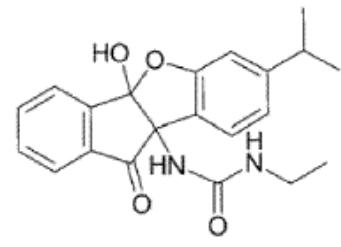
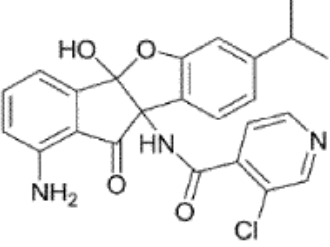
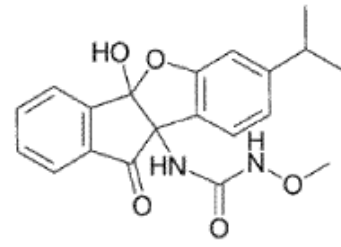
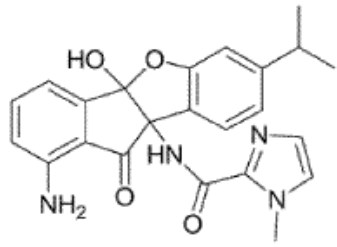
Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
67		216	
68		217	
69		218	
70		219	
71		220	
72		221	
73		222	

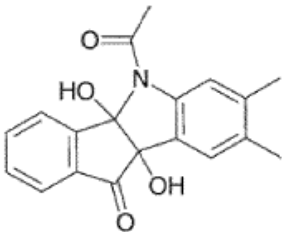
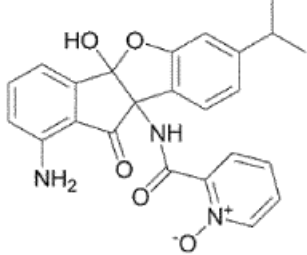
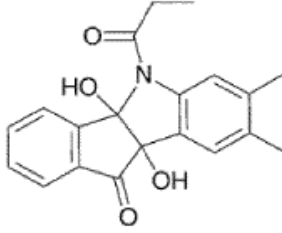
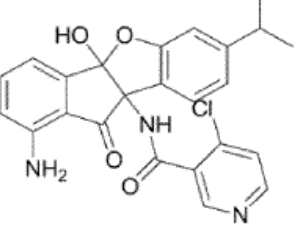
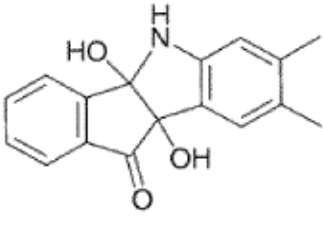
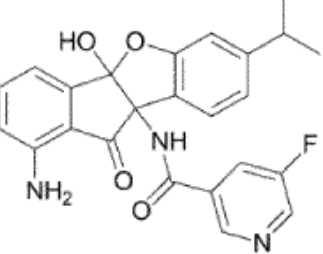
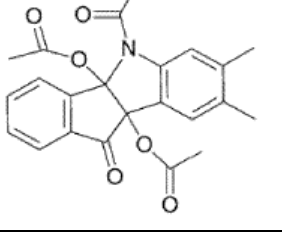
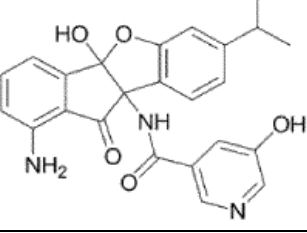
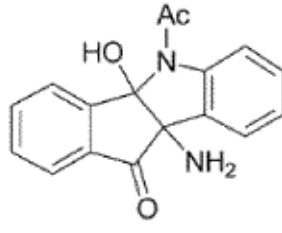
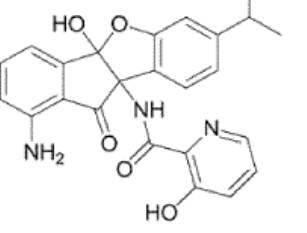
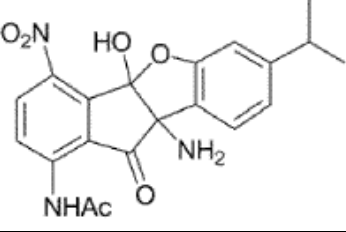
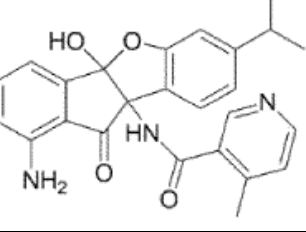
Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
74		223	
75		224	
76		225	
77		226	
78		227	
79		228	

Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
80		229	
81		230	
82		231	
83 *		232	
84 *		233	
85 *		234	
86		235	

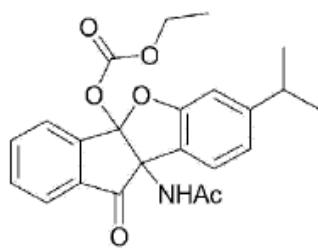
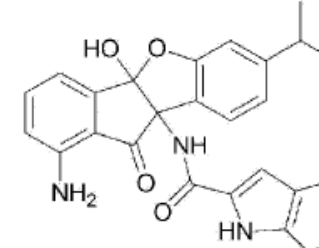
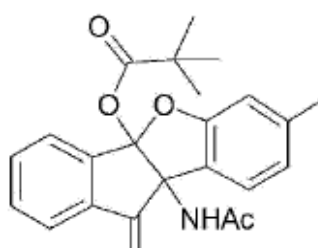
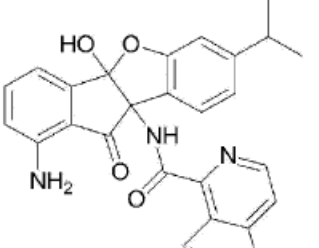
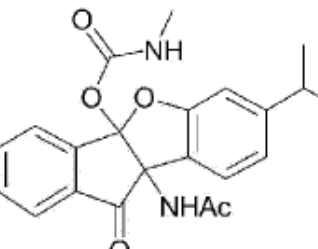
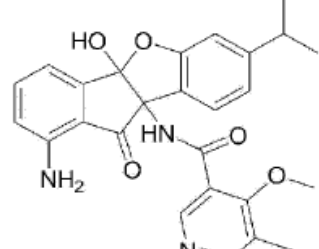
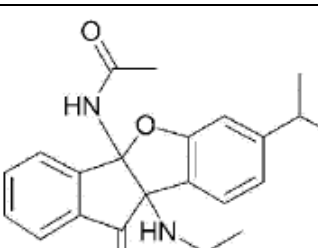
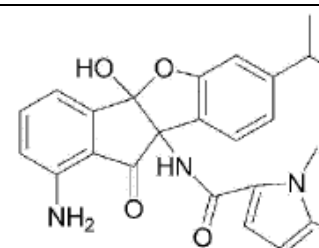
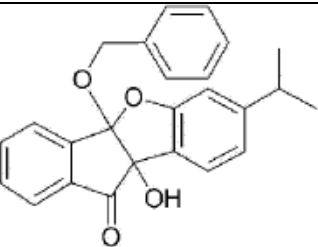
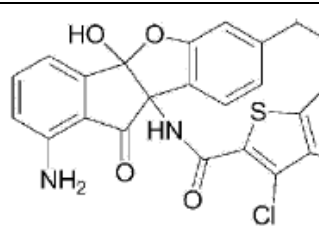
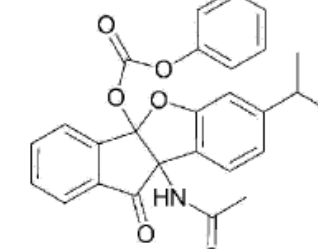
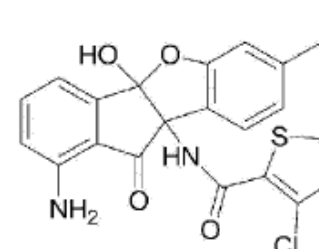
Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
87		236	
88		237	
89		238	
90		239	
91		240	

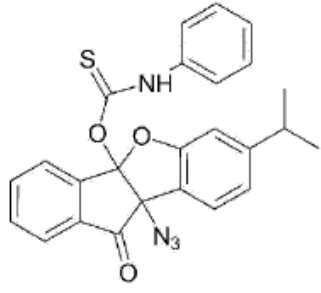
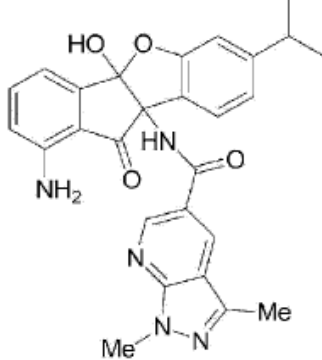
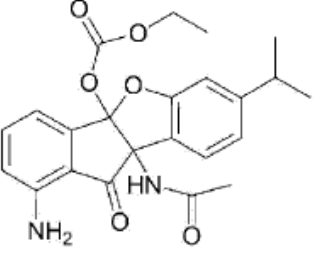
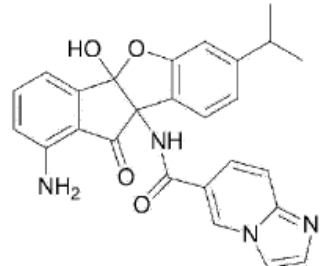
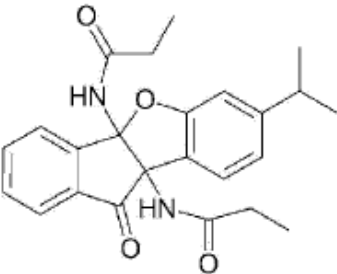
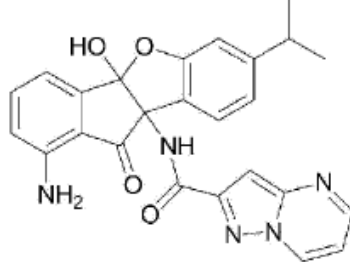
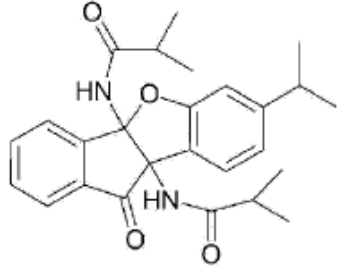
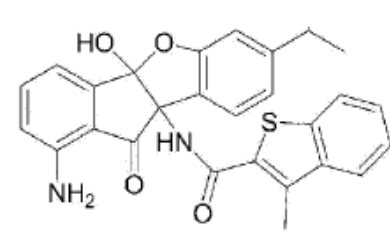
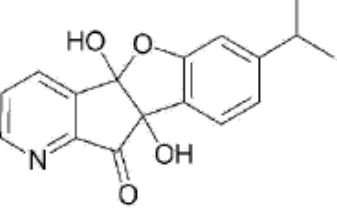
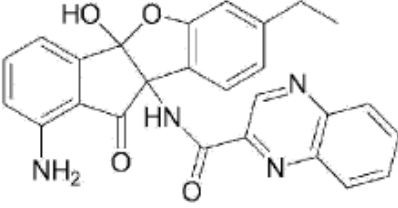
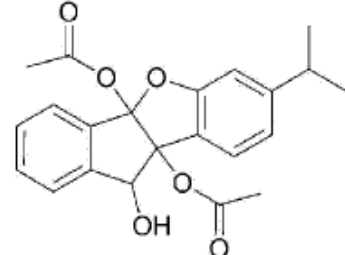
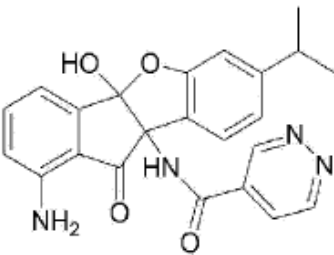
Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
92		241	
93		242	
94		243	
95		244	
96		245	
97		246	

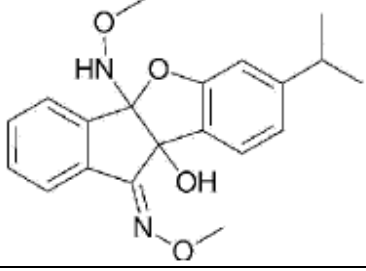
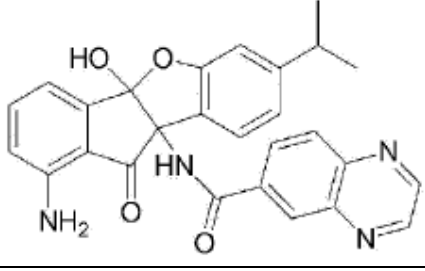
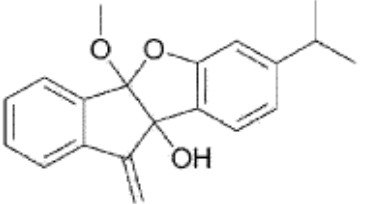
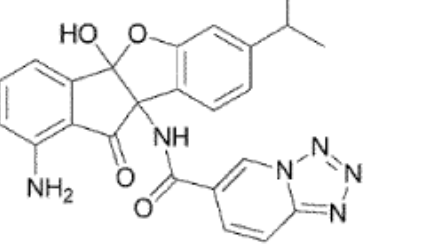
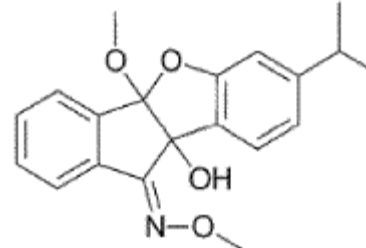
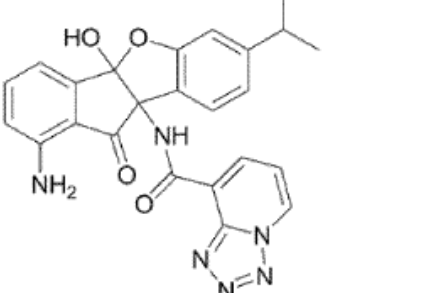
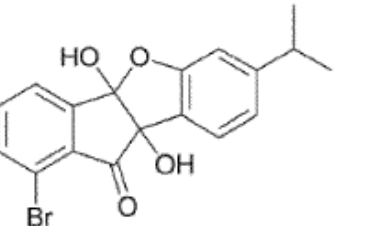
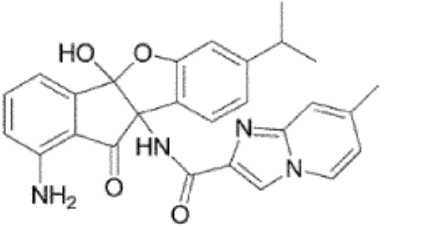
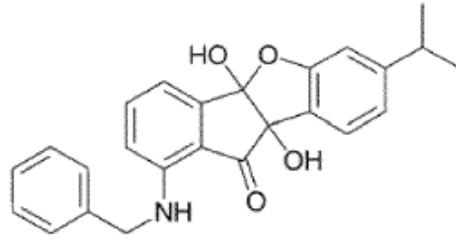
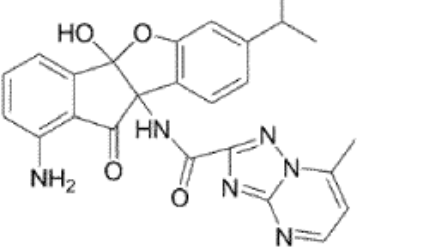
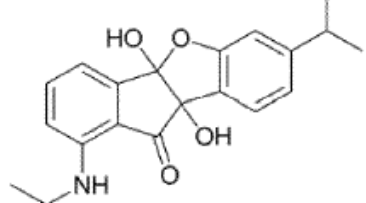
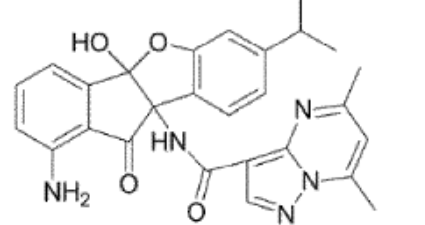
Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
98		247	
99		248	
100		249	
101		250	
102		251	
103		252	

Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
104 *		253	
105 *		254	
106 *		255	
107 *		256	
108 *		257	
109		258	

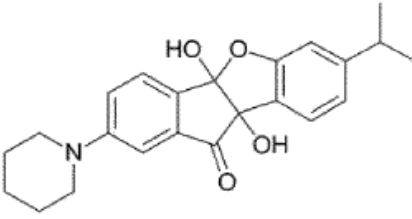
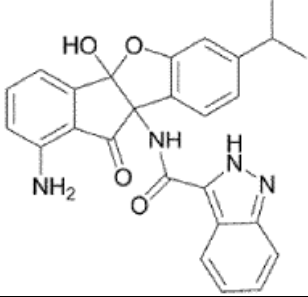
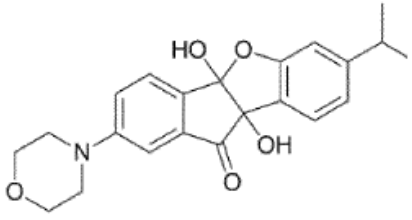
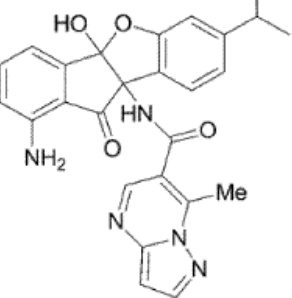
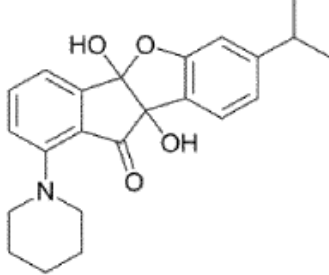
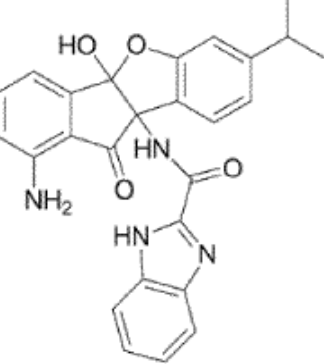
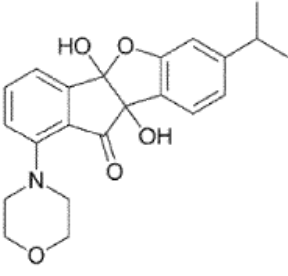
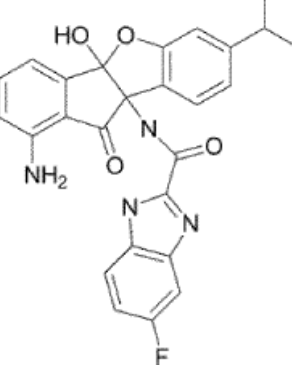
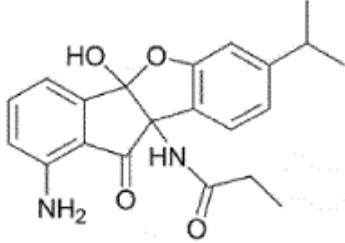
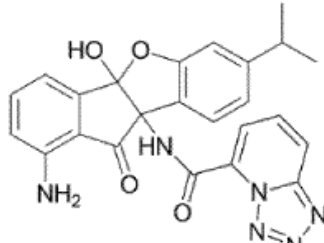
Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
110		259	
111		260	
112		261	
113		262	
114		263	
115		264	

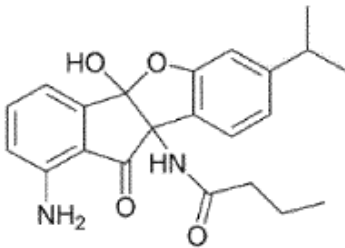
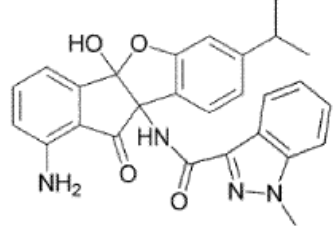
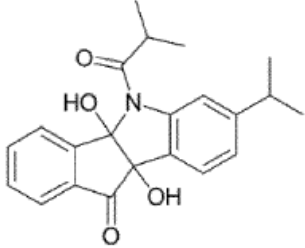
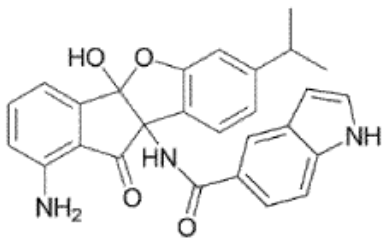
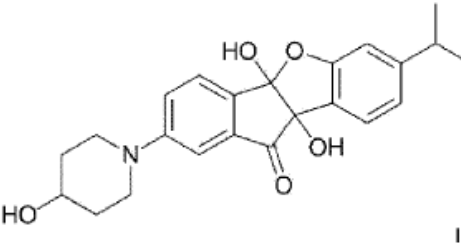
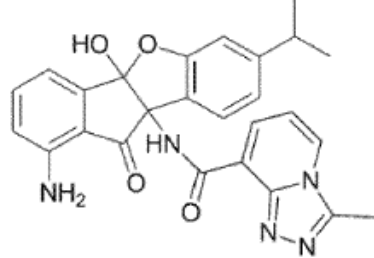
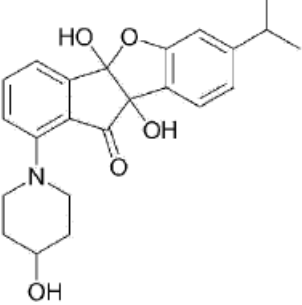
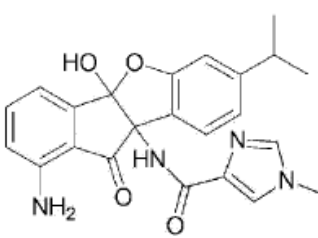
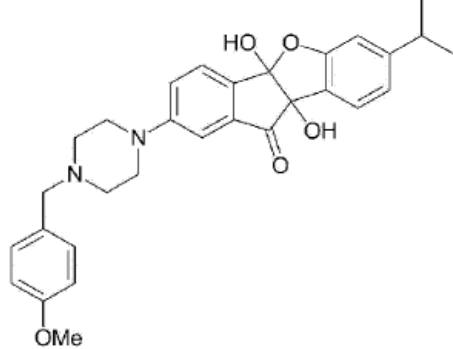
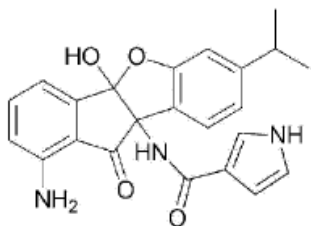
Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
116		265	
117		266	
118		267	
119		268	
120		269	
121		270	

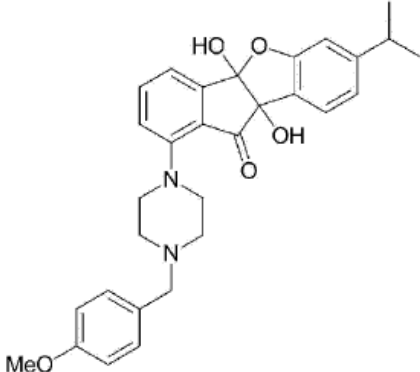
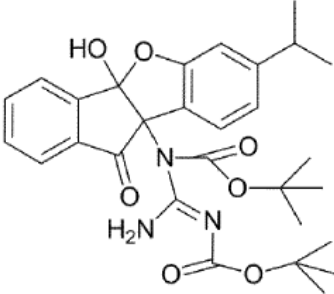
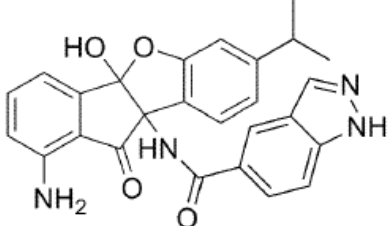
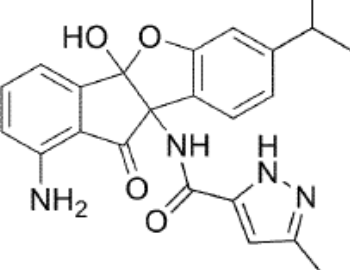
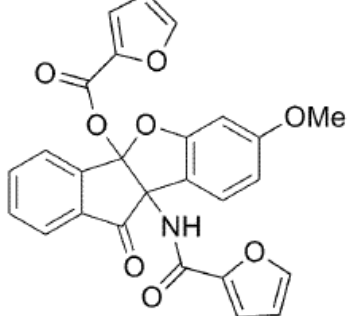
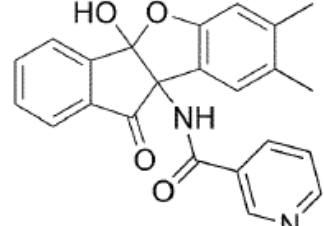
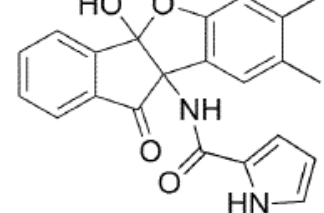
Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
122		271	
123		272	
124		273	
125		274	
126		275	
127		276	

Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
128		277	
129		278	
130		279	
131 *		280	
132		281	
133		282	

Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
134		283	
135 *		284	
136		285	
137		286	
138 *		287	

Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
139		288	
140		289	
141		290	
142		291	
143		292	

Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
144		293	
145 *		294	
146		295	
147		296	
148		297	

Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
149	 <p>Chemical structure of a spirocyclic compound. It features a central spiro carbon atom bonded to a phenyl ring, a 4-methoxyphenyl ring, and a 2-hydroxy-2-(4-isopropylphenyl)acetic acid derivative. A piperazine ring is attached to the phenyl ring via its nitrogen atom.</p>	298	 <p>Chemical structure of a spirocyclic compound. It features a central spiro carbon atom bonded to a phenyl ring, a 4-methoxyphenyl ring, and a 2-hydroxy-2-(4-isopropylphenyl)acetic acid derivative. A piperazine ring is attached to the phenyl ring via its nitrogen atom. The piperazine ring is further substituted with a tert-butyl group and a 4-methoxyphenyl group.</p>
-	-	299	 <p>Chemical structure of a spirocyclic compound. It features a central spiro carbon atom bonded to a phenyl ring, a 4-methoxyphenyl ring, and a 2-hydroxy-2-(4-isopropylphenyl)acetic acid derivative. A piperazine ring is attached to the phenyl ring via its nitrogen atom. The piperazine ring is further substituted with a tert-butyl group and a 4-methoxyphenyl group.</p>
-	-	300	 <p>Chemical structure of a spirocyclic compound. It features a central spiro carbon atom bonded to a phenyl ring, a 4-methoxyphenyl ring, and a 2-hydroxy-2-(4-isopropylphenyl)acetic acid derivative. A piperazine ring is attached to the phenyl ring via its nitrogen atom. The piperazine ring is further substituted with a tert-butyl group and a 4-methoxyphenyl group.</p>
-	-	301	 <p>Chemical structure of a spirocyclic compound. It features a central spiro carbon atom bonded to a phenyl ring, a 4-methoxyphenyl ring, and a 2-hydroxy-2-(4-isopropylphenyl)acetic acid derivative. A piperazine ring is attached to the phenyl ring via its nitrogen atom. The piperazine ring is further substituted with a tert-butyl group and a 4-methoxyphenyl group.</p>
-	-	302	 <p>Chemical structure of a spirocyclic compound. It features a central spiro carbon atom bonded to a phenyl ring, a 4-methoxyphenyl ring, and a 2-hydroxy-2-(4-isopropylphenyl)acetic acid derivative. A piperazine ring is attached to the phenyl ring via its nitrogen atom. The piperazine ring is further substituted with a tert-butyl group and a 4-methoxyphenyl group.</p>
-	-	303	 <p>Chemical structure of a spirocyclic compound. It features a central spiro carbon atom bonded to a phenyl ring, a 4-methoxyphenyl ring, and a 2-hydroxy-2-(4-isopropylphenyl)acetic acid derivative. A piperazine ring is attached to the phenyl ring via its nitrogen atom. The piperazine ring is further substituted with a tert-butyl group and a 4-methoxyphenyl group.</p>

Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
-	-	304	
-	-	305	
-	-	306	
-	-	307	

<EJEMPLO EXPERIMENTAL 1> Ensayo de inhibición del efecto citopático (CPE) para la actividad antiviral contra picornavirus

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

- Los efectos farmacéuticos se determinaron usando un ensayo de inhibición del efecto citopático inducido por virus (CPE). A este respecto, después de cultivar células adecuadas para virus en placas de 96 pocillos, se inocularon diluciones de virus en DME suplementado con FBS al 2% (DME/FBS al 2%) o MEM suplementado con FBS al 2%
- 15 (MEM/FBS al 2%), en una cantidad de 100 µl con una concentración correspondiente a 100 CCID₅₀ (50% de dosis infectiva de cultivo celular) en cada pocillo de las placas, e incubadas durante 30 min ~ 1 h a 33 °C o 37 °C para permitir que los virus se adsorban a las células. El medio de cultivo se eliminó antes de que se añadieran alícuotas

de diluciones de fármaco con diversas concentraciones en una cantidad de 100 µl a cada pocillo. Mientras HRV creció 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 la eliminación del medio después de que se añadieron con 50 µl de cada dilución de fármaco con una concentración 2 veces mayor y luego con 50 µl de la dilución del virus.

5

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

TABLA 2

Virus	Nota	células hospedadoras	Temp. de incubación	Tiempo de incubación	Medio
Coxsackie A9	-	RD	37 °C	2 días	MEM/2% FBS
Coxsackie A24	-	MRC-5	37 °C	2 días	MEM/2% FBS
Coxsackie A24	aislado de pacientes	MRC-5	37 °C	2 días	MEM/2% FBS
Coxsackie B1	-	HeLa	37 °C	2 días	DME/2% FBS
Coxsackie B3	-	HeLa	37 °C	2 días	DME/2% FBS
Coxsackie B4	-	HeLa	37 °C	2 días	DME/2% FBS
Entero 70	-	MRC-5	37 °C	2 días	MEM/2% FBS
Poliovirus3	-	HeLa	37 °C	2 días	DME/2% FBS
Rhinovirus	-	HeLa	33 °C	3 días	MEM/2% FBS

10 Para las células HeLa, los fármacos se midieron para EC₅₀ (concentración efectiva máxima del 50%), que es la concentración de un fármaco que induce una respuesta a medio camino entre la respuesta basal y la máxima, utilizando un ensayo de MTT. Con respecto a las células RD y MRC-5, el CPE se determinó mediante FDA (diacetato de fluoresceína). Para que los resultados de la evaluación de la potencia del fármaco reflejen el efecto tóxico del fármaco, se trataron de la misma manera las células infectadas de forma simulada que se prepararon
 15 agregando un medio sin virus a un cultivo celular. Es decir, el medio se eliminó después de una hora de incubación, y se añadieron una vez más las diluciones de los medicamentos en el medio. Tras la incubación durante 2 ~ 3 días, se observaron las células bajo un microscopio y se determinaron los fármacos para CC₅₀ (concentración citotóxica del 50%), utilizando un ensayo MTT en el que se compararon los recuentos de células viables en los pocillos infectados de forma simulada que contienen fármacos de células viables en los pozos de control que no contienen
 20 medicamentos. En un ensayo de hidrólisis de FDA, se agregó FDA a cada pocillo después de la eliminación del medio, y se incubó durante 20-30 minutos antes de medir la intensidad de la fluorescencia utilizando un espectrofluorómetro para determinar el CPE de la misma manera que en el MTT.

25 La tasa de supervivencia (% de supervivencia) de las células infectadas de forma simulada se calculó utilizando la siguiente fórmula matemática 1:

[fórmula matemática 1]

30
$$\text{Supervivencia de células por fármaco} = \frac{A(\text{fármaco}) - A(\text{solución de fondo})}{A(\text{célula control}) - A(\text{solución de fondo})} \times 100$$

Mientras que el 100% de supervivencia celular significa que no hay citotoxicidad del fármaco, la mayor citotoxicidad se refleja en un 0% de supervivencia de células. La concentración citotóxica del 50% (CC₅₀) se definió como la
 35 concentración requerida para reducir el número de células en un 50% en comparación con la de los controles no tratados. Los valores más altos de CC₅₀ significan una menor citotoxicidad.

Además, los efectos antivirales pueden calcularse utilizando la siguiente fórmula matemática 2:

[fórmula matemática 2]

40
$$\text{Efecto antiviral} = \frac{A(\text{fármaco/virus}) - A(\text{virus control})}{A(\text{célula control}) - A(\text{virus control})} \times 100$$

45 Una tasa de supervivencia del 100% significa un efecto antiviral perfecto (100%), mientras que los fármacos carecen de efectos antivirales con una tasa de supervivencia del 0%. El efecto citopático vírico (CPE) se registró y la concentración efectiva del 50% (EC₅₀) se definió como la concentración del compuesto requerida para reducir el CPE viral en un 50% en comparación con la del control no tratado. Los valores más bajos de EC₅₀ significan actividades antivirales más altas.

50 Los valores de CC₅₀ y EC₅₀ de los compuestos que forman parte de la citotoxicidad y la actividad antiviral contra picornavirus, respectivamente, se proporcionan en las Tablas 3 y 4.

TABLA 3

Ej. nº	CC ₅₀ (µg/mL)	Coxsackie B1 EC ₅₀ (µg/mL)	Coxsackie B3 EC ₅₀ (µg/mL)	Coxsackie B4 EC ₅₀ (µg/mL)	Coxsackie A24 (DN) EC ₅₀ (µg/mL)	Coxsackie A24 (HG) CE ₅₀ (µg/ml)	Poliovirus 3 CE ₅₀ (µg/ml)	Poliovirus 2 CE ₅₀ (µg/ml)
43	33,17	<0,01	-	<0,01	-	-	-	-
47	15,38	<0,01	<0,01	-	0,055	<0,01	<0,1	-
50	49,89	<0,01	<0,01	-	-	-	<0,1	-
71	38,85	<0,01	<0,01	<0,01	0,1	0,056	<0,1	<0,1
74	9,26	<0,01	<0,01	-	0,36	0,34	-	-

TABLA 4

Ej. nº	Picorna CC ₅₀ (µg/mL)	Coxsackie B1 EC ₅₀ (µg/mL)	Coxsackie B3 EC ₅₀ (µg/mL)	Poliovirus3 EC ₅₀ (µg/mL)	Rhino CC ₅₀ (µg/mL)	Rhino HRV14 EC ₅₀ (µg/mL)	Rhino HRV21 EC ₅₀ (µg/mL)	Rhino HRV71 EC ₅₀ (µg/mL)
1	> 50	0,026	-	-	-	-	-	-
2	> 50	-	0,02	-	-	-	-	-
3	> 50	-	-	-	-	-	-	-
4	> 50	-	0,019	-	-	-	-	-
5	>50	-	-	-	-	-	-	-
6	47,51	-	-	-	-	-	-	-
7	>50	-	-	-	-	-	-	-
8	44,1	-	-	-	-	-	-	-
9	18	<0,01	0,027	-	-	-	-	-
10	14,2	<0,01	<0,01	-	18,43	-	-	<1,0
11	16,2	<0,01	<0,01	-	-	-	-	-
12	>50	-	-	-	-	-	-	-
13	8,08	-	-	-	-	-	-	-
14	>50	-	-	-	-	-	-	-
15	8,57	-	-	-	-	-	-	-
16	7,82	-	-	-	-	-	-	-
17	7,85	-	-	-	-	-	-	-
18	37,48	-	-	-	-	-	-	-
19	8,34	-	-	-	-	-	-	-
20	7,93	-	-	-	-	-	-	-
21	32,1	-	-	-	-	-	-	-
22	8,01	-	-	-	-	-	-	-
23	9,3	-	-	-	-	-	-	-
24	8,8	0,013	-	-	-	-	-	-
25	>50	-	-	-	-	-	-	-
26	<4	-	-	-	-	-	-	-
27	43,9	-	-	-	-	-	-	-
28	9,2	-	-	-	-	-	-	-
29	7,49	0,355	-	-	-	-	-	-
30	45,5	0,014	-	-	-	-	-	-
31	8,9	-	-	-	-	-	-	-
32	8,1	-	-	-	-	-	-	-
33	>50	-	-	-	-	-	-	-
34	>50	-	-	-	-	-	-	-
35	46,69	<0,01	-	-	-	-	-	-
36	9,34	<0,01	-	-	-	-	-	-
37	9,68	<0,01	-	-	-	-	-	-
38	9,5	<0,01	-	-	-	-	-	-
39	45,12	-	-	-	-	-	-	-
40	43,96	<0,01	-	-	-	-	-	-
41	27,14	<0,01	-	-	-	-	-	-
42	8,94	-	-	-	-	-	-	-
43	33,17	<0,01	-	-	-	-	-	-
44	6,25	-	-	-	-	-	-	-
45	12,23	<0,01	-	-	-	-	-	-
46	9,42	<0,01	-	<0,01	18,33	<0,01	-	-
47	15,38	<0,01	<0,01	<0,1	-	-	-	-

ES 2 743 199 T3

48	35,01	-	-	-	-	-	-	-
49	9,18	0,373	-	-	-	-	-	-
50	49,89	<0,01	<0,01	<0,1	-	-	-	-
51	17,47	<0,01	<0,01	-	-	-	-	-
52	>50	-	-	-	-	-	-	-
53	45,65	0,04	-	-	-	-	-	-
54	>50	0,014	0,0147	-	-	-	-	-
55	7,49	0,084	-	-	-	-	-	-
56	42,16	0,0784	-	-	-	-	-	-
57	46,66	0,35	-	-	-	-	-	-
58	>50	-	-	-	-	-	-	-
59	>50	-	-	-	-	-	-	-
60	10,56	<0,01	<0,01	-	-	-	-	-
61	>50	<0,01	<0,01	-	-	-	-	-
62	>50	<0,01	<0,01	-	-	-	-	-
63	>50	<0,01	-	-	-	-	-	-
64	8,13	<0,01	<0,01	-	-	-	-	-
65	18,19	<0,01	0,015	-	-	-	-	-
66	44,72	<0,01	<0,01	-	-	-	-	-
67	9,42	0,596	-	-	-	-	-	-
68	8,94	<0,01	<0,01	-	-	-	-	-
69	70	0,43	-	-	-	-	-	-
70	47,08	<0,01	<0,01	-	-	-	-	-
71	38,85	<0,01	<0,01	<0,1	-	-	-	-
72	43,91	<0,01	<0,01	-	-	-	-	-
73	47,08	<0,01	<0,01	<0,01	56,4	<0,01	<1,0	<1,0
74	9,26	<0,01	<0,01	-	-	-	-	-
75	46,66	<0,01	<0,01	-	-	-	-	-
76	>50	-	-	-	-	-	-	-
77	>50	<0,01	<0,01	-	53,86	<0,01	-	-
78	47,74	0,025	-	-	20,65	<0,01	-	-
79	10,43	-	-	-	-	-	-	-
80	47,51	0,0139	-	-	-	-	-	-
81	8,61	-	-	-	-	-	-	-
82	1,9	-	-	-	-	-	-	-
83	46,25	-	-	-	-	-	-	-
84	>50	-	-	-	-	-	-	-
85	19,25	-	-	-	-	-	-	-
86	-	-	-	-	-	-	-	-
87	36,77	<0,01	<0,01	-	-	-	-	-
88	8,16	0,017	-	-	-	-	-	-
89	>50	<0,01	<0,01	-	-	-	-	-
90	33,95	<0,01	<0,01	-	-	-	-	-
91	>50	-	-	-	-	-	-	-
92	>50	-	-	-	-	-	-	-
93	8,49	<0,01	<0,01	-	6,23	<0,01	-	-
94	42,39	<0,01	<0,01	-	58,06	<0,01	-	-
95	38,07	<0,01	<0,01	-	25,99	<0,01	-	-
96	>50	<0,01	<0,01	0,016	23,97	<0,01	-	-
97	>50	<0,01	<0,01	-	8,8	<0,01	-	-
98	7,8	<0,01	0,022	-	-	-	-	-
99	>50	<0,01	<0,01	-	7,7	0,0101	-	-
100	40,64	-	-	-	-	-	-	-
101	>50	-	-	-	-	-	-	-
102	>50	-	-	-	-	-	-	-
103	>50	-	-	-	-	-	-	-
104	>50	0,015	-	-	-	-	-	-
105	>50	0,018	0,016	-	-	-	-	-
106	3,53	-	-	-	-	-	-	-
107	>50	-	-	-	-	-	-	-
108	1,81	-	-	-	-	-	-	-
109	>50	-	-	-	-	-	-	-
110	14,41	-	-	-	-	-	-	-

ES 2 743 199 T3

111	43,58	<0,01	<0,01	-	-	-	-	-
112	41,98	<0,01	<0,01	-	-	-	-	-
113	45,46	<0,01	<0,01	<0,01	48,78	<0,01	<1,0	-
114	45,85	<0,01	<0,01	0,034	43,12	<0,01	-	-
115	42,79	<0,01	<0,01	<0,01	23,11	<0,01	-	-
116	41,72	<0,01	<0,01	-	-	-	-	-
117	>50	0,012	-	-	-	-	-	-
118	>50	<0,01	<0,01	-	-	-	-	-
119	38,22	0,027	-	-	-	-	-	-
120	8,16	-	-	-	-	-	-	-
121	>50	0,02	-	-	-	-	-	-
122	11,96	-	-	-	-	-	-	-
123	37,54	<0,01	<0,01	<0,01	43,35	<0,01	<1,0	-
124	>50	-	-	-	-	-	-	-
125	45,46	-	-	-	-	-	-	-
126	47,06	-	-	-	-	-	-	-
127	37,61	-	-	-	-	-	-	-
128	37,31	-	-	-	-	-	-	-
129	6,79	-	-	-	-	-	-	-
130	>50	-	-	-	-	-	-	-
131	2,05	<0,01	<0,01	-	-	-	-	-
132	0,72	0,03	-	-	-	-	-	-
133	1,58	<0,01	-	-	-	-	-	-
134	6,69	-	-	-	-	-	-	-
135	10,94	-	-	-	-	-	-	-
136	7,8	-	-	-	-	-	-	-
137	39,97	<0,01	<0,01	-	-	-	-	-
138	38,8	-	-	-	-	-	-	-
139	0,45	-	-	-	-	-	-	-
140	2,08	-	-	-	-	-	-	-
141	3,47	-	-	-	-	-	-	-
142	18,68	-	-	-	-	-	-	-
143	>50	<0,01	<0,01	<0,01	58,06	<0,01	<1,0	-
144	35,48	<0,01	<0,01	<0,01	21,71	<0,01	<1,0	-
145	18,33	0,026	-	-	-	-	-	-
146	1,53	-	-	-	-	-	-	-
147	32,88	-	-	-	-	-	-	-
148	1,72	-	-	-	-	-	-	-
149	8,48	-	-	-	-	-	-	-
150	1,32	-	-	-	-	-	-	-
151	1,52	0,04	-	-	-	-	-	-
152	0,9	-	-	-	10,52	-	-	-
153	9,02	<0,01	<0,01	<0,01	16,03	<0,01	<1,0	<1,0
154	46,23	<0,01	<0,01	<0,01	22,71	<0,01	<1,0	<1,0
155	9,02	<0,01	<0,01	<0,01	7,81	<0,01	<1,0	<1,0
156	36,38	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	<1,0	<1,0
157	>100	<0,01	<0,01	-	28,49	-	-	-
158	44,72	<0,01	<0,01	<0,01	39,42	<0,01	<1,0	-
159	44,72	0,021	-	-	42,39	-	-	-
160	47,19	<0,01	<0,01	-	18,52	-	-	-
161	40,73	<0,01	<0,01	<0,01	17,89	<0,01	<1,0	-
162	>10	-	-	-	>10	-	-	-
163	>10	-	-	-	>10	-	-	-
164	>10	0,04	0,04	-	>10	-	-	-
165	>10	<0,01	<0,01	-	>10	<0,01	-	-
166	>10	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	<1,0	<1,0
167	>10	<0,01	0,034	-	>10	0,038	-	-
168	>10	0,04	-	-	>10	-	-	-
169	>10	-	-	-	>10	-	-	-
170	>10	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	<1,0	<1,0
171	>10	<0,01	<0,01	0,03	>10	-	<1,0	<1,0
172	>10	<0,01	0,027	-	>10	0,0125	-	-
173	>10	0,036	-	-	>10	-	-	-

ES 2 743 199 T3

174	>10	<0,01	<0,01	0,019	>10	<0,01	-	-
175	>11	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	-	-
176	>10	0,037	0,037	-	>10	-	-	-
177	>10	<0,01	<0,01	-	>10	<0,01	-	-
178	>10	<0,01	0,035	-	>10	-	-	-
179	>10	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	<1,0	-
180	4,32	<0,01	<0,01	0,033	>10	0,0114	-	-
181	>10	<0,01	<0,01	0,036	>10	0,0124	-	-
182	6,42	<0,01	0,022	-	5,85	0,035	-	-
183	8,54	<0,01	<0,01	0,014	>10	<0,01	-	-
184	36,38	<0,01	0,025	-	>10	-	-	-
185	7,18	0,028	-	-	>10	-	-	-
186	8,31	<0,01	<0,01	0,026	>10	<0,01	-	-
187	7,43	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	<1,0	<1,0
188	8,38	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	<1,0	<1,0
189	8,56	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	<1,0	<1,0
190	>10	<0,01	<0,01	<0,01	5,52	<0,01	<1,0	<1,0
191	4,12	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	-	<1,0
192	>10	<0,01	<0,01	-	>10	-	-	-
193	>10	<0,01	<0,01	0,011	>10	<0,01	<1,0	-
194	>10	<0,01	<0,01	-	>10	<0,01	-	-
195	-	-	-	-	-	-	-	-
196	48,47	<0,01	<0,01	- 16,18	-	-	-	-
197	34,45	<0,01	<0,01	<0,01	16,03	<0,01	-	-
198	>50	<0,01	<0,01	<0,01	27,94	<0,01	<1,0	<1,0
199	48,28	<0,01	<0,01	<0,01	42,95	<0,01	<1,0	<1,0
200	>10	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	<1,0	<1,0
201	>10	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	<1,0	<1,0
202	9,6	<0,01	<0,01	-	3,24	<0,01	-	-
203	>10	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	<1,0	<1,0
204	>4,51	<0,01	<0,01	0,011	>10	<0,01	-	<1,0
205	>10	<0,01	<0,01	0,036	>10	<0,01	-	-
206	>10	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	<1,0	<1,0
207	>10	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	<1,0	-
208	>10	<0,01	<0,01	-	>10	<0,01	-	-
209	>10	<0,01	<0,01	0,036	8,43	<0,01	-	-
210	>10	<0,01	<0,01	-	>10	-	-	-
211	>10	<0,01	<0,01	-	>10	0,039	-	-
212	>10	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	-	<1,0
213	>10	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	<1,0	<1,0
214	>10	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	<1,0	<1,0
215	>10	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	<1,0	-
216	4,75	0,036	0,037	-	9,69	-	-	-
217	4,24	<0,01	<0,01	0,038	>10	<0,01	-	-
218	8,49	<0,01	<0,01	-	>10	<0,01	-	-
219	45,12	<0,01	<0,01	-	>10	<0,01	-	-
220	>50	-	-	-	>10	-	-	-
221	14,5	<0,01	<0,01	0,016	6,53	<0,01	-	-
222	39,43	<0,01	<0,01	-	>10	0,037	-	-
223	7,46	<0,01	<0,01	<0,01	4,36	-	-	-
224	>50	<0,01	0,013	-	>10	-	-	-
225	22,87	<0,01	<0,01	-	>10	-	-	-
226	28,18	<0,01	<0,01	-	>10	-	-	-
227	9,62	<0,01	<0,01	-	>10	-	-	-
228	24,08	<0,01	<0,01	-	>10	0,029	-	-
229	8,63	<0,01	<0,01	-	4,51	0,036	-	-
230	42,83	<0,01	<0,01	-	>10	<0,01	<1,0	-
231	8,64	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	-	-
232	>50	0,012	0,024	-	>10	-	-	-
233	31,89	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	<1,0	<1,0
234	9,1	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	<1,0	<1,0
235	7,97	<0,01	<0,01	<0,01	8,88	<0,01	<1,0	<1,0
236	21,36	-	-	-	>10	-	-	-

ES 2 743 199 T3

237	6,27	-	-	-	>10	-	-	-
238	8,33	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	<1,0	-
239	>50	<0,01	<0,01	-	>10	-	-	-
240	8,25	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	-	-
241	7,86	<0,01	<0,01	-	>10	-	-	-
242	8,55	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	<1,0	<1,0
243	7,36	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	-	-
244	15,71	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	-	<1,0
245	8,47	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	<1,0	<1,0
246	9,84	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	-	-
247	20	<0,01	0,013	-	>10	0,036	-	-
248	4,99	<0,01	<0,01	0,027	>10	<0,01	-	-
249	>10	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	<1,0	<1,0
250	>10	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	<1,0	<1,0
251	>10	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	<1,0	-
252	3,64	<0,01	<0,01	<0,01	3,53	<0,01	-	-
253	>10	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	-	-
254	>10	<0,01	<0,01	-	>10	<0,01	-	-
255	>10	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	<1,0	<1,0
256	>10	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	<1,0	<1,0
257	>10	<0,01	<0,01	0,031	>10	<0,01	-	-
258	>10	<0,01	<0,01	0,04	>10	<0,01	<1,0	-
259	>10	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	<1,0	<1,0
260	>10	<0,01	<0,01	0,04	>10	<0,01	-	-
261	>10	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	<1,0	<1,0
262	>10	<0,01	<0,01	0,0124	>10	<0,01	-	-
263	7,65	<0,01	<0,01	0,039	5,4	<0,01	-	-
264	>10	0,011	0,035	-	>10	0,034	-	-
265	4,75	<0,01	<0,01	<0,01	4,4	<0,01	<1,0	<1,0
266	6,41	<0,01	<0,01	<0,01	>10	<0,01	-	-
267	0,87	<0,01	<0,01	-	0,86	0,012	<1,0	<1,1
268	9,28	<0,01	<0,01	0,036	> 10	<0,01	-	<1,0
269	> 10	0,018	0,035	-	> 10	0,036	-	-
270	6,57	0,03	0,036	-	5,93	0,039	-	-
271	> 10	<0,01	<0, 01	<0,01	> 10	<0,01	<1,0	<1,0
272	> 10	<0,01	<0,01	<0,01	> 10	<0,01	<1,0	<1,0
273	> 10	<0,01	<0,01	<0,01	> 10	<0,01	<1,0	<1,0
274	> 10	<0,01	0,027	0,036	> 10	<0,01	-	<1,0
275	4,78	<0,01	<0,01	0,035	4,55	<0,01	-	-
276	> 10	<0,01	<0,01	<0,01	> 10	<0,01	<1,0	<1,0
277	> 10	<0,01	<0,01	-	> 10	0,026	-	-
278	> 10	<0,01	<0,01	<0,01	> 10	<0,01	<1,0	<1,0
279	7,88	<0,01	<0,01	0,035	4,94	<0,01	<1,0	<1,0
280	> 10	<0,01	<0,01	-	> 10	<0,01	-	-
281	> 10	<0,01	< 0,01	0,025	> 10	<0,01	-	-
282	6,78	<0,01	0,011	-	> 10	0,011	-	-
283	5,47	0,024	-	-	> 10	0,024	-	-
284	4,56	<0,01	0,016	-	3,71	0,028	-	-
285	> 10	<0,01	<0,01	<0,01	> 10	<0,01	<1,0	-
286	4,28	<0,01	<0,01	<0,01	4,04	<0,01	<1,0	<1,0
287	7,01	<0,01	<0,01	0,036	> 10	<0,01	-	-
288	> 10	< 0,01	<0,01	0,029	> 10	<0,01	-	<1,0
289	> 10	<0,01	<0,01	-	> 10	<0,01	<1,0	<1,0
290	4,32	< 0,01	<0,01	0,032	4,51	<0,01	<1,0	<1,0
291	4,43	<0,01	<0,01	0,036	4,51	<0,01	<1,0	<1, 0
298	> 100	-	-	-	-	-	-	-

Como se entiende a partir de los datos de las Tablas 3 y 4, la mayoría de los compuestos de la presente invención exhibieron baja citotoxicidad porque tenían valores elevados de CC₅₀. Además, se descubrió que la mayoría de los compuestos de la presente invención son altamente inhibitorios de los virus coxsackie, polio y rinovirus porque sus valores de CE₅₀ eran 0,01 µg/ml o menos.

5

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención exhiben baja citotoxicidad y alta actividad inhibidora

contra un amplio espectro de picornavirus, y por lo tanto pueden aplicarse de manera útil a una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades causadas por el picornavirus.

<EJEMPLO EXPERIMENTAL 2 > Ensayo de reducción del efecto citopático multiciclo (CPE) para el efecto antiviral contra los picornavirus

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

A este respecto, se infectaron células cultivadas hasta confluencia en placas de 96 pocillos con 100 50% de dosis infecciosas de cultivo celular (CCID₅₀) de virus. Después de un período de adsorción de 2 horas a 37 °C, se eliminó el virus y se añadieron diluciones en serie de los compuestos. Los cultivos se incubaron adicionalmente a 37 °C durante 3 días, hasta que se observó una CPE completa en el control de virus infectados y no tratados (VC). Después de la eliminación del medio, se añadieron a cada pocillo 90 µl de un medio de cultivo y 10 µl 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 CPE para evaluar la actividad antiviral se calcularon utilizando la siguiente fórmula matemática 3:

[fórmula matemática 3]

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

Los valores de CPE para evaluar la citotoxicidad se calcularon utilizando la siguiente fórmula matemática 4:

[fórmula matemática 4]

$$\%CPE = 100 \times \frac{DO_{CC} - DO_{compuesto}}{DO_{CC} - DO_{Blanco}}$$

En las fórmulas 3 y 4,

DO_{CC} corresponde a la DO de los cultivos celulares de fondo no infectados y no tratados,

DO_{VC} representa la DO de los cultivos de células de control infectados y no tratados,

DO_{virus + compuesto} representa la DO de los cultivos celulares infectados con virus tratado con una concentración dada de compuesto, y

DO_{blanco} representa la DO del pozo solo con el medio de cultivo celular.

La concentración efectiva del 50% (EC₅₀) y la concentración citotóxica del 50% (CC₅₀) se definieron como las concentraciones de compuesto que ofrecían una protección del 50% contra el CPE inducido por virus y que destruyeron las células en un 50%, respectivamente, y se calcularon utilizando la interpolación logarítmica.

CC₅₀ y EC₅₀ contra varios virus de algunos compuestos se dan en la Tabla 3, a continuación.

TABLA 5

	Ej. 10	Ej. 46	Ej. 66
CC ₅₀ [µM]	> 100	> 100	> 100
Coxsackie B3 ^c EC ₅₀ [µM]	0,021 ± 0,0072	0,0026 ± 0,0012	0,0033 ± 0,0013
Coxsackie A16 ^d EC ₅₀ [µM]	0,090 ± 0,035	-	-
Coxsackie A9 ^f EC ₅₀ [µM]	-	0,0017 ± 0,000037	0,0083 ± 0,00043
Coxsackie A21 ^d EC ₅₀ [µM]	1,1 ± 0,58	-	-
Entero 71 ^e EC ₅₀ [µM]	0,012 ± 0,0020	0,0031 ± 0,00034	0,025 ± 0,00092
Echo 9 ^d EC ₅₀ [µM]	0,025 ± 0,0057	0,0035 ± 0,00057	-
Echo 11 ^f EC ₅₀ [µM]	0,021 ± 0,083	0,0023 ± 0,00088	0,0072 ± 0,00018
Polio 1 ^f EC ₅₀ [µM]	0,75 ± 0,37	0,068 ± 0,0072	0,69 ± 0,17
Polio 2 ^f EC ₅₀ [µM]	0,36 ± 0,15	0,018 ± 0,0019	0,23 ± 0,020
Polio 3 ^f EC ₅₀ [µM]	1,0 ± 0,57	0,043 ± 0,017	6,017 ± 0,0069
Rhino 2 ^g EC ₅₀ [µM]	> 50	> 10	5,9 ± 0,25
Rhino 9 ^g EC ₅₀ [µM]	> 50	3,5 ± 0,15	2,3 ± 0,70
Rhino 15 ^g EC ₅₀ [µM]	> 50	2,8 ± 0,26	4,6 ± 1,3
Rhino 29 ^g EC ₅₀ [µM]	> 50	4,6 ± 0,72	6,4 ± 0,83
Rhino 39 ^g EC ₅₀ [µM]	> 50	3,0 ± 0,17	1,8 ± 0,37
Rhino 41 ^g EC ₅₀ [µM]	8,8 ± 0,12	0,47 ± 0,036	0,60 ± 0,026

Rhino 45 ^g EC ₅₀ [μM]	3,4 ± 1,5	<0,078	1,7 ± 0,46
Rhino 59 ^g EC ₅₀ [μM]	-	-	> 10
Rhino 63 ^g EC ₅₀ [μM]	> 50	8,5 ± 0,13	> 10
Rhino 85 ^g EC ₅₀ [μM]	> 50	6,2 ± 0,70	> 5,8
Rhino 89 ^g EC ₅₀ [μM]	> 50	0,34 ± 0,86	0,63 ± 0,023
Rhino 14 ^g EC ₅₀ [μM]	-	<0,01	-
Rhino 42 ^g EC ₅₀ [μM]	> 50	-	0,15 ± 0,023
Rhino 70 ^g EC ₅₀ [μM]	2,4 ± 0,36	> 0,078	0,057 ± 0,017
Rhino 72 ^g EC ₅₀ [μM]	5,3 ± 1,2	-	0,13 ± 0,069
Rhino 86 ^g EC ₅₀ [μM]	8 ± 2,9	-	0,070 ± 0,0066

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

Como se puede ver en la Tabla 5, los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen baja citotoxicidad debido a que su CC₅₀ se midió a 100 μM o más. Además, se observó que los compuestos tenían una EC₅₀ de 1,1 μM o menos contra los virus de coxsackie B3, A16, A9 y A21. Se detectó una actividad antiviral particularmente alta en el compuesto del Ejemplo 46 con una EC₅₀ tan baja como 0,0017 μM.

Con respecto al enterovirus 71, los compuestos de acuerdo con la presente invención mostraron una CE₅₀ de 0,025 μM o menos. Se detectó una actividad antiviral particularmente alta en el compuesto del Ejemplo 46 con una EC₅₀ tan baja como 0,0031 μM.

Los compuestos de acuerdo con la invención mostraron una EC₅₀ de 0,025 μM o menos contra el echovirus 9 y el echovirus 11, mientras que la mayor actividad antiviral se detectó en el compuesto del Ejemplo 46 como se demostró por la EC₅₀ de 0,0035 μM.

En el caso de los poliovirus 1, 2 y 3, los valores de EC₅₀ de los compuestos de acuerdo con la presente invención se midieron en 1,0 μM o menos. Se detectó una actividad antiviral particularmente alta en el compuesto del Ejemplo 46 con una EC₅₀ tan baja como 0,068 μM.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención eran altamente inhibidores de los rinovirus. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 46 tenía una EC₅₀ de 0,078 μM o menos contra los rinovirus 45 y 70.

En consecuencia, los compuestos de la presente invención son de baja citotoxicidad y exhiben una excelente actividad antiviral contra los picornavirus que incluyen coxsackie, entero, echo, polio y rinovirus, por lo que pueden aplicarse de manera útil para la prevención o el tratamiento de enfermedades respiratorias, cardiocirculatorias y del sistema nervioso provocadas por picornavirus, incluida la poliomiéltis, parálisis, conjuntivitis hemorrágica aguda, meningitis viral, enfermedad de manos, pies y boca, enfermedad vesicular, hepatitis A, miositis, miocarditis, pancreatitis, diabetes, mialgia epidémica, encefalitis, resfriado, 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 polvo

Compuesto de Fórmula Química 1: 2 g
Lactosa: 1 g

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

<1-2 > Preparación del comprimido

Compuesto de Fórmula química 1: 100 mg
Almidón de maíz: 100 mg
Lactosa: 100 mg
Estearato de magnesio: 2 mg

Estos ingredientes se mezclaron y prepararon en comprimidos utilizando un método típico de formación de comprimidos.

<1-3 > Preparación de la cápsula

5	Compuesto de Fórmula química 1:	100 mg
	Almidón de maíz:	100 mg
	Lactosa:	100 mg
	Estearato de magnesio:	2 mg

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

10

<1-4> Preparación de la inyección

- 15
- Compuesto de Fórmula química 1: 10 µg/ml
 - ácido clorhídrico diluido BP: a pH 3,5
 - Cloruro de sodio BP para inyección: 1 ml como máximo

20

El compuesto de la presente invención se disolvió en un volumen apropiado de cloruro de sodio BP para inyección. El pH de la solución resultante se reguló a pH 3,5 con HCl dil. BP, y luego su volumen se reguló con cloruro de sodio BP para inyección y la solución se mezcló completamente. Luego, la solución se llenó en un recipiente de tipo 1 de 5 ml que está hecho de vidrio transparente. El aire se selló en fundiendo el vidrio superior. La solución contenida en la muestra se esterilizó en autoclave a 120 °C durante 15 minutos o más para esterilizarla y obtener así una inyección.

[Aplicabilidad industrial]

25

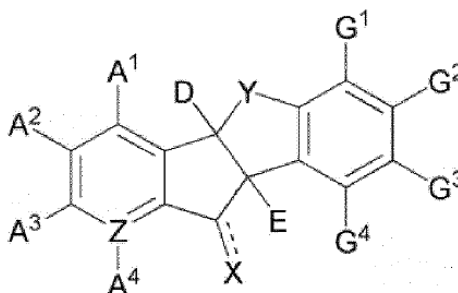
Con una excelente actividad inhibitoria contra picornavirus incluyendo coxsackie, entero, echo, polio y rinovirus, además de exhibir baja citotoxicidad, como se describe hasta ahora, el compuesto de la Fórmula Química 1 puede ser útil como ingrediente activo de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de enfermedades virales que incluyen poliomielitis, parálisis, conjuntivitis hemorrágica aguda, meningitis viral, enfermedad de manos y pies y boca,, enfermedad vesicular, hepatitis A, miositis, miocarditis, pancreatitis, diabetes, mialgia epidémica, encefalitis, resfriado, herpangina, fiebre aftosa, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía, sinusitis u otitis media.

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula química 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un enantiómero del mismo:

Fórmula química 1

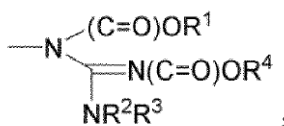


en la que,

A¹, A², A³ y A⁴ se seleccionan, independientemente u opcionalmente del grupo que consiste en -H, halógeno, -OH, -CN, -N₃, alcoxi de C₁~C₁₀, alquilo lineal o ramificado de C₁~C₁₀, heterocicloalquilo de 5-7 miembros no sustituido o sustituido con -OH o metoxifenilalquilo, arilo de C₆~C₁₂, -O(C=O)R¹, -(C=O)R¹, -(C=O)OR¹, -O(C=O)OR¹, -O(C=O)NR¹R², -NO₂, -NR¹R², -NR¹(C=O)R², -NR¹(C=S)R², -NR¹(C=O)OR², -NR¹(C=O)-NR²R³, -NR¹(SO₂)R², y -NR¹(C=S)-NR²R³, o dos o más sustituyentes vecinos de A¹, A², A³ y A⁴ pueden formar un anillo juntos;

D es -OH, halógeno, alquilo lineal o ramificado de C₁~C₁₀, alcoxi de C₁~C₁₀ sin sustituir o sustituido con fenilo, -O(CH₂)_nOH, -O(C=O)R¹, -(C=O)R¹, -(C=O)OR¹, -O(C=O)OR¹, -O(C=O)NR¹R², -NO₂, -NR¹R², -NR¹(O)R², -NR¹(C=O)R², -NR¹(C=S)R², -NR¹(C=O)OR², -NR¹(C=O)-NR¹R², o -NR¹(C=S)-NR¹R²;

E es -N=C=O, -N₃, alcoxi de C₁~C₁₀, -O(C=O)R¹, -O(C=O)OR¹, -O(C=O)NR¹R², -NO₂, -NR¹R², -NR¹(C=O)R², -NR¹(C=S)R², -NR¹(C=O)OR², -NR¹(C=O)-NR¹R², -NR¹(C=O)NR²OR³, -NR¹(SO₂)R², -NR¹(C=S)-NR¹R², -NR¹(P=O)(OR²)₂, o



G¹, G², G³ y G⁴ se seleccionan independientemente u opcionalmente del grupo que consiste en -H, halógeno, -OH, CN, alcoxi de C₁~C₁₀, alquilo lineal o ramificado de C₁~C₂₀, arilo de C₆~C₁₂, -O(C=O)R¹, -(C=O)R¹, -(C=O)OR¹, -(CH₂)_n-(C=O)OR¹, -O(C=O)OR¹, -O(C=O)NR¹R², -NO₂, -NR¹R², -NR¹(C=O)R², -NR¹(C=S)R², -NR¹(C=O)OR², -NR¹(C=O)-NR²R³, y -NR¹(C=S)-NR²R³, o dos o más sustituyentes vecinos de G¹, G², G³ y G⁴ pueden formar un anillo juntos;

X es hidrógeno, oxígeno, azufre, hidroxilo, alquilo lineal o ramificado de C₁~C₁₀, alquilenilo lineal o ramificado de C₁~C₁₀, =N-NR¹R², -NR¹-OR², o =N-OR¹;

Y es -O-;

R⁵ es -(C=O)H, -(C=O)OH, -(C=O)R¹, -(C=S)R¹, o -(C=O)OR¹;

Z es C o N;

R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de C₁~C₁₀, alquilenilo lineal o ramificado de C₁~C₁₀ no sustituido o sustituido con fenilo, cicloalquilo de C₃~C₇, heterocicloalquilo de C₃~C₇, arilo de C₆~C₁₂, o heteroarilo de 5 a 14 miembros;

en donde el heterocicloalquilo puede estar sustituido con uno o más átomos de oxígeno a través de un doble enlace, el arilo es mono o bicíclico y puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

halógeno, -CN, fenilo, alquilo lineal o ramificado de C₁~C₆, R⁵ y alcoxi de C₁~C₆,

el heteroarilo es mono, bi o tricíclico, y puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, -NH₂, -CN, =O o -O-, alquilo lineal o ramificado de C₁~C₁₀, alcoxi lineal o ramificado de C₁~C₁₀, y fenilo,

el alquilo lineal o ramificado puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fenilo, halógeno, heteroarilo de 5-7 miembros, y -NH₂Boc,

el fenilo puede estar sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en halógeno, fenilo o alcoxi sustituido con fenilo de C₁~C₆,

el heterocicloalquilo o heteroarilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo formado por N, O y S, el halógeno es F, Cl, Br o I,

n es un número entero de 1 a 10, y

“—” representa un enlace simple o doble.

2. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, o enantiómero de la reivindicación 1, en el que A¹, A², A³ y A⁴ se seleccionan, independientemente u opcionalmente, del grupo que consiste en -H, alcoxi de C₁~C₅, alquilo lineal o ramificado de C₁~C₅, heterocicloalquilo de 5-7 miembros sin sustituir o sustituido con -OH o metoxifenilalquilo, arilo de C₆~C₁₂, -NO₂ y -NR¹R²;

D es -OH, halógeno, alquilo lineal o ramificado de C₁~C₅, o alcoxi de C₁~C₅ sin sustituir o sustituido con fenilo;

E es alcoxi de C₁~C₅, -NR¹(C=O)R², -NR¹(C=O)OR², o -NR¹(C=O)-NR¹R²;

G¹, G², G³ y G⁴ se seleccionan, independientemente u opcionalmente, del grupo que consiste en -H, alcoxi de C₁~C₅, y alquilo lineal o ramificado de C₁~C₁₆;

X es oxígeno, hidroxilo o alquilo lineal o ramificado de C₁~C₅;

Y es -O-;

Z es C o N;

R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de C₁~C₇, heterocicloalquilo de C₃~C₇, arilo de C₆~C₁₂, o heteroarilo de 5 a 14 miembros;

en donde el heterocicloalquilo puede estar sustituido con uno o más átomos de oxígeno a través de un doble enlace, el arilo es mono o bicíclico y puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, fenilo, alquilo lineal o ramificado de C₁~C₃, y alcoxi de C₁~C₃,

el heteroarilo es mono-, bi- o tricíclico, y puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, -NH₂, -CN, =O o -O - alquilo lineal o ramificado de C₁~C₁₀, alcoxi lineal o ramificado de C₁~C₁₀, y fenilo,

el alquilo lineal o ramificado puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fenilo, halógeno y heteroarilo de 5 a 7 miembros,

el fenilo puede estar sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en halógeno y fenilo, el heterocicloalquilo o heteroarilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, O y S, el halógeno es F, o Cl, y

“—” representa un enlace simple o doble.

3. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, o enantiómero de la reivindicación 1, en el que

A¹, A², A³ y A⁴ se seleccionan, independientemente u opcionalmente, del grupo que consiste en -H y -NR¹R²;

D es -OH;

E es -NR¹(C=O)R²;

G¹, G², G³ y G⁴ son independientemente u opcionalmente, alquilo lineal o ramificado de C₁~C₁₅;

X es oxígeno;

Y es -O-;

Z es C;

R¹, R², R³ y R⁴ son, independientemente, hidrógeno o heteroarilo de 5 a 14 miembros;

en donde, el heteroarilo de 5 a 14 miembros es monocíclico, bicíclico o tricíclico, y puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, -NH₂, -CN, =O u -O - alquilo lineal o ramificado de C₁~C₁₀, alcoxi lineal o ramificado de C₁~C₁₀, y fenilo,

el fenilo puede estar sustituido con una o más formas seleccionadas del grupo que consiste en halógeno y fenilo,

el heteroarilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, O y S, y

el halógeno es F o Cl, y

“—” representa un enlace simple o doble.

4. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, o enantiómero de la reivindicación 1, en el que

A¹, A² y A³ son -H, y A⁴ es -NH₂;

D es -OH;

E es -NR¹(C=O)R²;

G¹, G³ y G⁴ son -H, y G² es isopropilo;

X es oxígeno;

Y es -O-;

Z es C;

R¹ es hidrógeno y R² es heteroarilo de 5-14 miembros;

en el que el heteroarilo es furano, benzofurano, piridina, pirazolopiridina, pirimidina, pirazolopirimidina, pirazina, tiofeno, quinolina, triazol, triazol, tiazol, tiazol, trueno, ola de una persona, una de las otras cosas: cinolina, imidazol, benzoimidazol, acridina, imidazopiridina, imidazopirimidina, quinoxalina, piridazina, tetrazolopiridina, triazolopiridina, triazolopiridina, triazolopiridina, triazolopiridina, triazolopiridina, triazolopiridina, paracolopropina, o sustituto seleccionado por uno o más sustituyentes seleccionados por el grupo, por ejemplo, por ejemplo: -CN, =O o -O-, alquilo lineal o ramificado de C₁~C₁₀, alcoxi lineal o ramificado de C₁~C₁₀, y fenilo, y

el halógeno es F o Cl, y

“=” representa un doble enlace.

5. Un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un enantiómero del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 2-(4b,9b-dihidroxi-6-metoxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH)-benzo[d]indeno[1,2-b]furano-8-il)-acetato de etilo;
 5 4b,9b-dihidroxi-7,8-dimetil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 Diacetato de 7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furano-4b,9b-diilo;
 4b,9b-dihidroxi-6-fenil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 4b,9b-dihidroxi-8-propil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 10 8-sec-butil-4b,9b-dihidroxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 8-terc-butil-4b,9b-dihidroxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 6-terc-butil-4b,9b-dihidroxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 4b,9b-dihidroxi-7,8,9-trimetil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 4b,9b-dihidroxi-8-terc-pentil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 15 6,8-di-terc-butil-4b,9b-dihidroxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 Diacetato de 6,8-di-terc-butil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furano-4b,9b-diilo;
 4b,9b-dihidroxi-8-nonil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 4b,9b-dihidroxi-8-pentadecil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 6,8-bis-(1,1-dimetil-propil)-4b,9b-dihidroxi-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona;
 20 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-1-icarbamato de isopropilo;
 2,6'-dihidroxi-2',3'-dihidro-1'H-[2,5']biindenil-1,3-diona;
 6b, 11b-dihidroxi-1,2,3,4,6b,11b-hexahidro-12-oxa-benzo [4,5] pentaleno[2,1-a]naftalen-7-ona;
 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-2-metoxi-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona;
 bis (2,2-dimetilpropanoato) de 7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b,9b-diilo;
 25 bis (3-fenilacrilato) de (2E, 2'E)-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b,9b-diilo;
 acrilato de 9b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo;
 Furano-2-carboxilato de 9b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno-b]furan-4b-ilo;
 Dicarbonato de dietilo 7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furano-4b,9b-diilo;
 Carbonato de etilo 9b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo;
 30 Dietilcarbamato de 9b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo;
 Dietilcarbamato de 4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-ilo;
 2,3-difluoro-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 1,4b,9b-trihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-1H-ciclopenta[b]naftaleno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 35 9b-hidroxi-7-isopropil-4b-metoxi-1-nitro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 1-amino-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 Diacetato de 1-amino-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furano-4b,9b-diilo;
 N-(4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-1-il)-acetamida;
 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-1-icarbamato de metilo;
 40 1-amino-7-etil-4b,9b-dihidroxi-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona;
 7-etil-4b,9b-dihidroxi-1-nitro-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona;
 7-etil-2,4b,9b-trihidroxi-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona;
 Acetato de 4b-acetoxi-1-amino-7-isopropil-10-oxo-4b, 10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-9b-ilo;
 Acetato de 4b-acetoxi-7-isopropil-1-metanosulfonilamino-10-oxo-4b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden 9b-ilo;
 45 1-(4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-1-il)-3-isopropilurea;
 N-(9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-1-il)-acetamida;
 N-(7-amino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-hidroxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-acetamida;
 N-(2-amino-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-1-il)-acetamida;
 1-amino-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-2-nitro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona;
 50 1,4-diamino-4b,9b -dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 1,2-diamino-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona;
 dimetilcarbamato de 2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo;
 4b,9b-dihidroxi-6,8-diisopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona;
 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona;
 55 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b, 10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-9b-il)-acetamida;
 9b-hexilamino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona;
 9b-amino-4b-hidroxi-6,8-diisopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona;
 4b-hidroxi-9b-isocianato-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona;
 (9b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-il)-amida del ácido pentanoico;
 60 N-(9b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-il)-isobutilamida;
 N-(1-amino-9b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-il)-acetamida;
 N-(9b-hidroxi-6,8-diisopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-il)-acetamida;
 N-(9b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-il)-N-metil-acetamida;
 1-(4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-4b, 10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-9b-il)-3-isopropil-urea;
 65 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b, 10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-9b-il)-isobutilamida;
 (1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b, 10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-9bil)-amida del ácido pentanoico;

- 9b-hidroxi-4b-(2-hidroxi-etoxi)-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona O-metil oxima;
 Butirato de 9b-butilamino-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-ilo;
 [2-(2-hidroxi-4-isopropil-fenil)-1,3-dioxo-indan-2-il]-amida del ácido octanoico;
- 5 Hexanoato de 9b-hexanoilamino-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-ilo;
 Heptanoato de 9b-heptanoilamino-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-ilo;
 Pentanoato de 1-amino-7-isopropil-10-oxo-9b-pentanamido-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo;
 Hexanoato de 1-amino-9b-hexanamido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo;
 Heptanoato de 1-amino-9b-heptanamido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo;
- 10 N-(9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-1-il)-acetamida;
 Acetato de 1,9b-bis-acetilamino-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-ilo;
 Metil carbonato de 9b-acetamido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-4b-ilo;
 Pentanoato de 9b-acetamido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-4b-ilo;
- 15 Metil carbonato de 9b-acetamido-1-amino-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-4b-ilo;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-pivalamida;
 Butil carbonato de 9b-acetamido-1-amino-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo;
 Etil carbonato de 9b-acetamido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo;
 Pivalato de 9b-acetamido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo;
- 20 Metilcarbamato de 9b-acetamido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo;
 N,N'-(7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofurano-4b,9b-diil) diacetamida;
 4b-(benciloxi)-9b-hidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona;
 Éster fenílico del carbonato de 9b-acetilamino-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-ilo;
 Fenil-tiocarbamato de O-(9b-azido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-ilo);
 Etil carbonato de 9b-acetamido-1-amino-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo;
- 25 N,N'-(7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofurano-4b,9b-diil) dipropionamida;
 N,N'-(7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofurano-4b,9b-diil) bis (2-metilpropanamida);
 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzofuro [2',3': 3,4] ciclopenta[1,2-b]piridin-10(9bH)-ona;
 diacetato de 10-hidroxi-7-isopropil-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofurano-4b,9b-diilo;
 9b-hidroxi-7-isopropil-4b-(metoxiamino)-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona O-metil oxima;
- 30 7-isopropil-4b-metoxi-10-metilen-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-ol;
 9b-hidroxi-7-isopropil-4b-metoxi-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona O-metil oxima;
 1-(bencilamino)-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona;
 1-(etilamino)-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona;
 9b-hidroxi-7-isopropil-4b-metil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona;
- 35 7-isopropil-10-metil-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-4b,9b-diol;
 N-(1-bromo-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-acetamida;
 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-2-piperidinil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-2-morfolinil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-1-piperidinil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
- 40 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-1-morfolinil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-propionamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-butiramida;
 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-2-(hidroxipiperidinil)-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 4b,9b-dihidroxi-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
- 45 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-2-(4-(4-metoxibencil) piperazin-1-il)-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-1-(4-(4-metoxibencil) piperazin-1-il)-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 2-(dimetilamino)-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 1-(dimetilamino)-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 10-hidrazono-7-isopropil-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b,9b-diol;
- 50 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-benzamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-metoxibenzamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-4-clorobenzamida;
 1-amino-4b,9b-dihidroxi-6,8-diisopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
- 55 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-ciclopropanocarboxamida;
 1-(4b-hidroxi-6,8-diisopropil-1-amino-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-(4-metoxifenil) tiourea;
 1-(4b-hidroxi-6,8-diisopropil-1-amino-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-(fenil)tiourea;
 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-tiofeno-2-carboxamida;
 1-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-(4-metoxifenil)urea;
- 60 1-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-butilurea;
 1-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-(4-fluorofenil)urea;
 1-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-(tercbutil)urea;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-formamida;
- 65 N-(1-formamido-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-acetamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-metanosulfonamida;
 (1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)fosfoamidato de dietilo;

- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-4-cianobenzamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-naftamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida;
- 5 1-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-etilurea;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-tetrahidrofurano-2-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2,2,2-trifluoroacetamida;
- 10 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida;
 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-formamida;
 1,1,1-trifluoro-N-(4b-hidroxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-metanosulfonamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-fenilacetamida;
- 15 (E)-N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-(3,4-diclorofenil)acrilamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-4-(benciloxi) benzamida;
 2-([1,1'-bifenil]-4-il)-N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-acetamida;
- 20 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-metoxibenzamida;
 (2R)-1-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-ilamino)-1-oxo-propan-2-ilcarbamato de terc-butilo;
 (2R)-1-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-ilamino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilcarbamato de terc-butilo;
- 25 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-metilbenzamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-metilbenzamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-4-metilbenzamida;
 benzoato de metil-4-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-ilcarbamatoil);
- 30 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-clorobenzamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3,5-dimetilbenzamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2,4,6-triclorobenzamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-fluoroacetamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-cloroacetamida;
- 35 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2,2-dicloroacetamida;
 1-amino-9b-(4-butil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4b-hidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-picolinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-nicotinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-isonicotinamida;
- 40 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-pirazina-2-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-furan-2-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinolina-8-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinolina-6-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-benzofurano-2-carboxamida;
- 45 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-metilbenzofurano-2-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-4-metiliazol-5-carboxamida;
 (4R)-N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxotiazolidina-4-carboxamida;
- 50 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-indol-2-carboxamida;
 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-indol-3-carboxamida;
 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-fenil-5-(trifluorometil)-1H pirazol-4-carboxamida;
- 55 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1H-indazol-3-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-(1H-tetrazol-1-il)-acetamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinolina-3-carboxamida;
- 60 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinolina-4-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5-metiltiofeno-2-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-metoxitiofeno-3-carboxamida;
- 65 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-picolinamida;
 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-pirimidina-4-carboxamida;

- N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-(1H-tetrazol-5-il) acetamida;
 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxamida;
- 5 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-5-nitrotiofeno-2- carboxamida;
 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidina-4-carboxamida;
- 10 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamida;
 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-oxo-2H-pirano-5-carboxamida;
 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida;
- 15 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilsooxazol-4-carboxamida;
 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-fenil-1H-iperazol-5-carboxamida;
 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-nicotinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxo-2-(tiofen-2-il)-acetamida;
- 20 5-amino-N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)furano-2-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-pirrol-2- carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-metoxisonicotinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-benzo[b]tiofeno-2-
- 25 carboxamida;
 3-(2,6-diclorofenil)-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-5-metilsooxazol-4-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-9H-xanteno-9-carboxamida;
- 30 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-cinolina-4-carboxamida;
 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-cinolina-4-carboxamida;
 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 35 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-acridina-9-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-4-metilpicolinamida;
- 40 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-4-(trifluorometil)picolinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-5-cianopicolinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-cloropicolinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-4-metoxiquinolina-2-
- 45 carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-isoquinolina-3-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-metilisonicotinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-fluoroisonicotinamida;
- 50 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-cloroisonicotinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-metil-1H-imidazol-carboxamida;
 1-óxido de 2-((1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-carbamoil)piridina;
- 55 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-4-cloronicotinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5-fluoronicotinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5-hidroxicotinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-hidroxicolinamida;
- 60 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-4-metilnicotinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5-metilnicotinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7,8-dimetil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-nicotinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5-metoxinicotinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7,8-dimetil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinolina-6-carboxamida;
- 65 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-quinolina-2-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-bromobenzo[b]

- tiofeno-2-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1H-indol-2-carboxamida;
 5 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-isoquinolina-1-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-6-fluoro-4-metoxiquinolina 3-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-metil-1Hindol-carboxamida;
 10 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-cloro-6-fluorobenzo-[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-cloro-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1,3-dimetil-1H-pirazolo
 15 [3,4-b] piridina-5-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxamida;
 20 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinoxalina-2-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-piridazina-4-carboxamida;
 25 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinoxalina-6-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-tetrazolo[1,5-a]piridina-6-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-tetrazolo[1,5-a]piridina-8-carboxamida;
 30 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxamida;
 35 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5,7-dimetilpirazolo [1, 5-a]pirimidina-3-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-indolizina-2-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1,6-diisopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida;
 40 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-imidazo[1,2-a]pirimidina -2-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-3-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-metilimidazo[1,5-a]piridina-1-carboxamida;
 45 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2H-indazol-3-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxamida;
 50 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5-fluoro-1Hbenzo[d]imidazol-2-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-tetrazolo[1,5-a]piridina -5-carboxamida;
 55 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-metil-1H-indazol-3-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-indol-5-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-metil-3a,7a-dihidro-1H-indazol-3-carboxamida;
 60 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-metil-1Himidazol-4-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-pirrol-3-carboxamida;
 (terc-butoxicarbonilamino) (4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-ilamino)
 65 metilenocarbamato de terc-butilo;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-indazol-5-

caboxamida;

N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-metil-1Hpirazol-5-carboxamida;

5 furano-2-carboxilato de 1-amino-9b-(furano-2-carboxamido)-7-metoxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-4b-ilo;

N-(4b-hidroxi-7,8-dimetil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-nicotinamida;

N-(4b-hidroxi-7,8-dimetil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;

N-(6-etil-4b-hidroxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;

N-(6-etil-4b-hidroxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-furano-2-carboxamida;

10 N-(8-cloro-4b-hidroxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinolina-4-carboxamida;

y N-(8-cloro-4b-hidroxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-tetrahidrofuran-2-carboxamida.

6. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o enantiómero de la reivindicación 5, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

15 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-1-il carbamato de isopropilo;

9b-hidroxi-7-isopropil-4b-metoxi-1-nitro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;

1-amino-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;

20 Diacetato de 1-amino-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furano-4b,9b-diilo;

4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-1-il carbamato de metilo;

1-amino-7-etil-4b,9b-dihidroxi-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona;

7-etil-4b,9b-dihidroxi-1-nitro-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona;

7-etil-2,4b,9b-trihidroxi-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona;

Acetato de 4b-acetoxi-1-amino-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-9b-ilo;

25 Acetato de 4b-acetoxi-7-isopropil-1-metanosulfonilamino-10-oxo-4b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-9b-ilo;

1-(4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-1-il)-3-isopropilurea;

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

N-(7-amino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-hidroxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-acetamida;

N-(2-amino-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-1-il)-acetamida;

30 1-amino-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-2-nitro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona;

1,4-diamino-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;

1,2-diamino-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona;

Dimetilcarbamato de 2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo;

9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona;

35 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-9b-il)-acetamida;

9b-hexilamino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona;

(9b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-il)-amida del ácido pentanoico;

N-(9b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-il)-isobutilamida;

N-(1-amino-9b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-il)-acetamida;

40 N-(9b-hidroxi-6,8-diisopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-il)-acetamida;

N-(9b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-il)-N-metil-acetamida;

N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-9b-il)-isobutilamida;

(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-9b-il)-amida del ácido pentanoico;

4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona O-metil oxima;

45 Butirato de 9b-butirilamino-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-ilo;

[2-(2-hidroxi-4-isopropil-fenil)-1,3-dioxo-indan-2-il]-amida del ácido octanoico;

Hexanoato de 9b-hexanoilamino-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-ilo;

Heptanoato de 9b-heptanoilamino-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-ilo;

50 Pentanoato de 1-amino-7-isopropil-10-oxo-9b-pentanamido-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo;

Hexanoato de 1-amino-9b-hexanamido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo;

Heptanoato de 1-amino-9b-heptanamido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo;

N-(9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-1-il)-acetamida;

Acetato de 1,9b-bis-acetilamino-7-isopropil-4-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-ilo;

Metil carbonato de 9b-acetamido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-4b-ilo;

55 Pentanoato de 9b-acetamido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-4b-ilo;

Metil carbonato de 9b-acetamido-1-amino-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-4b-ilo;

N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)pivalamida;

Butilcarbonato de 9b-acetamido-1-amino-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo;

Etil carbonato de 9b-acetamido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo;

60 Pivalato de 9b-acetamido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo;

Metilcarbamato de 9b-acetamido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo;

N,N'-(7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofurano-4b,9b-diil)diacetamida;

4b-(benciloxi)-9b-hidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona;

Éster fenilico del carbonato de 9b-acetilamino-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-ilo;

65 Fenil-tiocarbamato de O-(9b-azido-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-ilo);

Etilo carbonato de 9b-acetamido-1-amino-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo;

- N,N'-(7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofurano-4b,9b-diil)dipropionamida;
 N,N'-(7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofurano-4b,9b-diil)bis(2-metilpropanamida);
 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzofuro[2',3':3,4] ciclopenta[1,2-b]piridin-10(9bH)-ona;
 Diacetato de 10-hidroxi-7-isopropil-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofurano-4b,9b-diilo;
 5 9b-hidroxi-7-isopropil-4b-(metoxiamino)-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona O-metil oxima;
 7-isopropil-4b- metoxi-10-metileno-9b, 10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-ol;
 9b-hidroxi-7-isopropil-4b-metoxi-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona O-metil oxima;
 1-(bencilamino)-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona;
 1-(etilamino)-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona;
 10 9b-hidroxi-7-isopropil-4b-metil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona;
 7-isopropil-10-metil-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-4b,9b-diol;
 N-(1-bromo-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-acetamida;
 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-2-piperidinil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-2-morfolinil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 15 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-1-piperidinil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-1-morfolinil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-propionamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-butiramida;
 20 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-2-(hidroxipiperidinil)-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 4b,9b-dihidroxi-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-2-(4-(4-metoxibencil) piperazin-1-il)-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-1-(4-(4-metoxibencil) piperazin-1-il)-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 2-(dimetilamino)-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 1-(dimetilamino)-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 25 10-hidrazono-7-isopropil-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b,9b-diol;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-benzamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-metoxibenzamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-4-clorobenzamida;
 1-amino-4b,9b-dihidroxi-6,8-diisopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona;
 30 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-ciclopropancarboxamida;
 1-(4b-hidroxi-6,8-diisopropil-1-amino-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]-indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-(4-metoxifenil)
 tiourea;
 1-(4b-hidroxi-6,8-diisopropil-1-amino-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]-indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-(fenil)tiourea;
 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-tiofeno-2-carboxamida;
 35 1-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-(4-metoxifenil)urea;
 1-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-butilurea;
 1-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-(4-fluorofenil)urea;
 1-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-(tercbutil)urea;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-formamida;
 40 N-(1-formamido-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]-indeno[1,2-b]furan-9b-il)-acetamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-metanosulfonamida;
 fosfoamidato de dietil (1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il);
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-4-cianobenzamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-naftamida;
 45 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-[1,1'-bifenilo]-4-
 carboxamida;
 1-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-etilurea;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-tetrahidrofurano-2-
 carboxamida;
 50 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2,2,2-trifluoroacetamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1,1,1-
 trifluorometanosulfonamida;
 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-formamida;
 1,1,1-trifluoro-N-(4b-hidroxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-metanosulfonamida;
 55 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-fenilacetamida;
 (E)-N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-(3,4-diclorofenil)
 acrilamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-4-(benciloxi) benzamida;
 2-([1,1'-bifenil]-4-il)-N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-
 acetamida;
 60 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-metoxibenzamida;
 (2R)-1-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-ilamino)-1-oxopropan-2-
 ilcarbamato de terc-butilo;
 (2R)-1-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-ilamino)-1-oxo-3-fenilpropan-
 2-ilcarbamato de terc-butilo;
 65 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-metilbenzamida;

- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-metilbenzamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-4-metilbenzamida;
 benzoato de metil-4-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-ilcarbamoilo);
- 5 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-clorobenzamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3,5-dimetilbenzamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2,4,6-triclorobenzamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-fluoroacetamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-cloroacetamida;
- 10 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2,2-dicloroacetamida;
 1-amino-9b-(4-butil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4b-hidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-picolinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-nicotinamida;
- 15 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-isonicotinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-pirazina-2-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-furano-2-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinolina-8-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinolina-6-carboxamida;
- 20 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-benzofurano-2-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-metilbenzofurano 2-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-4-metiliazol-5-carboxamida;
- 25 (4R)-N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxotiazolidina-4-carboxamida;
 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-indol-2-carboxamida;
 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-indol-3-carboxamida;
- 30 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1H-indazol-3-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-(1H-tetrazol-1-il)-acetamida;
- 35 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinolina-3-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinolina-4-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5-metiltiofeno-2-carboxamida;
- 40 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-metoxitiofeno-3-carboxamida;
 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-picolinamida;
 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-pirimidina-4-carboxamida;
- 45 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-(1H-tetrazol-5-il) acetamida;
 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxamida;
 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-5-nitrotiofeno-2-carboxamida;
- 50 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidina-4-carboxamida;
 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamida;
 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-oxo-2H-pirano-5-carboxamida;
- 55 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisooxazol-4-carboxamida;
- 60 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-fenil-1H-ipirazol-5-carboxamida;
 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-nicotinamida;
- 65 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxo-2-(tiofen-2-il) acetamida;
 5-mino-N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-furano-2-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-metoxisonicotinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-benzo[b]tiofeno-2-

- carboxamida;
 3-(2,6-diclorofenil)-N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-5-
 metilisooxazol-4-carboxamida;
 5 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-9H-xanteno-9-
 carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-cinolina-4-
 carboxamida;
 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-cinolina-4-carboxamida;
 10 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-
 carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-acridina-9-
 carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-4-nitro-1H-pirazol-3-
 carboxamida;
 15 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-4-metilpicolinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-4-(trifluorometilo))
 picolinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-5-cianopicolinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-cloropicolinamida;
 20 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-4-metoxiquinolina-2-
 carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-isoquinolina-3-
 carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-metilisonicotinamida;
 25 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-fluoroisonicotinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-cloroisonicotinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-metil-1Himidazol-
 carboxamida;
 30 1-óxido de 2 -((1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-carbamoil)
 piridina;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-4-cloronicotinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5-fluoronicotinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5-hidroxicotinamida;
 35 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-hidroxicolinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-4-metilnicotinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5-metilnicotinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7,8-dimetil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-nicotinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5-metoxinicotinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7,8-dimetil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinolina-6-carboxamida;
 40 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-quinolina-2-
 carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-bromobenzo [b]
 tiofeno-2-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1H-indol 2-
 45 carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-isoquinolina-1-
 carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-6-fluoro-4-
 metoxiquinolina 3-carboxamida;
 50 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-metil-1H-indol-2-
 carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-cloro-6-fluorobenzo[b]
 tiofeno-2-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-cloro-6-metilbenzo[b]
 55 tiofeno-2-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1,3-dimetil-1H-pirazolo
 [3,4-b] piridina-5-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-imidazo[1,2-a]piridina-6-
 carboxamida;
 60 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-
 2-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-
 carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinoxalina-2-
 65 carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-piridazina-4-carboxamida;

- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinoxalina-6-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-tetrazolo[1,5-a]piridina-6-carboxamida;
- 5 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-tetrazolo[1,5-a]piridina-8-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida;
- 10 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5,7-dimetilpirazolo [1, 5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-indolizina-2-carboxamida;
- 15 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1,6-diisopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-imidazo[1,2-a]pirimidina -2-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-3-carboxamida;
- 20 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-metilimidazo[1,5-a]piridina-1-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2H-indazol-3-carboxamida;
- 25 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5-fluoro-1Hbenzo[d]imidazol-2-carboxamida;
- 30 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-tetrazolo[1,5-a]piridina -5-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-metil-1Hindazol-3-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-indol-5-carboxamida;
- 35 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-metil-3a,7a-dihidro-1H-indazol-3-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-metil-1Himidazol-4-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 40 (terc-butoxicarbonilamino)(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)amino metilenocarbamato de terc-butilo;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-indazol-5-carboxamida;
- 45 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 1-amino-9b-(furano-2-carboxamido)-7-metoxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-4b-il-furano-2-carboxilato;
- N-(4b-hidroxi-7,8-dimetil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-nicotinamida;
- 50 N-(4b-hidroxi-7,8-dimetil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;
- N-(6-etil-4b-hidroxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;
- N-(6-etil-4b-hidroxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-furano-2-carboxamida;
- N-(8-cloro-4b-hidroxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinolina-4-carboxamida;
- y N-(8-cloro-4b-hidroxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-tetrahidrofurano-2-carboxamida.
- 55 7. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, o enantiómero de la reivindicación 5, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 1-amino-9b-(4-butil-1H-1,2,3-triazol-1-ilo)-4b-hidroxi-7-isopropil-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-ona;
- 60 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-picolinamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-nicotinamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-isonicotinamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-pirazina-2-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-furano-2-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinolina-8-carboxamida;
- 65 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinolina-6-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-benzofurano-2-

- carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-metilbenzofurano-2-carboxamida;
 5 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-4-metiliazol-5-carboxamida;
 (4R)-N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxotiazolidina-4-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1H-indazol-3-carboxamida;
 10 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2-(1H-tetrazol-1-il)-acetamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinolina-3-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinolina-4-carboxamida;
 15 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5-metiltiofeno-2-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-metoxitiofeno-3-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisooxazol-4-carboxamida;
 20 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-oxo-2-(tiofen-2-il)-acetamida;
 5-amino-N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)furano-2-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;
 25 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-metoxisonicotinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-9H-xanteno-9-carboxamida;
 30 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-cinolina-4-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-acridina-9-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxamida;
 35 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-4-metilpicolinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-4-(trifluorometilo)picolinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-5-cianopicolinamida;
 40 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-cloropicolinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-4-metoxiquinolina 2-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-isoquinolina-3-carboxamida;
 45 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-2-metilisonicotinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-fluoroisonicotinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-cloroisonicotinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-metil-1Himidazol-carboxamida;
 50 1-óxido de 2-((1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-carbamoil)piridina;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-4-cloronicotinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5-fluoronicotinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5-hidroxicotinamida;
 55 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-hidroxicolinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-4-metilnicotinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5-metilnicotinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7,8-dimetil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-nicotinamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5-metoxinicotinamida;
 60 N-(1-amino-4b-hidroxi-7,8-dimetil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinolina-6-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-quinolina-2-carboxamida;
 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-bromobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 65 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-1H-indol-2-carboxamida;

- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-isoquinolina-1-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-6-fluoro-4-metoxiquinolina-3-carboxamida;
- 5 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-metil-1H-indol-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 10 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-cloro-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
- 15 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 20 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinoxalina-2-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-piridazina-4-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinoxalina-6-carboxamida;
- 25 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-tetrazolo[1,5-a]piridina-6-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-tetrazolo[1,5-a]piridina-8-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida;
- 30 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 35 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-indolizina-2-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1,6-diisopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxamida;
- 40 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-3-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-3-metilimidazo[1,5-a]piridina-1-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)-2H-indazol-3-carboxamida;
- 45 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida;
- 50 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-5-fluoro-1Hbenzo[d]imidazol-2-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-tetrazolo[1,5-a]piridina-5-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-metil-1H-indazol-3-carboxamida;
- 55 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-indol-5-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-metil-3a,7a-dihidro-1H-indazol-3-carboxamida;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;
- 60 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- (terc-butoxicarbonilamino) (4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)amino metilenocarbamato de terc-butilo;
- N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-indazol-5-carboxamida;
- 65 N-(1-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-3-metil-1Hpirazol-5-carboxamida;

Furano-2-carboxilato de 1-amino-9b-(furano-2-carboxamido)-7-metoxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-4b-ilo;

N-(4b-hidroxi-7,8-dimetil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-nicotinamida;

N-(4b-hidroxi-7,8-dimetil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;

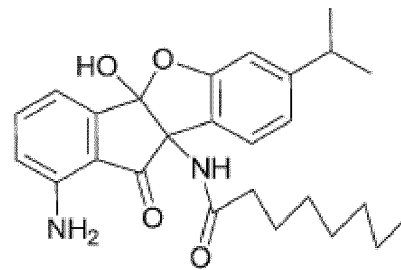
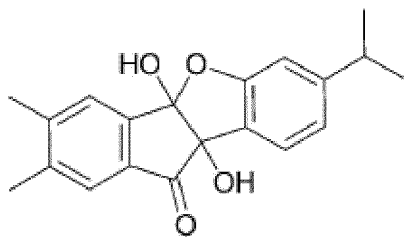
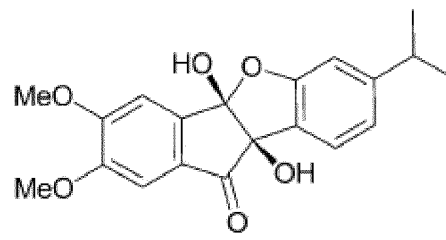
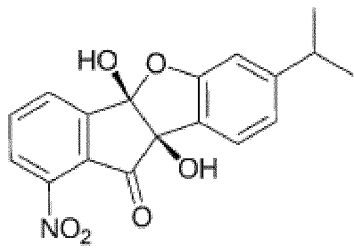
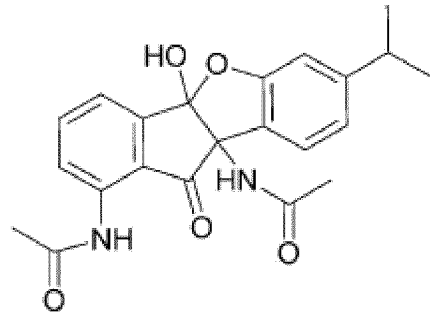
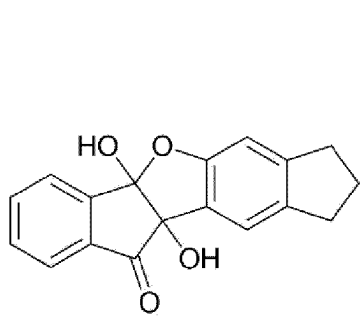
5 N-(6-etil-4b-hidroxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;

N-(6-etil-4b-hidroxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-furano-2-carboxamida;

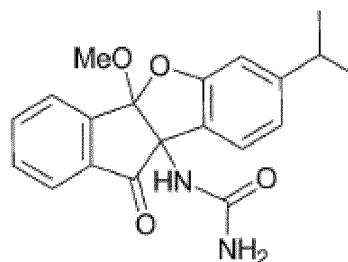
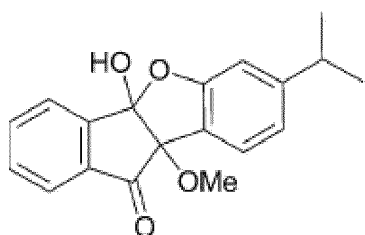
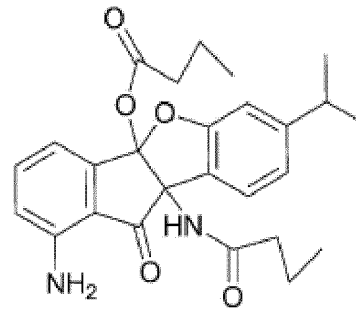
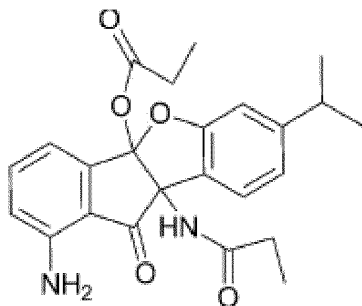
N-(8-cloro-4b-hidroxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-quinolina-4-carboxamida;

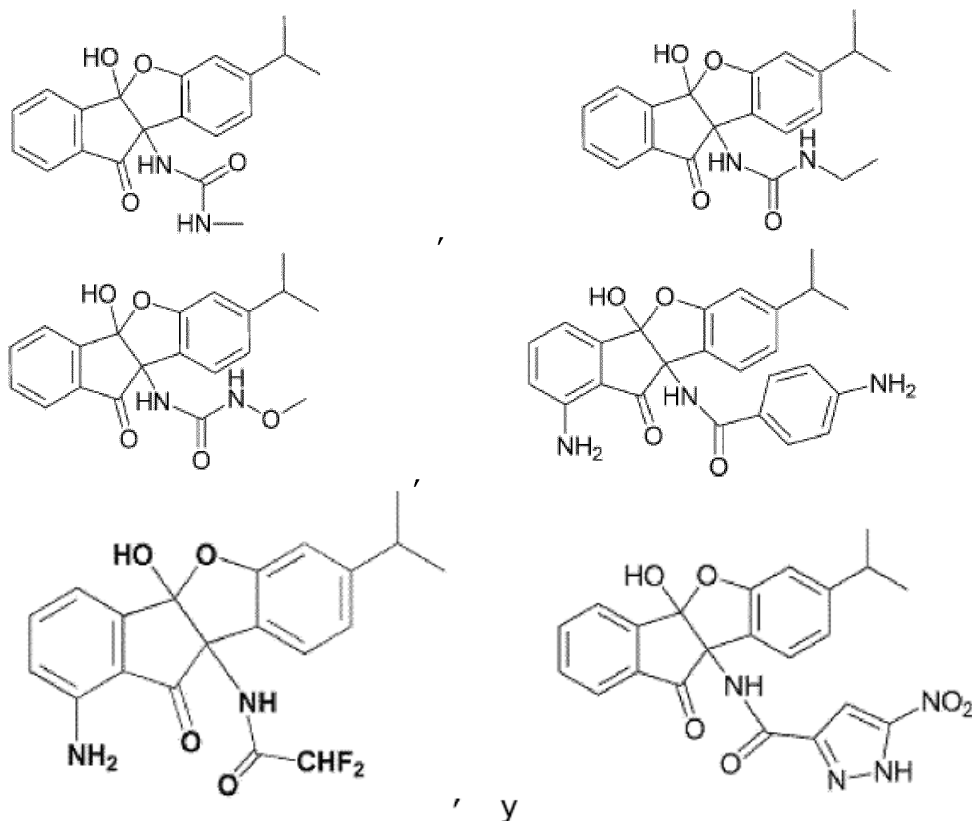
y N-(8-cloro-4b-hidroxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-9b-il)-tetrahidrofurano-2-carboxamida.

10 8. Un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un enantiómero del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



15





- 5 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o sus enantiómeros, como ingrediente activo.
- 10 10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o sus enantiómeros, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, para su uso como un medicamento.
- 15 11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o sus enantiómeros, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad vírica.
- 20 12. El compuesto o la composición farmacéutica para uso de la reivindicación 11, en el que la enfermedad viral está causada por coxsackievirus.
13. El compuesto o composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 11, en el que la enfermedad viral está causada por poliovirus.
14. El compuesto o composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 11, en el que la enfermedad viral es causada por los echovirus.
- 25 15. El compuesto o composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 11, en el que la enfermedad viral está causada por enterovirus.
16. El compuesto o composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 11, en el que la enfermedad viral está causada por los rinovirus.
- 30 17. El compuesto o composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 11, en el que la enfermedad viral está causada por picornavirus
- 35 18. El compuesto o composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 11, en el que la enfermedad viral es poliomielitis, parálisis, conjuntivitis hemorrágica aguda, meningitis viral, enfermedad de manos, pies y boca, enfermedad vesicular, hepatitis A, miositis, miocarditis, pancreatitis, diabetes, mialgia epidémica, encefalitis, resfriado, herpangina, fiebre aftosa, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía, sinusitis u otitis media.