

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 982**

51 Int. Cl.:

C07C 69/16 (2006.01) **A61K 31/04** (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01) **A61K 31/47** (2006.01)
C07C 69/54 (2006.01)
C07C 271/24 (2006.01)
C07C 205/45 (2006.01)
C07D 213/65 (2006.01)
C07C 225/20 (2006.01)
C07C 233/32 (2006.01)
C07C 247/14 (2006.01)
C07C 49/747 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.06.2012 PCT/KR2012/004804**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.12.2012 WO12173447**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2012 E 12799827 (6)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 2722322**

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

30 Prioridad:

16.06.2011 KR 20110058704
18.06.2012 KR 20120065023

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.02.2020

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;
CHOI, IHL YOUNG;
KIM, HAE SOO;
KIM, PIL HO;
HAN, SOO BONG;
NEYTS, JOHAN y
THIBAUT, HENDRIK JAN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 744 982 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

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

[Campo técnico]

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

[Antecedentes de la técnica]

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

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

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

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

En particular, el virus coxsackie B es una causa principal de miocarditis, que puede desarrollar, en casos graves, miocardiopatía dilatada idiopática, que requiere trasplante de corazón

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

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

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

una aplicación clínica.

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

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

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

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

Poupeline, J. P., *et al.*, *Chimie Therapeutique* 1979, Vol 14, páginas 171 -179, desvela la síntesis y propiedades farmacológicas de derivados de 2-hidroxiindano-1,3-diona. GB 1533388 desvela productos de condensación de ninhidrina-fenol, su preparación y uso como agentes terapéuticos. Schmitt, G., *et al.*, *Synthesis* 1984; 1984(9), páginas 758-760 desvela una síntesis de ácidos salicíclicos sustituidos. Benders, J., *et al.*, *Journal of Molecular Structure* 1973, Vol. 19, páginas 431-440, desvela la formación de aniones radicales libres de 18 derivados de indandiona-1,3 diversos y sus análogos aza, durante el proceso de reducción electroquímica en un electrodo de mercurio en N,N-dimetilformamida como se demuestra mediante espectroscopía ESR. Neiland, L. E., *et al.*, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 1969, Vol. 3, páginas 81-83 desvela la síntesis de 2-Fenil-4-azaindano-1,3-diona y 2-(p-dimetilaminofenil)-4-azaindano-1,3-diona. Ozola, A. Ya., *et al.*, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 1973, Vol. 9, páginas 1062-1062, desvela un método para sintetizar derivados de 4-azaindano-1,3-diona. Ozola, A. Ya., *et al.*, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 1976, Vol. 12, páginas 220-226 desvela la síntesis de derivados de 4-azaindano-1,3-diona a partir de 3-etoxalil-5-R-ciclopentano-1,2,4-triona y compuestos de β -aminovinilcarbonilo alifáticos. US 2002-091261 desvela diversos derivados de ftalazina y el uso de derivados de ftalazina solos o junto con uno u otros compuestos farmacéuticamente activos para el tratamiento especialmente de una enfermedad proliferativa. Mosher, W. A., y Soeder, R.W., *J. Org. Chem.* 1971, Vol. 36 (11), páginas 1561-1563 desvela reacciones de algunas metileno cetonas con ftalato de dimetilo, y una ruta para 1,3-indandionas 2-sustituidas. Courant, J., *et al.*, *European Journal of Medicinal Chemistry* 1989, Vol. 24, páginas 145-154 desvela una serie de 2-hidroxi-2-indolil-1,3-indandionas. Liu, Y. *et al.*, *Biochemistry* 2003, Vol. 42, páginas 8862-8869 desvela la identificación de indandionas como una clase de inhibidores de molécula pequeña de serina proteasa del virus NS3 de la hepatitis C a partir de identificación de alto rendimiento. Jeyachandran, M., y Rameshm, P., *Organic Chemistry International* 2011, Vol 2011, El artículo ID 360810 desvela la síntesis, actividades antimicrobianas, y anticoagulantes de 2-(arilsulfonil)indano-1,3-dionas. EP 1081138 desvela un grupo de compuestos 1,4-dihidro-4-oxoquinolina 1,2-disustituidos y el uso de dichos compuestos como un agente antiviral. JP 2001-089455 desvela derivados de 5,10-dihidro-11H-indeno[1,2-b]quinolin-10-ona, y enseña que esos compuestos tienen actividad antiviral. WO 03/082265 desvela composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de benceno fusionados, y un método para tratar o prevenir enfermedades infecciosas virales por administración de derivados de bencenos fusionados.

US 4.569.945 desvela compuestos de arilindano-1,3-diona, un método para la preparación de los mismos y formulaciones farmacéuticas relacionadas con estos compuestos. Suven, D., *et al.*, *Tetrahedron Letters* 2011, Vol. 52, páginas 3243 - 3246 desvela la síntesis de 2,3-benxoxazinonas 4-sustituidas a partir de 1,3-indanodionas C-2 ariladas. Kapoor, M., *et al.*, *Tetrahedron* 2003, Vol. 59, páginas 5027 -5031 desvela la síntesis estereoselectiva de Z-3-alcoxi-2-[(4'-metoxifenil)metilideno]-1(3H)-isobenzofuranonas. Song, H. N., *et al.*, *Bull. Korean Chem. Soc.* 1999, Vol0 20, páginas 1229-1231 desvela la reacción de ninhidrina con polimetilbencenos para formar 2-aril-1,3-indanodiona y derivados de indenoindanona.

[Divulgación]

[Problema técnico]

Por lo tanto un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto expresado con la Fórmula 1 como se define en la reivindicación 1 o un compuesto como se define en la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, o un isómero óptico del mismo.

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

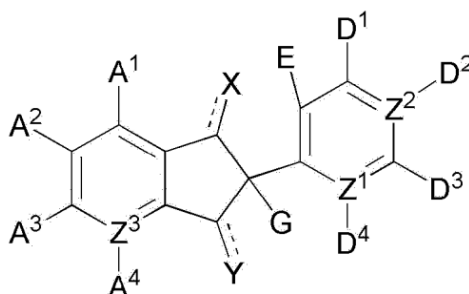
5 Además otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de una enfermedad viral, que comprende un compuesto expresado con la Fórmula 1 como se define en la reivindicación 1 o un compuesto como se define en la reivindicación 8, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un isómero óptico del mismo, como un principio activo.

10 [Solución técnica]

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

15

[Fórmula química 1]



(en la que,

20 A¹, A², A³, A⁴, D¹, D², D³, D⁴, Z¹, Z², Z³, X, Y, E y G son respectivamente como se define en la siguiente descripción de la memoria descriptiva).

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

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

[Efectos ventajosos]

30

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

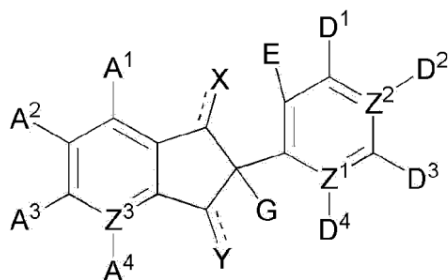
35

[Mejor modo]

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

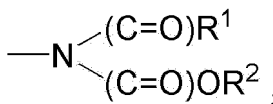
De acuerdo con un aspecto de la misma, la presente invención se dirige a compuestos expresados con la Fórmula 1, sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o isómero óptico de los mismos:

[Fórmula química 1]



en la que,

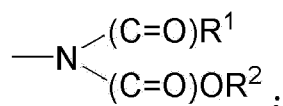
- 5 A¹, A², A³ y A⁴ son, independiente u opcionalmente, uno cualquiera seleccionado entre un grupo que consiste en -H, halógeno, -OH, -CN, -N₃, alcoxi C₁-C₁₀, alquilo C₁-C₁₀ de cadena lineal o ramificada, -O(C=O)R¹, -(C=O)R¹, -(C=O)OR¹, -O(C=O)NR¹R², -NO₂, -NR¹R², -NR¹(C=O)R², -NR¹(C=S)R², -NR¹(C=O)OR², -NR¹(C=O)-NR²R³ y -NR¹(C=S)-NR²R³, o dos o más sustituyentes vecinos de A¹, A², A³ y A⁴ juntos pueden formar un anillo, en el que un anillo formado por dos o más sustituyentes vecinos de A¹, A², A³ y A⁴ pueden incluir uno o más heteroátomos, y el heteroátomo es N, O o S; y
- 10 al menos uno de A¹, A², A³ y A⁴ son, independiente u opcionalmente, uno cualquiera seleccionado entre un grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -N₃, alcoxi C₁-C₁₀, alquilo C₁-C₁₀ de cadena lineal o ramificada, -O(C=O)R¹, -(C=O)R¹, -(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 A¹, A², A³ y A⁴ juntos pueden formar un anillo, en el que un anillo formado por dos o más sustituyentes vecinos de A¹, A², A³ y A⁴ pueden incluir uno o más heteroátomos, y el heteroátomo es N, O o S;
- 15 G es -OH, -CN, -N₃, alcoxi C₁-C₁₀, -O(C=O)R¹, -(C=O)R¹, -(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(C=S)-NR²R³ o



- 20 D¹, D², D³ y D⁴ son, independiente u opcionalmente, uno cualquiera seleccionado entre un grupo que consiste en -H, halógeno, -OH, -CN, alcoxi C₁-C₁₀, alquilo C-C₁₀ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₂, -(CH₂)_n-(C=O)OR¹, -O(C=O)R¹, -(C=O)R¹, -(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, -SR¹ y -NR¹(C=S)-NR²R³, o dos o más sustituyentes vecinos de D¹, D², D³ y D⁴ juntos pueden formar un anillo, en el que un anillo formado por dos o más sustituyentes vecinos de D¹, D², D³ y D⁴ pueden incluir uno o más heteroátomos, y el heteroátomo es N, O o S;
- 25 E es -H, -OH, -OR¹, -O(C=O)R¹, -(C=O)R¹, -(C=O)OR¹, -O(C=O)NR¹R², -NO₂, -NR¹R², -NR¹(C=O)R², -NR¹(C=S)R², -NR¹(C=O)OR², -SR¹, -NR¹(C=S)R², -NR¹(C=O)OR², -NR¹(C=O)-NR²R³ o -NR¹(C=S)-NR²R³;
- 30 R¹, R² y R³ son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀ de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con fenilo, alcoxi C₁-C₁₀, alqueno C₁-C₁₀ de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con fenilo, cicloalquilo C₃-C₇ o arilo C₆-C₁₂ no sustituido o sustituido con fenilo;
- 35 X e Y son, cada uno independientemente, hidrógeno, oxígeno, hidroxilo o azufre;
- Z¹, Z² y Z³ son carbono o nitrógeno;
- n es número entero entre 1-10; y
- '---' representa un enlace sencillo o doble.

En una realización preferente,

- 40 A¹, A², A³ y A⁴ son, independiente u opcionalmente, uno cualquiera seleccionado entre un grupo que consiste en -H, halógeno, alquilo C₁-C₁₀ de cadena lineal o ramificada, -NR¹R², -NR¹(C=O)R², o dos o más sustituyentes vecinos de A¹, A², A³ y A⁴ juntos pueden formar un anillo, en el que un anillo formado por dos o más sustituyentes vecinos de A¹, A², A³ y A⁴ pueden incluir uno o más heteroátomos, y el heteroátomo es N, O o S; y
- 45 al menos uno de A¹, A², A³ y A⁴ son, independiente u opcionalmente, uno cualquiera seleccionado entre un grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₁₀ de cadena lineal o ramificada, -NR¹R², -NR¹(C=O)R², o dos o más sustituyentes vecinos de A¹, A², A³ y A⁴ juntos pueden formar un anillo, en el que un anillo formado por dos o más sustituyentes vecinos de A¹, A², A³ y A⁴ pueden incluir uno o más heteroátomos, y el heteroátomo es N, O o S;
- G es -OH, -O(C=O)R¹, -O(C=O)OR¹, -NR¹(C=O)R², -NR¹(C=O)OR² o



5 D¹, D², D³ y D⁴ son, independiente u opcionalmente, uno cualquiera seleccionado entre un grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₁₀ de cadena lineal o ramificada, -NR¹(C=O)R², -NR¹(C=O)OR² y -NR¹(C=O)-NR²R³, o dos o más sustituyentes vecinos de D¹, D², D³ y D⁴ juntos pueden formar un anillo, en el que un anillo formado por dos o más sustituyentes vecinos de D¹, D², D³ y D⁴ pueden incluir uno o más heteroátomos, y el heteroátomo es N, O o S; E es -H, -OH, -OR¹, -O(C=O)R¹, -O(C=O)OR¹, -O(C=O)NR¹R², -NR¹(C=O)R² o -NR¹(C=O)OR²;

10 R¹, R² y R³ son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C₁-C₉ de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con fenilo, alqueno C₁-C₅ de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con fenilo o arilo C₆-C₁₀;

X e Y son, cada uno independientemente, oxígeno o hidroxilo;

Z¹, Z² y Z³ son carbono;

n es número entero entre 1-5; y

'---' representa un enlace sencillo o doble.

15 En una realización más preferida, A¹, A², A³ y A⁴ son, independiente u opcionalmente, uno cualquiera seleccionado entre un grupo que consiste en -H, halógeno y -NR¹R²; y

20 al menos uno de A¹, A², A³ y A⁴ son, independiente u opcionalmente, uno cualquiera seleccionado entre un grupo que consiste en halógeno y -NR¹R²;

G es -OH, -NR¹(C=O)R² o -NR¹(C=O)OR²;

D¹, D², D³ y D⁴ son, independiente u opcionalmente, uno cualquiera seleccionado entre un grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₁₀ de cadena lineal o ramificada y -NR¹(C=O)R²;

E es -H, -OH, -OR¹, -O(C=O)R¹, -O(C=O)OR¹ o -O(C=O)NR¹R²;

25 R¹, R² y R³ son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con fenilo, alqueno C₁-C₄ de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con fenilo o arilo C₆-C₁₀;

X e Y son oxígeno;

Z¹, Z² y Z³ son carbono;

30 n es número entero entre 1-3; y

'---' representa un doble enlace.

Además en una realización más preferente,

35 A¹, A², A³ y A⁴ son, independiente u opcionalmente, uno cualquiera seleccionado entre un grupo que consiste en -H y -NR¹R²; y al menos uno de A¹, A², A³ y A⁴ son, independiente u opcionalmente, -NR¹R²;

G es -NR¹(C=O)R²;

D¹, D², D³ y D⁴ son alquilo C₁-C₁₀ de cadena lineal o ramificada;

E es -O(C=O)R¹;

40 R¹, R² y R³ son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo C₁-C₇ de cadena lineal o ramificada;

X e Y son oxígeno;

Z¹, Z² y Z³ son carbono;

n es número entero entre 1-3; y

'---' representa un doble enlace.

45 Los compuestos de la presente invención además incluyen:

- 1) 2-(4-acetoxi-3-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-metoxifenil)acetato de etilo;
- 2) acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,5-dimetilfenilo;
- 3) acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-clorofenilo;
- 50 4) acetato de 6-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,3-diclorofenilo;
- 5) acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,6-diclorofenilo;
- 6) acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-etilfenilo;
- 7) acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4-metoxifenilo;
- 8) acetato de 4-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)bifenil-3-ilo;
- 55 9) acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4-nitrofenilo;
- 10) acetato de 3-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)bifenil-4-ilo;
- 11) acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4-propilfenilo;
- 12) acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4-etilfenilo;
- 13) acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4-sec-butilfenilo;
- 60 14) acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4-*terc*-butilfenilo;
- 15) acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-*terc*-butilfenilo;
- 16) acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-3,4,5-trimetilfenilo;

- 17) acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4-*terc*-pentilfenilo;
- 18) éster 2-(2,3-diacetoxi-5-metil-fenil)-1,3-dioxo-indan-2-ílico del ácido acético;
- 19) éster 2-(2-acetoxi-4-isopropil-fenil)-1,3-dioxo-indan-2-ílico del ácido acético;
- 20) 2-(4-acetil-2-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-indan-1,3-diona;
- 5 21) propionato de 2-(1,3-dioxo-2-(propioniloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
- 22) butirato de 2-(2-(butiriloxi)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
- 23) benzoato de 2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo;
- 24) 2-(2-benciloxi-4-isopropil-fenil)-2-hidroxi-indan-1,3-diona;
- 25) 2-(2-benciloxi-4-isopropil-fenil)-2-metoxi-indan-1,3-diona;
- 10 26) 2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-indan-1,3-diona;
- 27) acetato de 2-(2-acetoxi-4-isopropilfenil)-5-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo;
- 28) 2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2-metoxi-1H-inden-1,3(2H)-diona;
- 29) pivalato de 2-(1,3-dioxo-2-(pivaloiloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
- 30) cinamato de 2-(2-hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
- 15 31) éster 2-(2-dimetilcarbamoiloxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-indan-2-il)-5-isopropil-fenílico del ácido dimetil-carbámico;
- 32) acrilato de 2-(2-(acriloiloxi)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
- 33) éster 2-(2-dietilcarbamoiloxi-1,3-dioxo-indan-2-il)-5-isopropil-fenílico del ácido dietil-carbámico;
- 34) dietilcarbamato de 2-(2-hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
- 35) 2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2,5-dimetilfenil)-1H-inden-1,3(2H)-diona;
- 20 36) éster 2-(2-acetoxi-4-isopropil-fenil)-4-amino-1,3-dioxo-indan-2-ílico del ácido acético;
- 37) éster 2-(2-acetoxi-4-isopropil-fenil)-4-nitro-1,3-dioxo-indan-2-ílico del ácido acético;
- 38) 2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-4-nitro-2H-inden-1,3-diona;
- 39) 2-cloro-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-4-nitro-2H-inden-1,3-diona;
- 40) 2-azido-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-4-nitro-2H-inden-1,3-diona;
- 25 41) 4-amino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona;
- 42) N-(2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-7-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il) acetamida;
- 43) N-(2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-5-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il) acetamida;
- 44) N-(7-amino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida;
- 45) N-(5-amino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida;
- 30 46) 4,7-diamino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona;
- 47) 4,5-diamino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona;
- 48) 2-(4-isopropil-2(metoxicarboniloxi)fenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il carbamato de metilo;
- 49) pentanoato de 2-(1,3-dioxo-2-pentanamido-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
- 50) isobutirato de 2-(2-isobutilamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
- 35 51) 2-hidroxi-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona;
- 52) 2-azido-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona;
- 53) 2-amino-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona;
- 54) N-(2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il) acetamida;
- 55) N-(2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)benzamida;
- 40 56) N-(2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il) ciclopropanocarboxamida;
- 57) 2-(2-(metiltio)fenil)-2H-inden-1,3-diona;
- 58) 2-(4-(metiltio)fenil)-2H-inden-1,3-diona;
- 59) 2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbamato de metilo;
- 60) 1-etil-3-(2,3-dihidro-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-1H-inden-2-il)urea;
- 45 61) 1-(2,3-dihidro-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-1H-inden-2-il)urea;
- 62) 2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbamato de isopropilo;
- 63) 1-(2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-3-metoxi urea;
- 64) 2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbamato de etilo;
- 65) N-(2-bromo-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il) acetamida;
- 50 66) N-(2-amino-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il) acetamida;
- 67) N,N'-(2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2,4-diil)diacetamida;
- 68) propionato de 2-(1,3-dioxo-2-propionamido-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
- 69) pentanoato de 2-(1,3-dioxo-2-pentanamido-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
- 70) benzoato de 2-(2-benzamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
- 55 71) acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-metilpiridin-3-ilo;
- 72) 2-hidroxi-2-(4-hidroxi-5-metilpiridin-3-il)-1H-inden-1,3(2H)-diona;
- 73) 2-(5-cloro-3-hidroxipiridin-2-il)-2-hidroxi-1H-inden-1,3(2H)-diona;
- 74) 2-2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo;
- 75) 2-hidroxi-2-(6-hidroxiquinolin-7-il)-1H-inden-1,3(2H)-diona;
- 60 76) éster 2-(2-butilamino-1,3-dioxo-indan-2-il)-5-isopropil-fenílico del ácido butírico;
- 77) éster 7-isopropil-9b-octanoilamino-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-ílico del ácido octanoico;
- 78) éster 2-(2-hexanoilamino-1,3-dioxo-indan-2-il)-5-isopropil-fenílico del ácido hexanoico;
- 79) éster 2-(2-heptanoilamino-1,3-dioxo-indan-2-il)-5-isopropil-fenílico del ácido heptanoico;
- 80) éster 2-(1,3-dioxo-2-pentanoilamino-indan-2-il)-5-isopropil-fenílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico;
- 65 81) pentanoato de 2-(4-amino-1,3-dioxo-2-pentanamido-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
- 82) hexanoato de 2-(4-amino-2-hexanamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;

- 83) heptanoato de 2-(4-amino-2-heptanamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 84) propionato de 2-(4-amino-1,3-dioxo-2-propionamido-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 85) butirato de 2-(4-amino-2-butiramido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 86) N-(2-(2-hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,5-dimetilfenil)acetamida;
 87) N-(2-(2-hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,5-dimetilfenil)propionamida;
 88) N-(5-etil-2-(2-hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)fenil)acetamida;
 89) N-(2-(2-hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,5-dimetilfenil)butiramida;
 90) N-(2-(2-hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,5-dimetilfenil)isobutiramida;
 91) octanoato de 2-(4-amino-2-octanamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 92) carbonato de 2-(2-acetamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenil metilo;
 93) pentanoato de 2-(2-acetamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 94) N-(2-(4-acetamido-2-hidroxi-7-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,5-dimetilfenil)isobutiramida;
 95) N-(2-(2-hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenil)isobutiramida;
 96) carbonato de 2-(2-acetamido-4-amino-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenil butilo;
 97) metilcarbamato de 2-(2-acetamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 98) éster 2-(2-acetilamino-1,3-dioxo-indan-2-il)-5-isopropil-fenílico del ácido dimetil-carbámico;
 99) éster fenílico del éster 2-(2-acetilamino-1,3-dioxo-indan-2-il)-5-isopropilfenílico del ácido carbónico;
 100) dimetilcarbamato de 2-(2-acetamido-4-amino-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 101) carbonato de 2-(2-acetamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenil etilo;
 102) acetil(2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il) carbamato de etilo;
 103) etilcarbamato de 2-(2-acetamido-4-amino-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 104) 2-(3-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona;
 105) (6-(2-((etoxicarbonil)oxi)-4-isopropilfenil)-5,7-dioxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-6-il) carbonato de etilo;
 106) N-(2-(2-hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,5-dimetoxifenil)isobutiramida;
 107) N-[2-(4-amino-2-hidroxi-1,3-dioxo-indan-2-il)-4,5-dimetoxi-fenil]-isobutiramida; y
 108) N-[2-(2-hidroxi-5,6-dimetoxi-1,3-dioxo-indan-2-il)-4,5-dimetoxi-fenil]-isobutiramida.

Ejemplos preferentes de compuestos de la invención son los siguientes:
 Compuestos 27), 36) - 48), 53) - 56), 59) - 70), y 76) - 108).

Los ejemplos más preferentes de compuestos de la invención incluyen:
 Compuestos 6), 19), 21) - 23), 30), 32), 36), 48), 49), 68) - 70), 76), 78) - 85), 92) - 97), y 99) - 103).

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

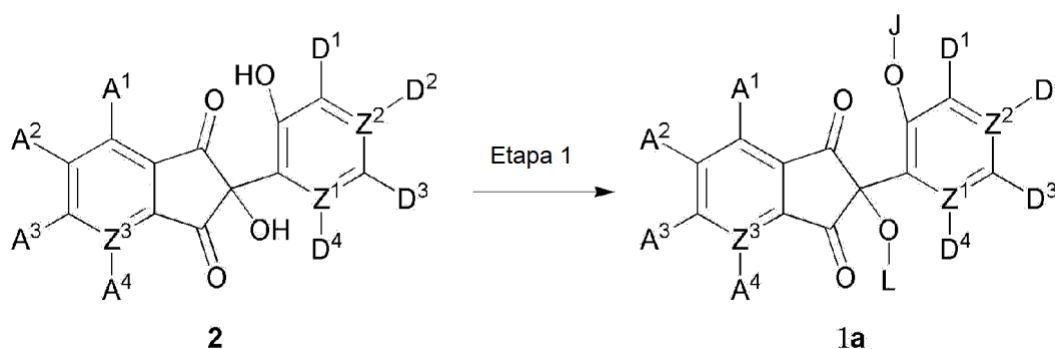
También, las sales metálicas farmacéuticamente aceptables formadas con bases pueden estar dentro del rango de ventas farmacéuticamente aceptables del compuesto de la presente invención. Ejemplos de las sales metálicas útiles en la presente invención incluyen sales de metales alcalinos y sales de metales alcalinotérreos. A modo de ejemplo, el compuesto de la presente invención puede disolverse en exceso de hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo en agua, y, después de la filtración de la solución para retirar sales de compuestos no disueltos, el filtrado puede secarse para proporcionar las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la presente

invención. Para su uso como compuestos farmacéuticos son adecuadas las sales de sodio, potasio o calcio. Se pueden obtener sales de plata correspondientes haciendo reaccionar las sales de metal alcalino o alcalinotérreo con sal de plata adecuada (por ejemplo, nitrato de plata).

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

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

[Esquema de reacción 1]



15 en la que,

20 el compuesto de Fórmula Química 1a es un derivado del compuesto de Fórmula Química 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un enantiómero del mismo,
 A¹, A², A³, A⁴, D¹, D², D³, D⁴, Z¹, Z², y Z³ como se define en la Fórmula Química 1, respectivamente,
 J y L son, independiente u opcionalmente, los mismos que A¹, A², A³, A⁴, D¹, D², D³, o D⁴.

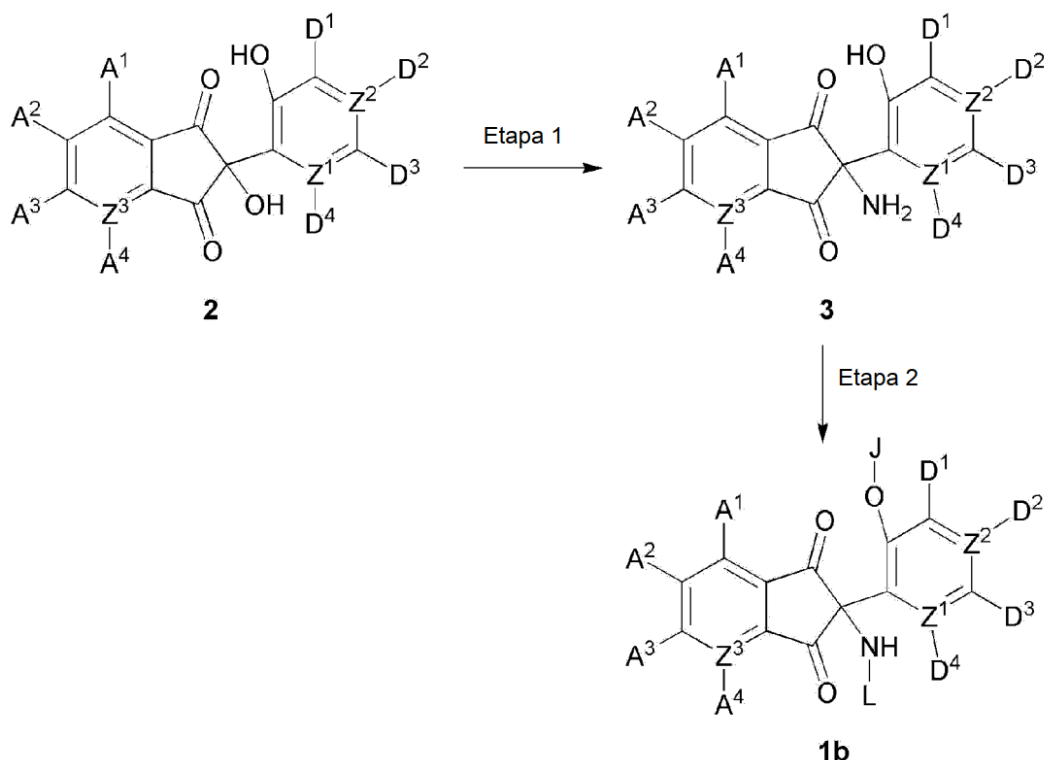
25 Como disolvente útil en el Esquema de Reacción 1, éter diisopropílico, dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), cloruro de metileno (MC), clorobenceno, tolueno, o benceno se pueden usar.

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

30 En otra realización, el método comprende:

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

[Esquema de reacción 2]



en la que,

5 el compuesto de Fórmula Química 1b es un derivado del compuesto de Fórmula Química 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un enantiómero del mismo, A¹, A², A³, A⁴, D¹, D², D³, D⁴, Z¹, Z², y Z³ como se define en la Fórmula Química 1, respectivamente, J y L son, independiente u opcionalmente, los mismos que A¹, A², A³, A⁴, D¹, D², D³, o D⁴.

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

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

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

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

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

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

un aglutinante, un agente humectante, un disgregante, un tensioactivo, etc.

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

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

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

[Modo para la invención]

Una mejor comprensión de la presente invención se puede obtener mediante los siguientes ejemplos que se presentan para ilustrar, pero no se deben interpretar como limitantes de la presente invención.

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

2-(4b,9b-dihidroxi-6-metoxi-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-8-il)acetato de etilo (0,50 g, 1,4 mmol) se disolvió completamente en diclorometano anhidro (30 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (0,37 ml, 3,9 mmol), piridina (0,11 ml, 1,4 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,05 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,03 g, 4 %). pf: 102-107 °C.
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,25(t, J = 7,2 Hz, 3H, CH₃) 1,98(s, 3H, OAc) 2,19(s, 3H, OAc) 3,60(s, 2H, CH₂) 3,73(s, 3H OCH₃) 4,12-4,19(c, J = 7,2, 14,4 Hz, 2H, CH₂) 6,93(s, 1H, ArH) 7,23(s, 1H, ArH) 7,85-8,00(m, 4H, ArH). MS(EI): 454.

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

4b,9b-Dihidroxi-7,8-dimetil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (1,00 g, 3,5 mmol) se disolvió en THF anhidro (50 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (0,67 ml, 7,1 mmol), piridina (0,30 ml, 3,5 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,1 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (0,55 g, 42 %).
pf: 206-207 °C.
RMN ¹H(300 MHz, CDCl₃) δ 2,05(s, 3H, CH₃) 2,19(s, 3H, OAc) 2,23(s, 3H, OAc) 6,74(s, 1H, ArH) 7,44(s, 1H, ArH) 7,83-8,00(m, 4H, ArH). MS(EI): 366.

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

7-Cloro-4b,9b-dihidroxi-4bH-benzo[d] indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (2,00 g, 6,9 mmol) se disolvió completamente en THF anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (1,41 ml, 13,8 mmol), piridina (0,55 ml, 6,9 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,2 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:3) para proporcionar el compuesto del título (0,51 g, 19 %).
pf: 148-150 °C.
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,04(s, 3H, OAc) 2,20(s, 3H, OAc) 7,04(d, J = 2,1 Hz, 1H, ArH) 7,30(d, J = 1,8 Hz, 1H, ArH) 7,68(d, J = 9,0 Hz, 1H, ArH) 7,89-7,93(m, 2H, ArH) 7,99-8,03(m, 2H, ArH). MS(EI): 372.

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

2-(3,4-Dicloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-1H-inden-1,3(2H)-diona (2,00 g, 6,9 mmol) se disolvió completamente en THF anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (1,41 ml, 13,8 mmol), piridina (0,55 ml, 6,9 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,2 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4 a 1:2,5) para proporcionar el compuesto del título (0,037 g, 1,5 %).

pf: 129-136 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,07(s, 3H, OAc) 2,19(s, 3H, OAc) 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H, ArH) 7,64(d, J = 8,7 Hz, 1H, ArH) 7,89-8,03(m, 4H, ArH). MS(EI): 407.

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

2-(3,5-Dicloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-1H-inden-1,3(2H)-diona (1,50 g, 4,6 mmol) se disolvió completamente en THF anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (0,95 ml, 9,28 mmol), piridina (0,37 ml, 4,6 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,15 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (80 g, 4,2 %).

pf: 178-180 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 2,07(s, 3H, OAc) 2,20(s, 3H, OAc) 7,48 (d, J = 3,6 Hz, 1H, ArH) 7,72(d, J = 3,3 Hz, 1H, ArH) 7,92-8,08(m, 4H, ArH). MS(EI): 407.

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

7-Etil-4b,9b-dihidroxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]-furan-10(9bH)-ona (2,00 g, 7,0 mmol) se disolvió completamente en THF anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (1,44 ml, 14,1 mmol), piridina (0,56 ml, 7,0 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,2 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (2,28 g, 88 %).

pf: 136-137 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H, CH₃) 2,08(s, 3H, OAc) 2,19(s, 3H, OAc) 2,57-2,64(c, J = 15,3 Hz, J=7,8 Hz, 2H, CH₂) 6,81 (s, 1H, ArH) 7,11(d, J = 9,0 Hz, 1H, ArH) 7,59(d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,86-7,90(m, 2H, ArH) 7,97-8,01(m, 2H, ArH). MS(EI): 366.

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

4b,9b-Dihidroxi-8-metil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]-furan-10(9bH)-ona (3,03 g, 10,6 mmol) se disolvió en THF anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (2,01 g, 21,3 mmol), piridina (0,84 ml, 10,6 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,3 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:3 a 1:2,5) para proporcionar el compuesto del título (0,44 g, 11%).

pf: 184-186 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,15 (s, 3H, OAc) 2,17 (s, 3H, OAc) 3,78 (s, 3H, OCH₃) 6,78(d, J = 8,7 Hz, 1H, ArH) 6,91(dd, J = 2,7, 9,0 Hz, 1H, ArH) 7,12(d, J = 2,7 Hz, 1H, ArH) 7,60(t, J = 7,5 Hz, 1H, ArH) 7,76-7,85(m, 2H, ArH) 8,14(d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH). MS(EI): 368.

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

4b,9b-Dihidroxi-7-fenil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]-furan-10(9bH)-ona (2,00 g, 6,0 mmol) se disolvió en THF anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (1,24 ml, 12,1 mmol), piridina (0,48 ml, 6,0 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,2 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (0,41 g, 11 %).

pf: 165-167 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,05 (s, 3H, OAc) 2,22 (s, 3H, OAc) 7,20 (s, 1H, ArH) 7,33-7,43(m, 3H, ArH) 7,51(d, J = 6,0 Hz, 3H, ArH) 7,78(dd, J = 8,4 Hz, J=1,8 Hz, 1H, ArH) 7,88-7,92(m, 2H, ArH) 8,01-8,05 (m, 2H, ArH). MS(EI): 414.

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

4b,9b-Dihidroxi-8-nitro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]-furan-10(9bH)-ona (0,80 g, 2,6 mmol) se disolvió en THF anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (0,54 ml, 5,3 mmol), piridina (0,21 ml, 2,6 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,08 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 30 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:2 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,44 g, 11 %).

pf: 163-167 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,92 (s, 3H, OAc) 2,24 (s, 3H, OAc) 7,22 (d, J = 9,0 Hz, 1H, ArH) 7,93-7,97 (m, 2H, ArH)

8,03-8,08(m, 2H, ArH) 8,24 (dd, J = 8,4 Hz, J=3,0 Hz, 1H, ArH) 8,72(d, J = 2,7 Hz, 1H, ArH). MS(EI): 383.

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

5 4b,9b-Dihidroxi-8-fenil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]-furan-10(9bH)-ona (1,00 g, 3,0 mmol) se disolvió en THF anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (0,62 ml, 6,0 mmol), piridina (0,25 ml, 3,0 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,1 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 30 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (0,12 g, 6 %).

10 pf: 196-198 °C.
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,08 (s, 3H, OAc) 2,22 (s, 3H, OAc) 7,06(d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,35-7,48 (m, 3H, ArH) 7,54-7,58(m, 3H, ArH) 7,88-7,92(m, 3H, ArH) 8,00-8,04(m, 2H, ArH). MS(EI): 414.

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

15 4b,9b-Dihidroxi-8-propil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]-furan-10(9bH)-ona (0,80 g, 2,70 mmol) se disolvió en THF anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (0,55 ml, 5,40 mmol), piridina (0,21 ml, 2,7 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,08 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (0,85 g, 56 %).

20 pf: 108-111 °C.
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (t, J = 8,0 Hz, 3H, CH₃) 1,55-1,70(m, 2H, CH₂) 2,08 (s, 3H, OAc) 2,24 (s, 3H, OAc) 2,61 (t, J = 8,4 Hz, 2H, CH₂) 6,92(d, J = 8,2 Hz, 1H, ArH) 7,28(s, 1H, ArH) 7,55(m, 1H, ArH) 7,78-8,07(m, 4H, ArH). MS(EI): 380.

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

30 8-Etil-4b,9b-dihidroxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]-furan-10(9bH)-ona (0,80 g, 2,70 mmol) se disolvió completamente en THF anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (0,57 ml, 5,66 mmol), piridina (0,22 ml, 2,83 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,08 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,56 g, 27 %).

35 pf: 153-154 °C.
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH₃) 2,16(s, 3H, OAc) 2,20(s, 3H, OAc) 2,61-2,69(c, J = 15,0, 7,5 Hz, 2H, CH₂) 6,89(d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,20(d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,53(s, 1H, ArH) 7,86-7,90(m, 2H, ArH) 7,98-8,02(m, 2H, ArH). MS(EI): 366.

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

40 8-sec-Butil-4b,9b-dihidroxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]-furan-10(9bH)-ona (0,58 g, 1,8 mmol) se disolvió completamente en THF anhidro (10 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (0,39 ml, 3,7 mmol), piridina (0,15 ml, 1,8 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,06 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,70 g, 48 %).

45 pf: 118-120 °C.
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,82 (t, J = 9,0 Hz, 3H, CH₃) 1,21(d, J = 6,9 Hz, 3H, CH₃) 1,52-1,61 (m, 2H, CH₂) 2,06(s, 3H, OAc) 2,21(s, 3H, OAc) 2,59-2,66(m, 1H, CH) 6,90(d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,20(dd, J = 2,1,8,4 Hz, 1H, ArH) 7,50(d, J = 1,8 Hz, 1H, ArH) 7,87-7,91 (m, 2H, ArH) 7,98-8,03 (m, 2H, ArH). MS(EI): 394.

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

55 8-*terc*-Butil-4b,9b-dihidroxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]-furan-10(9bH)-ona (0,50 g, 1,6 mmol) se disolvió completamente en THF anhidro (10 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (0,32 ml, 3,7 mmol), piridina (0,13 ml, 1,8 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,05 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,44 g, 36 %).

60 pf: 195-196 °C.
RMN ¹H(300 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (s, 9H, CH₃) 2,14 (s, 3H, OAc) 2,18 (s, 3H, OAc) 6,80(d, J = 8,7 Hz, 1H, ArH) 7,37-7,40(dd, J = 2,1,8,7 Hz, 1H, ArH) 7,52-7,61(m, 2H, ArH) 7,75-7,85(m, 2H, ArH) 8,16(d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH). MS(EI): 394.

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

65 7-*sec*-Butil-4b,9b-dihidroxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]-furan-10(9bH)-ona (0,52 g, 1,67 mmol) se disolvió completamente en THF anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (0,34 g, 3,3 mmol), piridina (0,13 g, 1,6 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,05 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de

extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,53 g, 42 %).
pf: 119-120 °C.

5 RMN ¹H(300 MHz, CDCl₃) δ 1,25 (s, 9H, CH₃) 2,04 (s, 3H, OAc) 2,10(s, 3H, OAc) 6,95(d, J = 2,1 Hz, 1H, ArH) 7,29(dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H, ArH) 7,60(d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,84-7,90(m, 2H, ArH) 7,97-8,02 (m, 2H, ArH). MS(EI): 394.

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

10 4b,9b-Dihidroxi-8-propil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]-furan-10(9bH)-ona (0,69 g, 2,33 mmol) se disolvió en THF anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (0,48 ml, 4,66 mmol), piridina (0,18 g, 2,33 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,07 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,016 g, 2 %).
pf: 238-242 °C.

15 RMN ¹H(300 MHz, CDCl₃) δ 2,05 (s, 6H, CH₃) 2,22 (s, 6H, OAc) 2,59(s, 3H, CH₃) 6,54(s, 1H, ArH) 7,56(t, J = 7,5 Hz, 1H, ArH) 7,78 (t, J = 7,5 Hz, 2H, ArH) 7,94 (d, J = 6,6 Hz, 1H, ArH). MS (EI): 380.

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

20 4b,9b-Dihidroxi-8-*terc*-pentil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]-furan-10(9bH)-ona (0,80 g, 2,46 mmol) se disolvió en THF anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (0,50 g, 4,93 mmol), piridina (0,19 ml, 2,46 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,08 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:3) para proporcionar el compuesto del título (0,71 g, 38 %).
pf: 146-151 °C.

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,68 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH₃) 1,26 (s, 6H, CH₃) 1,56-1,66 (m, 2H, CH₂) 2,06 (s, 3H, OAc) 2,20(s, 3H, OAc) 6,90(d, J = 8,7 Hz, 1H, ArH) 7,31(dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1H, ArH) 7,64(d, J = 2,4 Hz, 1H, ArH) 7,86-7,91(m, 2H, ArH) 7,98-8,02(m, 2H, ArH). MS(EI) = 408.

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

35 4b,6,9b-Trihidroxi-8-metil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[1,2-a]-inden-10-ona (0,50 g, 1,70 mmol) se disolvió en THF anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (0,36 g, 3,5 mmol), piridina (0,14 ml, 1,7 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (0,05 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,47 g, 65 %).
pf: 192-194 °C.

40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,08 (s, 3H, OAc) 2,17 (s, 3H, OAc) 2,19(s, 3H, OAc) 2,35(s, 3H, CH₃) 7,06(s, 1H, ArH) 7,35(s, 1H, ArH) 7,86-7,89(m, 2H, ArH) 7,98-8,01(m, 2H, ArH). MS(EI): 410.

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

45 4b,9b-Dihidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]-inden-10-ona (0,80 g, 2,70 mmol) se disolvió en THF anhidro (100 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (11,46 g, 121,4 mmol), piridina (4,9 g, 60,7 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (1,8 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de extraer la mezcla de reacción con diclorometano, la fase orgánica se concentró y purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (19,0 g, 82 %).
pf: 136-137 °C.

50 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 2,09 (s, 3H, OAc) 2,20(s, 3H, OAc) 2,83-2,88(c, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 6,83(d, J = 1,6 Hz, 1H, ArH) 7,14(dd, J = 8,4 Hz, J=1,8 Hz, 1H, ArH) 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,77-7,88 (m, 2H, ArH) 7,97-8,01(m, 2H, ArH). MS(EI): 380.

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

55 A una solución de ninhidrina (1,00 g, 5,61 mmol) en ácido acético (20 ml) se añadió 1-(3-hidroxi-fenil)-etanona (0,76 g, 5,61 mmol), seguido de calentamiento durante 3 h a 110 °C. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, se extrajo con solución acuosa de NaOH 2 N, y la fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etileno: hexano = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (Blanco, 1,32 g, 79 %).
pf: 177-180 °C.

60 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,87 (s, 3H, CH₃) 7,07 (d, J = 7,0 Hz, 1H, ArH) 7,32(d, J = 7,9 Hz, 1H, ArH) 7,43(d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,91-7,94(c, J = 5,7, 3,0 Hz, 2H, ArH) 8,06-8,08(c, J = 5,7, 3,0 Hz, 2H, ArH). MS(EI): 296.

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

65 2-hidroxi-2-(2-hidroxi-4-isopropil-fenil)-indan-1,3-diona (1,00 g, 3,37 mmol) se disolvió completamente en THF anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con cloruro de propionilo (0,62 g, 6,74 mmol) y trietilamina (0,41 g, 4,04 mmol),

seguido de calentamiento 12 h a reflujo. Después la mezcla de reacción se concentró, se extrajo con diclorometano, y la fase orgánica se concentró y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (Blanco, 0,23 g, 17 %).

pf: 123-125 °C.

5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,10-1,19 (m, 12H, CH₃) 2,31-2,39(c, J = 15,0, 7,5 Hz, 2H, CH₂) 2,46-2,54(c, J = 15,0, 7,5 Hz, 2H, CH₂) 2,80-2,89(m, 1H, CH) 6,82 (s, 1H, ArH) 7,14(d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,83-7,86 (m, 2H, ArH) 7,95-7,99(m, 2H, ArH). MS(EI) = 408.

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

2-hidroxi-2-(2-hidroxi-4-isopropil-fenil)-indan-1,3-diona (1,00 g, 3,37 mmol) se disolvió completamente en cloruro de metileno anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con cloruro de butirilo (0,72 g, 6,74 mmol) y trietilamina (0,41 g, 4,04 mmol), seguido de calentamiento 24 h a reflujo. Después la mezcla de reacción se concentró, se extrajo con diclorometano, y la fase orgánica se concentró y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (Blanco, 0,20 g, 14 %).

15 pf: 98-102 °C.

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,94-1,02 (m, 6H, CH₃) 1,17 (s, 3H, CH₃) 1,20 (s, 3H, CH₃) 1,59-1,73 (m, 4H, CH₂) 2,29 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂) 2,45 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂) 2,81-2,90 (m, 1H, CH) 6,80 (s, 1H, ArH) 7,13 (dd, J = 8,4 Hz, 1,4H, 1H, ArH) 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,85-7,89 (m, 2H, ArH) 7,96-8,01 (m, 2H, ArH). MS(EI): 436.

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

2-hidroxi-2-(2-hidroxi-4-isopropil-fenil)-indan-1,3-diona (1,00 g, 3,37 mmol) se disolvió completamente en cloruro de metileno anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con cloruro de benzoílo (0,94 g, 6,74 mmol), trietilamina (0,41 g, 4,04 mmol) y DMPA (0,01 g), seguido de calentamiento 24 h a reflujo. Después la mezcla de reacción se concentró, se extrajo con diclorometano, y la fase orgánica se concentró y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (0,81 g, 14 %).

30 pf: 117-119 °C.

30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,19-1,28 (m, 6H, CH₃) 2,84-2,97 (m, 1H, CH) 6,91-8,09 (m, 12H, ArH). MS(EI): 400.

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

4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidroxi-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (0,50 g, 1,68 mmol) se disolvió completamente en DMF anhidra (10 ml). Esta solución se añadió con carbonato potásico (0,46 g, 3,26 mmol) y bromuro de bencilo (0,26 g, 1,51 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 13 h. La mezcla de reacción se lavó con NaOH 1 N, se extrajo con diclorometano, y la fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (0,40 g, 61 %).

40 pf: 197-199 °C.

40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 2,83-2,93 (m, 1H, CH) 3,04 (s, 1H, OH) 4,67 (s, 2H, OCH₂) 6,69 (s, 1H, ArH) 6,91 (d, J = 7,5 Hz, 2H, ArH) 6,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,11-7,23 (m, 3H, ArH) 7,57-7,60 (m, 2H, ArH) 7,61-7,71 (m, 3H, ArH). MS(EI): 386.

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

2-(2-benciloxi-4-isopropil-fenil)-2-hidroxi-indan-1,3-diona (0,10 g, 0,25 mmol) se disolvió completamente en DMF anhidra (2 ml). Esta solución se añadió con hidruro sódico (0,007 g, 0,31 mmol) y yoduro de metilo (0,04 g, 0,28 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 13 h. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, y la fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 12 %).

50 pf: 140-144 °C.

50 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 2,82-2,92 (m, 1H, CH) 3,44(s, 1H, OCH₃) 4,63 (s, 2H, OCH₂) 6,68 (s, 1H, ArH) 6,88 (d, J = 7,8 Hz, 2H, ArH) 6,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,09-7,21 (m, 3H, ArH) 7,54-7,58 (m, 2H, ArH) 7,63-7,70 (m, 3H, ArH). MS(EI): 400.

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

Ninhidrina (1,00 g, 5,61 mmol) se disolvió en ácido acético (15 ml), y esta solución se calentó durante 13 h. La mezcla de reacción se concentró, y se extrajo con diclorometano, y luego la fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,31 g, 20 %).

60 pf: 210-213 °C.

60 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,16 (s, 6H, CH₃) 3,27 (s, 1H, OH) 4,81 (s, 1H, OH) 7,02 (s, 2H, ArH) 7,90-7,92 (m, 2H, ArH) 8,04-8,07 (m, 2H, ArH). MS(EI): 282.

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

4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-2-metoxi-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (0,30 g, 0,91 mmol) se disolvió

completamente en THF anhidro (10 ml). Esta solución se añadió con ácido acético anhidro (0,18 g, 1,82 mmol), piridina (0,07 g, 0,91 mmol) y DMAP (0,03 g), y se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, y se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:3) para proporcionar el compuesto del título (0,19 g, 51%).

5 pf: 146-148 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (dd, J = 2,1, 6,9 Hz, 6H, CH₃) 2,13 (s, 3H, OAc) 2,18 (s, 3H, OAc) 2,81-2,90 (m, 1H, CH) 3,93 (s, 3H, OCH₃) 6,84 (s, 1H, ArH) 7,13 (d, J = 1,2 Hz, 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,33-7,36 (m, 2H, ArH) 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,91 (d, J = 6,0 Hz, 1H, ArH). MS(EI): 410.

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

2-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-4-isopropilfenil)-2-metoxi-1H-indeno-1,3(2H)-diona (0,2 g, 0,47 mmol) se disolvió completamente en THF anhidro (10 ml). Esta solución se añadió con fluoruro de amonio cuaternario (0,27 g, 1,04 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, y se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (38 mg, 27 %).

15 pf: 272-274 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,20 (d, J = 7,2 Hz, 6H, CH₃) 2,82-2,91 (m, 1H, CH) 3,36 (s, 3H, OCH₃) 3,47 (s, 1H, OH) 6,59 (s, 1H, ArH) 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,87-8,05 (m, 4H, ArH). MS(EI) = 310.

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

A una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4b,9H-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (1,00 g, 3,3 mmol) en THF anhidro se añadieron de cloruro 2,2-dimetil-propionilo (0,81 g, 6,7 mmol), trimetilamina (0,40 g, 4,0 mmol) y DMAP (0,1 g), seguido de calentamiento durante 24 h a reflujo. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica extraída se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:6) para proporcionar el compuesto del título (0,38 g, 24 %).

25 pf: 121-124 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,18 (d, J = 8,7 Hz, 6H, CH₃) 1,26 (s, 9H, CH₃) 1,35 (s, 9H, CH₃) 6,67 (s, 1H, ArH) 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,79-7,83 (m, 2H, ArH) 7,93-7,97 (m, 2H, ArH). MS(EI): 464.

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

A una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4b,9H-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (1,00 g, 3,3 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añadieron cloruro de 3-fenil-aciloilo (1,12 g, 6,7 mmol), trimetilamina (0,40 g, 4,0 mmol) y DMAP (0,1 g), seguido de calentamiento durante 24 h a reflujo. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica extraída se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:8 a 1:4) para proporcionar el compuesto del título (0,05 g, 3,5 %).

35 pf: 95-97 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,20 (dd, J = 2,7 Hz, 6,8 Hz, 6H, CH₃) 2,86-2,91 (m, 1H, CH) 4,20 (m, 1H, OH) 6,24 (d, J = 16,0 Hz, 1H, CH) 6,49 (d, J = 16,0 Hz, 1H, CH) 6,93 (s, 1H, ArH) 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H, ArH) 7,35-7,59 (m, 6H, ArH) 7,67-7,76 (m, 3H, ArH) 7,67-7,98(m, 1H, ArH). MS(EI) = 426.

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

A una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4b,9H-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (1,00 g, 3,3 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añadieron cloruro de dimetilcarbamoilo (0,72 g, 6,7 mmol), trimetilamina (0,41 g, 4,0 mmol) y DMAP (0,1 g), seguido de calentamiento durante 24 h a reflujo. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica extraída se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,20 g, 13 %).

45 pf: 203-205 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 6H, CH₃) 2,73 (s, 3H, NCH₃) 2,83 (s, 3H, NCH₃) 2,93 (s, 3H, NCH₃) 3,08 (s, 3H, NCH₃) 6,78 (s, 1H, ArH) 7,12(d, J = 8,0 Hz, 1H, ArH) 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H, ArH) 7,79-7,82 (m, 2H, ArH) 7,95-7,98 (m, 2H, ArH). MS(EI): 438.

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

A una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4b,9H-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (1,00 g, 3,37 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añadieron cloruro de aciloilo (0,61 g, 6,74 mmol), trimetilamina (0,41 g, 4,0 mmol) y DMAP (0,1 g), seguido de calentamiento durante 24 h a reflujo. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica extraída se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:2 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,26 g, 19 %).

55 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,18 (d, J = 2,1 Hz, 7,2 Hz, 6H, CH₃) 2,81-2,87 (m, 1H, CH) 5,94-6,24 (m, 4H, CH₂) 6,44-6,47 (m, 2H, CH) 6,87 (s, 1H, ArH) 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,83-7,86 (m, 2H, ArH) 7,96-7,99 (m, 2H, ArH). MS(EI): 404

60

65

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

A una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4b,9H-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (1,00 g, 3,3 mmol) en THF anhidro se añadieron trimetilamina (0,40 g, 4,0 mmol), cloruro de dietilcarbamoilo (0,91 g, 6,7 mmol) y DMAP (0,1 g), seguido de calentamiento durante 24 h a reflujo. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica extraída se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,54 g, 32 %).

pf: 103-105 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,02-1,28 (m, 18H, CH₃) 2,82-2,86 (m, 1H, CH) 3,10-3,26 (m, 6H, NCH₂) 3,40 (c, J = 14,2 Hz, 7,1 Hz, 2H, NCH₂) 6,73 (s, 1H, ArH) 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H, ArH) 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H, ArH) 7,76-7,79 (m, 2H, ArH) 7,93-7,96 (m, 2H, ArH). MS(EI): 494.

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

A una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4b,9H-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (1,00 g, 3,3 mmol) en THF anhidro se añadieron trietilamina (0,40 g, 4,0 mmol), cloruro de dietilcarbamoilo (0,91 g, 6,7 mmol) y DMAP (0,1 g), seguido de calentamiento durante 24 h a reflujo. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica extraída se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,06 g, 5 %).

pf: 103-106 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,94-1,04 (m, 6H, CH₃) 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 2,81-2,89 (m, 3H, CH, NCH₂) 3,08 (c, J = 14,2 Hz, 7,1 Hz, 2H, NCH₂) 4,03 (s, 1H, OH) 6,74 (s, 1H, ArH) 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 7,84-7,89 (m, 2H, ArH) 7,99-8,03 (m, 2H, ArH). MS(EI): 395

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

A una solución de ninhidrina (1,00 g, 5,6 mmol) en ácido acético glacial (20 ml) se añadió 2,5-dimetil fenol (0,68 g, 5,6 mmol), seguido de calentamiento durante 24 h a reflujo. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:6 a 1:4) para proporcionar el compuesto del título (0,13 g, 8 %).

pf: 228-230 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD) δ 2,12 (s, 3H, CH₃) 2,24 (s, 3H, CH₃) 3,39 (s, 1H, OH) 5,59 (s, 1H, OH) 6,54 (s, 1H, ArH) 7,02 (s, 1H, ArH) 7,90-7,93 (m, 2H, ArH) 8,03-8,06 (m, 2H, ArH). MS(EI) = 282.

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

Trietilamina (0,10 g, 0,6 mmol) se añadió a una solución de 1-amino-4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (0,20 g, 0,6 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a temperatura ambiente. A esta mezcla de reacción, una dilución de cloruro de acetilo al 10 % (1 ml) en cloruro de metileno se añadió lentamente a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 40 %).

pf: 148-151 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 2,07 (s, 3H, OAc) 2,18 (s, 3H, OAc) 2,83-2,88 (m, 1H, CH) 5,67 (s, 2H, NH₂) 6,83 (d, J = 1,8 Hz, 1H, ArH) 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,14 (dd, J = 8,4 Hz, 2,1 Hz, 1H, ArH) 7,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H, ArH) 7,53 (t, J = 7,2 Hz, 1H, ArH) 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH). RMN ¹³C (300 MHz, DMSO) δ 19,86, 20,83, 23,98, 34,89, 82,49, 111,47, 122,19, 122,52, 123,17, 123,91, 125,54, 130,59, 138,55, 141,87, 148,87, 149,94, 153,17, 17,077, 171,10, 195,88, 196,68. MS(EI): 395.

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

Trietilamina (0,11 g, 1,16 mmol) se añadió a una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-1-nitro-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (0,20 g, 0,58 mmol) en cloroformo anhidro (10 ml) a temperatura ambiente. A esta mezcla de reacción, cloruro de acetilo (1 ml) se añadió lentamente a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 12 %).

pf: 94-98 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,20 (dd, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 2,19 (s, 3H, OAc) 2,27 (s, 3H, OAc) 2,83-2,92 (m, 1H, CH) 6,91 (s, 1H, ArH) 7,15 (dd, J = 8,2 Hz, 1,7 Hz, 1H, ArH) 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H, ArH) 7,99 (t, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 8,23 (dd, J = 3,0 Hz, 7,8 Hz, 2H, ArH). RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ 19,72, 20,92, 23,45, 33,71, 82,07, 119,57, 12,83, 125,03, 127,88, 129,86, 130,24, 131,48, 136,49, 141,09, 145,18, 148,77, 153,02, 168,90, 169,92, 187,91, 190,47. MS(EI): 425.

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

Una solución de 4-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (4,00 g, 20,9 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) y ácido acético glacial (4 ml) se añadió con dióxido de selenio (5,10 g, 46,03 mmol) y se calentó a reflujo durante 3 h. Después de la filtración a temperatura elevada, el filtrado se concentró para proporcionar 2,2-dihidroxi-4-nitro-2H-inden-1,3-diona (4,67 g, 100 %). A una solución de 2,2-dihidroxi-4-nitro-2H-inden-1,3-diona (4,67 g, 20,9 mmol) en TFA (10 ml) se añadió isopropil anisol (3,14 g, 20,9 mmol), seguido de agitación a 60 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se extrajo con bicarbonato sódico ac. y acetato de etilo. La fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía

en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (1,19 mg, 16 %).
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 2,82-2,92 (m, 1H, CH) 3,05 (s, 3H, OCH₃) 3,75 (s, 3H, OH) 6,60 (s, 1H, ArH) 6,96 (dd, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 8,01 (t, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 8,20-8,26 (m, 2H, ArH). MS(EI): 355,3.

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

2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-4-nitro-2H-inden-1,3-diona (1,00 g, 2,8 mmol) se disolvió en exceso de cloruro de tionilo (10 ml), agitado a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se extrajo con bicarbonato sódico ac. y acetato de etilo. La fase orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,05 g, 77 %).
 pf: 81-84 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,25 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 2,87-2,96 (m, 1H, CH) 3,44 (s, 3H, OCH₃) 6,65 (s, 1H, ArH) 7,02 (dd, J = 1,2 Hz, 7,8 Hz, 1H, ArH) 8,05-8,12 (m, 1H, ArH) 8,22 (dd, J = 1,2 Hz, 7,8 Hz, 1H, ArH) 8,28-8,35 (m, 2H, ArH). MS(EI): 373.

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

2-cloro-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-4-nitro-2H-inden-1,3-diona (1,23 g, 3,2 mmol) se disolvió completamente en acetona (30 ml). Esta solución se añadió con azida sódica (0,47 g, 7,2 mmol), yoduro sódico (0,59 g, 3,9 mmol), agua (6 ml), seguido de calentamiento 12 h a reflujo. La mezcla de reacción se concentró, y se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (jarabe marrón, 600 mg, 48 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 2,28-2,94 (m, 1H, CH) 3,40 (s, 3H, OCH₃) 6,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 7,01 (dd, J = 1,5 Hz, 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,56-7,60 (m, 2H, ArH) 7,78-7,90 (m, 2H, ArH). MS (EI): 380.

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

2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-4-nitro-2H-inden-1,3-diona (52 mg, 1,4 mmol) se disolvió completamente en etanol anhidro (10 ml). Esta solución se añadió con hierro (0,59 g, 10,6 mmol), conc. HCl (0,01 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 3 h a reflujo. Después de la filtración a temperatura elevada para retirar hierro, el filtrado se concentró a vacío y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,32 g, 68 %).

pf: 219-220 °C.
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 2,82-2,91 (m, 1H, CH) 3,41-3,45 (s, 3H, OCH₃) 6,60 (d, J = 1,2 Hz, 1H, ArH) 6,89-6,98 (m, 2H, ArH) 7,21-7,27 (m, 1H, ArH) 7,56-7,66 (m, 2H, ArH). MS(EI): 325.

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

N-(2,2-dihidroxi-7-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida (1,50 g, 6,4 mmol) se disolvió completamente en dioxano anhidro (15 ml). Esta solución se añadió con óxido de selenio (1,56 g, 14,0 mmol) y AcOH (1,5 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 12 h a reflujo. Después de la filtración a temperatura elevada, el filtrado se concentró para proporcionar 1,79 g (100 %). El producto resultante se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,52 g, 20 %).
 pf: 110-115 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 2,29 (s, 3H, CH₃) 2,84-2,93 (m, 1H, CH) 3,57 (s, 3H, OCH₃) 3,78 (s, 1H, OH), 6,63 (s, 1H, ArH) 7,00 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 8,28 (d, J = 8,7 Hz, 1H, ArH) 9,04 (d, J = 2,4, 9,0 Hz, 1H, ArH) 10,54 (s, 1H, NH). MS(EI): 412,39.

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

N-(2,2-dihidroxi-5-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida (2,60 g, 11,1 mmol) se disolvió completamente en dioxano anhidro (20 ml). Esta solución se añadió con óxido de selenio (2,70 g, 24,4 mmol) y AcOH (1,5 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 7 h a reflujo. Después de la filtración a temperatura elevada, el filtrado se concentró para proporcionar 1,79 g (100 %). Una solución de trifluoroacético del producto resultante se añadió con isopropil-3-metoxibenceno (1,66 g, 11,1 mmol), seguido de agitación durante 12 h. El resto se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo al 100 %) para proporcionar el compuesto del título (0,64 g, 14 %).
 pf: 199-201 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 2,28 (s, 3H, CH₃) 2,84-2,91 (m, 1H, CH) 3,42 (s, 3H, OCH₃) 3,77 (s, 1H, OH), 6,65 (s, 1H, ArH) 7,00 (dd, J = 1,4, 7,9 Hz, 1H, ArH) 7,63 (d, J = 7,9 Hz, 1H, ArH) 7,85 (d, J = 8,1 Hz,

1H, ArH) 8,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 9,79 (s, 1H, NH). MS(EI): 412.

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

5 N-(2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-7-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida (0,10 g, 0,24 mmol) se disolvió completamente en etanol anhidro (3 ml). Esta solución se añadió con hierro (0,098 g), HCl conc. (0,05 ml) y agua (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 2 h a reflujo. Después de la filtración a temperatura elevada para retirar hierro, el filtrado se concentró a vacío y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (65 mg, 71 %).

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,22 (s, 6H, CH₃) 2,20 (s, 3H, CH₃) 2,83-2,92 (m, 1H, CH) 3,50 (s, 3H, OCH₃) 3,78 (s, 1H, OH) 5,54 (s, 2H, NH₂) 6,66 (d, J = 2,7 Hz, 1H, ArH) 6,91-7,07 (m, 2H, ArH) 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 8,76 (d, J = 3,3, 9,0 Hz, 1H, ArH) 9,81 (s, 1H, NH). MS (EI): 382.

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

15 N-(2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-5-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida (0,10 g, 0,24 mmol) se disolvió completamente en etanol anhidro (3 ml). Esta solución se añadió con hierro (0,098 g), HCl conc. (0,05 ml) y agua (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 2 h a reflujo. Después de la filtración a temperatura elevada para retirar hierro, el filtrado se concentró a vacío y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo al 100 %) para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 98 %).

pf: 124-131 °C.

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 2,30 (s, 3H, CH₃) 2,83-2,92 (m, CH) 3,46 (s, 3H, OCH₃) 3,78 (s, 1H, OH) 5,36 (s, 2H, NH₂) 6,62 (s, 1H, ArH) 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 9,56 (s, 1H, NH). MS(EI): 382.

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

25 N-(7-amino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida (45 mg, 0,10 mmol) se disolvió completamente en HCl 6M (1,4 ml) y metanol (0,1 ml), seguido de calentamiento durante 90 min a 80 °C. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, se extrajo con solución acuosa de NaOH 2 N, y la fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:1) para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 200 %).

pf: 243-247 °C.

30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 2,84-2,88 (m, 1H, CH) 3,55 (s, 3H, OCH₃) 3,78 (s, 1H, OH) 5,20 (s, 2H, NH₂) 6,64 (s, 1H, ArH) 6,90 (s, 3H, ArH) 7,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH). MS(EI): 340.

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

35 N-(5-amino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida (85 mg, 0,19 mmol) se disolvió completamente en HCl 6M (1,4 ml) y metanol (0,1 ml), seguido de calentamiento durante 40 min a 80 °C. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, se extrajo con solución acuosa de NaOH 2 N, y la fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:1) para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 44 %).

pf: 272-274 °C.

40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 2,83-2,92 (m, 1H, CH) 3,33 (s, 3H, OCH₃) 3,76 (s, 1H, OH) 4,13 (s, 2H, NH₂) 6,63 (s, 1H, ArH) 6,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 7,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH). MS(EI): 340.

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

45 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (0,30 g, 1,01 mmol) se disolvió completamente en THF (10 ml). Esta solución se añadió con trietilamina (0,17 ml, 1,21 mmol) y metilcloroformiato (0,07 ml, 1,01 mmol), seguido de calentamiento durante 3 h a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se concentró a vacío, se extrajo con agua y cloruro de metileno, y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,30 g, 72 %). p.f.: 105-107 °C.

50 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 2,85 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 5,97 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82-7,87 (m, 2H), 7,97-8,03 (m, 2H).

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

55 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona (0,30 g, 1,01 mmol) se disolvió en THF (10 ml). Esta solución se añadió con cloruro valerilo (0,12 ml, 1,01 mmol), seguido de calentamiento durante 1 h a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se concentró a vacío, se extrajo con agua y cloruro de metileno, y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (0,10 g, 20 %).

60 pf: 117-118 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,89 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 1,00 (t, J = 8,1 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,29-1,40 (m, 2H), 1,42-1,62 (m, 4H), 1,77 (c, J = 8,8 Hz, 2H), 2,24 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 9,4 Hz, 2H), 2,84 (c, J = 7,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,05 (dd, J = 1,4 Hz, 8,3 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,79-7,84 (m, 2H), 7,93-7,99 (m, 2H).

5

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

9b-Amino-4b-hidro-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]-inden-10-ona (0,30 g, 1,01 mmol) se disolvió en THF (10 ml). Esta solución se añadió con trietilamina (0,17 ml, 1,21 mmol), cloruro de isobutirilo (0,10 ml, 1,01 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se extrajo con agua y cloruro de metileno. La fase orgánica extraída se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,10 g, 23 %).

10

pf: 195-197 °C.
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,15 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,38 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 2,45 (c, J = 7,3 Hz, 1H), 2,77-3,00 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,82 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 1,7 Hz, 8,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,77-7,84 (m, 2H), 7,93-7,99 (m, 2H).

15

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

A una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (1,0 g, 3,3 mmol) en dietilenglicol (10 ml) se añadieron con hidrazina hidratada (80 %, 0,36 g, 9,6 mmol), seguido de agitación a 150 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se añadió hidróxido potásico (360 mg, 6,4 mmol) y se agitó a 165-170 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo al 20 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (60 g, 6,5 %).

20

pf: 144-146 °C.
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,17 (d, J = 7 Hz, 6H, CH₃) 2,75-2,79 (septuplete, 1H, CH) 3,52-3,69 (m, 2H, CH₂) 6,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H, ArH) 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H, ArH) 6,79 (s, 1H, ArH) 7,41 (t, J = 6,8 Hz, 2H, ArH) 7,65 (t, J = 7,1 Hz, 1H, ArH) 7,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H, ArH). MS(EI): 282.

25

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

A una solución de 2-cloro-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1H-inden-1,3(2H)-diona (0,10 g, 0,3 mmol) en acetona (5 ml) se añadieron con yoduro sódico (54 mg, 0,36 mmol) y azida sódica (50 mg, 0,76 mmol) y agua destilada (1 ml), seguido de agitación a 80 °C durante 6 h. A la mezcla de reacción se añadió agua, y se extrajo con éter dietílico, y se lavó con agua y salmuera en ese orden. La fase orgánica lavada se concentró para proporcionar el compuesto del título (100 g, 98 %).

35

pf: 175-177 °C.
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 2,89 (septuplete, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 3,43 (s, 3H, OCH₃) 6,62 (d, J = 1,2 Hz, 1H, ArH) 7,02 (dd, J = 7,8 Hz, J = 1,2 Hz, 1H, ArH) 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,89-7,95 (m, 2H, ArH) 8,03-8,09 (m, 2H, ArH). MS(EI): 335.

40

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

A una solución de 2-azido-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona (50 mg, 0,15 mmol) en metanol (10 ml) se añadieron con trifetilfosfina (47 mg, 0,18 mmol), seguido de agitación a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción concentrada se purificó usando cromatografía en columna de sílice (acetato de etilo al 25 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (25 g, 54 %).

45

pf: 164-166 °C.
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 2,88 (septuplete, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 3,30 (s, 3H, OCH₃) 6,57 (d, J = 1,2 Hz, 1H, ArH) 6,97 (dd, J = 7,8 Hz, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 7,86-7,90 (m, 2H, ArH) 8,00-8,04 (m, 2H, ArH). MS(EI): 309.

50

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

2-Amino-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona (0,10 g, 0,32 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (4 ml). Esta solución se añadió con cloruro de acetilo (0,05 ml, 0,70 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 min, y se añadió con trietilamina (0,12 ml, 0,86 mmol), y se agitó durante 6 h. Después de extraer la mezcla de reacción con cloruro de metileno (50 ml X 3), la fase orgánica se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo al 45 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (70 g, 62 %).

60

pf: 222-224 °C.
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 1,95 (s, 3H, OAc) 2,82 (septuplete, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 3,51 (s, 3H, OCH₃) 6,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 6,85-6,90 (m, 2H, NH, ArH) 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,76-7,82 (m, 2H, ArH) 7,93-7,97 (m, 2H, ArH). MS(EI): 351.

65

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

Una solución de 2-amino-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona (200 mg, 0,60 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó durante una noche junto con cloruro de benzoilo (0,09 ml, 0,77 mmol) y trietilamina (0,27 ml, 1,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (250 mg, 97 %).

5 pf: 106-108 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 2,86 (septuplete, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 3,64 (s, 3H, OCH₃) 6,72 (s, 1H, ArH) 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,40-7,45 (m, 3H, ArH) 7,50-7,55 (m, 2H, ArH) 7,80-7,87 (m, 4H, ArH) 8,01-8,06 (m, 2H, ArH). MS(EI): 413.

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

Una solución de 2-amino-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona (200 mg, 0,60 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó durante una noche junto con cloruro de ciclopropil carbonilo (0,07 ml, 0,77 mmol) y trietilamina (0,27 ml, 1,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (235 mg, 96 %).

15

pf: 145-147 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 2,88 (septuplete, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 3,30 (s, 3H, OCH₃) 6,57 (d, J = 1,2 Hz, 1H, ArH) 6,97 (dd, J = 7,8 Hz, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 7,86-7,90 (m, 2H, ArH) 8,00-8,04 (m, 2H, ArH). MS(EI): 377.

20

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

Ninhidrina (0,10 g, 0,56 mmoles) y tioanisol (0,07 ml, 0,56 mmoles) se disolvieron en ácido trifluoroacético (3 ml) y se agitó durante 90 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 13 %).

25

pf: 191-193 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,11 (s, 3H, SMe) 3,70 (a, 1H, OH) 7,34-7,42 (m, 3H, ArH) 7,82 (m, 1H, ArH) 7,87-7,96 (m, 2H, ArH) 8,01-8,05 (m, 2H, ArH). MS(EI): 284.

30

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

El compuesto del título (115 mg, 77 %) se obtuvo de una manera similar a la que se describe en EJEMPLO 70.

35

pf: 153-155 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,14 (s, 3H, SMe) 3,74 (a, 1H, OH) 7,13-7,17 (m, 2H, ArH) 7,26-7,31 (m, 2H, ArH) 7,90-7,95 (m, 2H, ArH) 8,03-8,06 (m, 2H, ArH). MS(EI): 284.

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

40

Una solución de 2-amino-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona (0,50 g, 1,62 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añadió trifosgeno (0,21 g, 0,71 mmol) y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en metanol (6 ml) y se agitó durante 2 h y se concentró para proporcionar el compuesto del título (220 mg, 93 %).

45

pf: 153-155 °C.
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 2,83 (septuplete, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 3,50 (s, 3H, OCH₃) 3,65 (s, 3H, OCH₃) 5,94 (a, 1H, NH) 6,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 6,89 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,79-7,85 (m, 2H, ArH) 7,97-8,03 (m, 2H, ArH). MS(EI): 367.

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

50

Una solución de 2-amino-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona (0,50 g, 1,62 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añadió trifosgeno (0,52 g, 1,77 mmol) y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en THF anhidro (10 ml) y se añadió etilamina (2,0M en metanol, 2 ml, 400 mmol) y se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción concentrada se añadió diclorometano para proporcionar el compuesto del título (450 mg, 74 %). pf: 267-269 °C.

55

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,17, 1,23 (m, 9H, CH₃) 2,72 (a, 1H, NH) 2,89 (septuplete, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 3,30-3,44 (m, 4H, CH₃ y CH₂) 3,50-3,62 (m, 1H, CH₂) 5,33 (s, 1H, NH) 6,70 (s, 1H, ArH) 6,96 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,2 Hz, 1H, ArH) 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,59-7,64 (m, 1H, ArH) 7,75-7,83 (m, 2H, ArH) 7,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH). MS(EI): 380.

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

Una solución de 2-amino-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona (0,50 g, 1,62 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añadió trifosgeno (0,52 g, 1,77 mmol) y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en THF anhidro (10 ml) y se añadió amoniaco ((2,0M en IPA, 1,6 ml, 3,23 mmol) se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 29 %).

65

pf: 272-274 °C.

RMN ¹H (300 MHz, Acetona-D₆) δ 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 2,84-2,96 (m, 3H, CH, NH₂) 3,30 (s, 3H, OMe) 6,81 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 6,91-6,95 (m, 1,7H, ArH y NH) 7,18 (a, 0,63H, NH) 7,51(d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 7,59-7,64(m, 1H, ArH) 7,79-7,86(m, 3H, ArH). MS(EI): 352.

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

El compuesto del título (150 mg, 23 %) se obtuvo de una manera similar a la que se describe en EJEMPLO 75. pf: 159-161 °C.

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,10-1,17 (m, 12H, CH₃) 2,82 (septuplete, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 3,48 (s, 3H, OMe) 4,76 (m, 1H, CH) 5,83 (s, 1H, NH) 6,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 6,88-6,93 (m, 1H, ArH) 7,45-7,49 (m, 1H, ArH) 7,80-7,84 (m, 2H, ArH) 7,97-8,01(m, 2H, ArH). MS(EI): 395.

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

Una solución de 2-amino-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona (0,50 g, 1,61 mmol) en THF anhidro (20 ml) se añadió trifosgeno (0,528 g, 1,77 mmol) y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en THF anhidro (20 ml) y se añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,28 g, 4,04 mmol) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:1 = acetato de etilo: hexano) para proporcionar el compuesto del título (420 mg, 69 %).

pf: 153-155 °C.

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,25 (dd, J = 1,5 Hz, J=6,9 Hz, 6H, CH₃) 2,91 (septuplete, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 2,97 (s, 1H, NH) 3,45 (s, 3H, OCH₃) 4,02 (s, 3H, OCH₃) 5,51 (a, 1H, NH) 6,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 7,00 (dd, J = 1,5 Hz, J=7,8 Hz, 1H, ArH) 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 7,60-7,65 (m, 1H, ArH) 7,76-7,81 (m, 1H, ArH) 7,89-7,95 (t, J = 8,4 Hz, 2H, ArH). MS(EI): 382.

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

30 Una solución de 2-amino-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona(0,80 g, 2,58 mmol) en THF anhidro(20 ml) se añadió trifosgeno(0,84 g, 2,84 mmol) y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en etanol(20 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título(0,95 g, 96 %).

pf: 149-150 °C.

35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,17-1,24 (m, 9H, CH₃) 2,83 (septuplete, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 3,49 (s, 3H, OCH₃) 4,02 (c, 2H, CH₂) 5,89 (a, 1H, NH) 6,62 (s, 1H, ArH) 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,80-7,83 (m, 2H, ArH) 7,98-8,01(m, 2H, ArH). MS(EI): 381.

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

40 Una solución de N-(2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida(0,25 g, 0,68 mmol) en diclorometano(10 ml) y se añadió bromuro de tionilo (0,08 ml, 1,02 mmol) y DMF(2 gotas) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice(acetato de etilo al 20 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título(0,22 g, 75 %). pf: 143-145 °C.

45 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 2,63 (s, 3H, NAc) 2,91 (septuplete, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 3,41 (s, 3H, OCH₃) 6,61 (d, J = 1,2 Hz, 1H, ArH) 6,98 (dd, J = 8,1 Hz, J=1,2 Hz, 1H, ArH) 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 7,86-7,91 (m, 1H, ArH) 9,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 10,31 (a, 1H, NH). MS(EI): 430,2.

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

50 Una solución de N-(2-azido-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida(115 mg, 0,29 mmol) en metanol(5 ml) y se añadió trifetilfosfina[^] mg, 0,35 mmol) y agua (1 ml) se agitó durante 2,5 h a 50 °C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice(acetato de etilo al 30 % en hexano, trietilamina al 1 %) para proporcionar el compuesto del título(75 mg, 70 %).

pf: 183-185 °C.

55 RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 1,99 (a, 2H, NH₂) 2,24 (s, 3H, NAc) 2,88 (septuplete, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 3,35 (s, 3H, OCH₃) 6,59 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 6,98 (dd, J = 7,8 Hz, J=1,5 Hz, 1H, ArH) 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 7,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H, ArH) 7,84 (t, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 8,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 10,2 (a, 1H, NH). MS(EI): 366.

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

Una solución de N-(2-amino-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida(0,20 g, 0,54 mmol) en diclorometano(10 ml) y se añadió trietilamina(0,23 ml, 1,6 mmol) y luego se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo 50 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título(210 mg, 95 %). pf: 241-243 °C.

65 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 2,05 (s, 3H, NAc) 2,23 (s, 3H, NAc) 2,85 (septuplete, J =

6,9 Hz, 1H, CH) 3,55 (s, 3H, OCH₃) 6,65-6,74 (m, 2H, ArH y NH) 6,91 (dd, J = 8,1 Hz, J=1,5 Hz, 1H, ArH) 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H, ArH) 7,78 (t, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 8,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 10,1 (a, 1H, NH). MS(EI): 408.

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

Una solución de 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona(0,10 g, 0,34 mmol) en diclorometano(5 ml) se añadió trietilamina(0,14 ml, 1,02 mmol) y cloruro de propionilo (32,5 µl, 0,37 mmol) a 0 °C y después se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice(acetato de etilo al 40 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título(116 mg, 85 %).

pf: 173-175 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,07-1,19 (m, 9H, CH₃) 1,23-1,33 (m, 3H, CH₃) 2,27 (c, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂) 2,68 (c, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂) 2,84 (septuplete, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 6,69 (s, 1H, NH) 6,86 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 7,06 (dd, J = 1,5 Hz, J=8,1 Hz, 1H, ArH) 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,80-7,83 (m, 2H, ArH) 7,95-7,98 (m, 2H, ArH). MS(EI): 407.

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

Una solución de 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona(0,15 g, 0,50 mmol) en diclorometano(5 ml) se añadió trietilamina(0,21 ml, 1,52 mmol) y cloruro de valeroilo (74 µl, 0,61 mmol) a 0 °C y después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice(acetato de etilo al 30 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título(150 mg, 68 %).

pf: 128-130 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH₃) 0,99 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH₃) 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 1,23-1,40 (m, 2H, CH₂) 1,42-1,62 (m, 4H, CH₂) 1,72-1,82 (m, 2H, CH₂) 2,43 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂) 2,65 (t, J = 7,8 Hz, 2H, CH₂) 2,84 (septuplete, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 6,67 (s, 1H, NH) 6,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 7,06 (dd, J = 1,5 Hz, J=8,4 Hz, 1H, ArH) 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,79-7,84 (m, 2H, ArH) 7,93-7,97 (m, 2H, ArH). MS(EI): 463.

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

Una solución de 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona(0,25 g, 0,85 mmol) en diclorometano(15 ml) se añadió diisopropiletilamina(0,73 ml, 4,22 mmol) y benzoilo cloruro(0,29 ml, 2,54 mmol) a 0 °C y después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice(acetato de etilo al 20 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título(280 mg, 66 %).

pf: 138-140 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 2,90 (septuplete, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 7,00 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 7,16 (dd, J = 1,5 Hz, J=8,1 Hz, 1H, ArH) 7,34-7,61 (m, 9H, ArH) 7,73-7,76 (m, 4H, ArH) 7,77-7,86 (m, 2H, ArH) 8,10-8,12 (m, 2H, ArH). MS(EI): 503.

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

El compuesto del título se obtuvo de una de manera similar a la que se describe en EJEMPLO 2.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8,33 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,59 (s, 3 H), 2,35(s, 3H), 2,30 (s, 3H).

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

El compuesto del título se obtuvo de una de manera similar a la que se describe en EJEMPLO 24.

¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆): δ 10,5 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H).

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

El compuesto del título se obtuvo de una de manera similar a la que se describe en EJEMPLO 24.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8,32 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,89 (td, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,4 Hz, 1H).

<EJEMPLO 74> 2-2-Acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo

Una solución de 4b,9b-dihidroxi-7-metil-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (0,25 g, 0,85 mmol) en diclorometano anhidro(50 ml) se añadió ácido acético anhidro(0,7 ml, 7,4 mmol), piridina(0,3 ml, 3,7 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,1 g) y después se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, la fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:8) para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 84 %).

p.f: 145-147 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,07 (s, 3H, OAc), 2,19 (s, 3H, OAc), 2,31 (s, 3H, CH₃), 6,80 (s, 1H, ArH), 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH), 7,86-8,02 (m, 4H, ArH). MS(EI): 352.

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

El compuesto del título se obtuvo de una de manera similar a la que se describe en EJEMPLO 24.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,05-7,88 (m, 3H), 7,75-7,55 (m, 3H), 7,36 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H).

10

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

Una solución de 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona(0,20 g, 0,67 mmol) en cloruro de metileno anhidro (10 ml) se añadió trietilamina(0,20 g, 2,01 mmol) y cloruro de butirilo (0,18 g, 1,69 mmol) a temperatura ambiente y después se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo, y se lavó con agua varias veces. La fase orgánica se secó, se filtró, y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título (230 mg, 79 %).

15

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH₃) 1,08 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH₃) 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 1,57-1,67 (m, 2H, CH₂) 1,78-1,86 (m, 2H, CH₂) 2,23 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂) 2,64 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂) 2,82-2,86 (m, 1H, CH) 6,61 (s, 1H, NH) 6,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 7,06 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,80-7,85 (m, 2H, ArH) 7,94-7,98(m, 2H, ArH).

20

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

25

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) y luego se agitó durante 28 h. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:6 a 1:4) para proporcionar el compuesto del título como un jarabe (55 mg, 15 %).

30

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH₃) 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 1,26-1,45 (m, 12H, CH₂) 1,54-1,65 (m, 4H, CH₂) 1,73-1,83 (m, 2H, CH₂) 2,24 (t, J = 7,8 Hz, 2H, CH₂) 2,34 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂) 2,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂) 2,80-2,89 (m, 1H, CH) 6,61 (s, 1H, NH) 6,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 7,06 (dd, J = 1,8, 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,79-7,84 (m, 2H, ArH) 7,94-7,99 (m, 2H, ArH).

35

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

Una solución de 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona(0,20 g, 0,67 mmol) en cloruro de metileno anhidro (10 ml) se añadió trietilamina(0,20 g, 2,01 mmol) y cloruro de hexanoilo (0,22 g, 1,69 mmol) y luego se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:6 a 1:4) para proporcionar el compuesto del título como un jarabe (0,14 g, 46 %).

40

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,88 (t, J = 6,9 Hz, 3H, CH₃) 0,95 (t, J = 6,9 Hz, 3H, CH₃) 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 1,25-1,37 (m, 6H, CH₂) 1,40-1,47 (m, 2H, CH₂) 1,55-1,65 (m, 2H, CH₂) 1,74-1,84 (m, 2H, CH₂) 2,24 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂) 2,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂) 2,80-2,89 (m, 1H, CH) 6,60 (s, 1H, NH) 6,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H, ArH) 7,05 (dd, J = 1,8, 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,80-7,84 (m, 2H, ArH) 7,93-7,98 (m, 2H, ArH).

45

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

Una solución de 9b-amino-4b-hidroxi-7-isopropil-4b,9b-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-10-ona(0,20 g, 0,67 mmol) en cloruro de metileno anhidro (10 ml) se añadió trietilamina(0,20 g, 2,01 mmol) y cloruro de heptanoilo (0,25 g, 1,69 mmol) y luego se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:6 a 1:4) para proporcionar el compuesto del título como un jarabe (0,21 g, 60 %).

50

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,85-0,94 (m, 6H, CH₃) 1,18 (d, J = 7,2 Hz, 6H, CH₃) 1,25-1,37 (m, 10H, CH₂) 1,54-1,63 (m, 4H, CH₂) 1,73-1,80 (m, 2H, CH₂) 2,24 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂) 2,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂) 2,82-2,86 (m, 1H, CH) 6,60 (s, 1H, NH) 6,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 7,05 (dd, J = 1,5, 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,80-7,83 (m, 2H, ArH) 7,95-7,98 (m, 2H, ArH).

55

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

Una solución de ácido pentanoico [2-(2-hidroxi-4-isopropil-fenil)-1,3-dioxo-indan-2-il]-amida (0,10 g, 0,26 mmol) en cloruro de metileno anhidro (10 ml) se añadió trietilamina (0,03 g, 0,31 mmol) y cloruro de pivaloilo (0,047 g, 0,39 mmol) y luego se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (0,11 g, 91 %).

65

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH₃) 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 1,44-1,25 (m, 2H, CH₂) 1,50 (s, 9H, CH₃) 1,53-1,61 (m, 2H, CH₂) 2,23 (t, J = 7,2 Hz, 2H, ArH) 2,78-2,88 (m, 1H, CH) 6,77-6,79 (m, 2H, NH, ArH) 6,97 (d, J = 1,2, 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,08 (d, J = 1,2, 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,79-7,82 (m, 2H, ArH) 7,95-7,98 (m, 2H, ArH).

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

Hierro en polvo (0,03 g, 0,6 mmol), HCl conc. (0,05 ml), y agua (0,5 ml) se añadieron en ese orden a una solución de pentanoato de 5-isopropil-2-(4-nitro-1,3-dioxo-2-pentanamido-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)fenilo (43 mg, 0,08 mmol) en etanol (5 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 1 h a reflujo. La mezcla de reacción se filtro en caliente, el filtrado se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 55 %).

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH₃) 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH₃) 1,16-1,61 (m, 12H, CH₂, CH₃) 1,73 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂) 2,25 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂) 2,63 (t, J = 8,1 Hz, 2H, CH₂) 2,80-2,89 (m, 1H, CH) 5,69 (s, 2H, NH₂) 6,62 (s, 1H, NH) 6,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 6,85 (s, 1H, ArH) 7,05 (d, J = 6,9 Hz, 1H, ArH) 7,13 (d, J = 6,9 Hz, 1H, ArH) 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,40 (t, J = 7,8 Hz, 1H, ArH).

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

Hierro en polvo (0,03 g, 0,5 mmol), HCl conc. (0,05 ml), y agua (0,5 ml) se añadieron en ese orden a una solución de hexanoato de 2-(2-hexanamido-4-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo (40 mg, 0,07 mmol) en etanol (5 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 1 h a reflujo. La mezcla de reacción se filtro en caliente, el filtrado se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 57 %).

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,79-0,96 (m, 6H, CH₃) 1,18 (dd, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 1,22-1,32 (m, 6H, CH₃) 1,36-1,41 (m, 2H, CH₂) 1,47-1,63 (m, 3H, CH₂) 1,73-1,82 (m, 1H, CH₂) 2,24 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂) 2,65 (t, J = 7,8 Hz, 2H, CH₂) 2,80-2,89 (m, 1H, CH) 5,66 (s, 2H, NH₂) 6,59 (s, 1H, NH) 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 6,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H, ArH) 7,05 (dd, J = 1,8, 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H, ArH) 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH).

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

Hierro en polvo (0,03 g, 0,5 mmol), HCl conc. (0,05 ml), y agua (0,5 ml) se añadieron en ese orden a una solución de heptanoato de 2-(2-heptanamido-4-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo (60 mg, 0,10 mmol) en etanol (5 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 1 h a reflujo. La mezcla de reacción se filtro en caliente, el filtrado se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:6 a 1:4) para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 36 %).

30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,79-0,97 (m, 6H, CH₃) 1,18 (dd, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 1,25-1,49 (m, 12H, CH₂) 1,58 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂) 1,82 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂) 2,22 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂) 2,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂) 2,80-2,89 (m, 1H, CH) 5,66 (s, 2H, NH₂) 6,59 (s, 1H, NH) 6,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 6,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 7,05 (dd, J = 1,8, 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H, ArH) 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,42 (t, J = 8,1 Hz, 1H, ArH).

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

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

40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,18 (dd, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 1,27 (dd, J = 3,3, 7,5 Hz, 6H, CH₃) 2,29 (c, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂) 2,70 (c, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂) 2,80-2,89 (m, 1H, CH) 5,67 (s, 2H, NH₂) 6,60 (s, 1H, NH) 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 6,87 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 7,06 (dd, J = 1,5, 6,9 Hz, 1H, ArH) 7,16 (d, J = 7,2 Hz, 1H, ArH) 7,32 (t, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,43 (t, J = 7,5 Hz, 1H, ArH).

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

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

50 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH₃) 1,07 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH₃) 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 1,64 (c, J = 7,5, 14,7 Hz, 2H, CH₂) 1,80 (c, J = 7,5, 14,7 Hz, 2H, CH₂) 2,23 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂) 2,64 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂) 2,80-2,89 (m, 1H, CH) 5,70 (s, 2H, NH₂) 6,62 (s, 1H, NH) 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 6,86 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 7,05 (dd, J = 1,5, 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,12 (d, J = 7,2 Hz, 1H, ArH) 7,28 (t, J = 7,5 Hz, 1H, ArH) 7,38 (t, J =

7,5 Hz, 1H, ArH).

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

5 N-(3,4-dimetilfenil)acetamida (915 mg, 5,62 mmol) y ninhidrina (1,00 g, 5,62 mmol) se disolvieron en ácido sulfúrico conc. (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se detuvo vertiendo lentamente la solución a 150 g de hielo y agitando. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua, se lavó con salmuera. La fase orgánica lavada se secó sobre sulfato sódico, se concentró a vacío, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 30 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (sólido amarillo, 800 mg, 44 %).
10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,02 (s, 3H, NAc) 2,20 (s, 3H, CH₃) 2,22 (s, 3H, CH₃) 6,11 (s, 1H, ArH) 7,03 (s, 1H, ArH) 7,99-8,02 (m, 2H, ArH) 8,13-8,16 (m, 2H, ArH).

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

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

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

25 N-(3-etilfenil)acetamida (500 mg, 3,06 mmol) y ninhidrina (546 mg, 3,06 mmol) se disolvieron en ácido sulfúrico conc. (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se detuvo vertiendo lentamente la solución a 150 g de hielo y agitando. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua, se lavó con salmuera. La fase orgánica lavada se secó sobre sulfato sódico, se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 9 %).
30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH₃) 2,45 (s, 3H, NAc) 2,57 (c, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂) 6,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H, ArH) 6,81 (dd, J = 7,5 Hz, J=1,5 Hz, 1H, ArH) 7,09 (d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 7,98-8,03 (m, 2H, ArH) 8,11-8,15 (m, 2H, ArH).

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

N-(3,4-dimetilfenil)butiramida (1,00 mg, 5,61 mmol) y ninhidrina (1,07 mg, 5,61 mmol) se disolvieron en ácido sulfúrico conc. (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se detuvo vertiendo lentamente la solución a 150 g de hielo y agitando. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua, se lavó con salmuera. La fase orgánica lavada se secó sobre sulfato sódico, se concentró a vacío, y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (sólido amarillo, 1,10 g, 56 %).
40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,028 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH₃) 1,69-1,79 (m, 2H, CH₂) 2,01 (s, 3H, CH₃) 2,17 (s, 3H, CH₃) 2,43 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂) 6,11 (s, 1H, ArH) 7,05 (s, 1H, ArH) 7,99-8,03 (m, 2H, ArH) 8,11-8,16 (m, 2H, ArH).

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

N-(3,4-dimetilfenil)isobutiramida (1,00 mg, 5,61 mmol) y ninhidrina (1,07 mg, 5,61 mmol) se disolvieron en ácido sulfúrico conc. (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se detuvo vertiendo lentamente la solución a 200 g de hielo y agitando. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua, se lavó con salmuera. La fase orgánica lavada se secó sobre sulfato sódico, se concentró a vacío, y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (sólido amarillo, 1,85 g, 94 %).
50 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,26 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 2,01(s, 3H, CH₃) 2,18(s, 3H, CH₃) 2,68 (sept, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 6,11(s, 1H, ArH) 7,08(s, 1H, ArH) 7,99-8,03(m, 2H, ArH) 8,11-8,16(m, 2H, ArH).

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

Hierro en polvo (58 mg, 1,03 mmol) y HCl conc. (3 gotas) se añadieron en ese orden a una solución de octanoato de 5-isopropil-2-(4-nitro-2-octanamino-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)fenilo (80 mg, 0,14 mmol) en etanol:agua (9:1, 7 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 3 h a reflujo. Después de la filtración a temperatura elevada, el filtrado se concentró a vacío y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20 % en hexano, trietilamina al 1 %) para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 59 %).
60 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,84-0,88 (m, 6H, CH₃) 1,16-1,28 (m, 16H + 6H, CH₂ + CH₃) 1,51-1,64 (m, 4H, CH₂) 2,10-2,46(m, 4H, CH₂) 2,85(sept, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 4,40(a, 2H, NH₂) 5,98(s, 1H, ArH/NH) 6,72(s, 1H, ArH/NH) 6,89-6,96(m, 2H, ArH) 7,22-7,34(m, 2H, ArH) 7,40-7,43(m, 1H, ArH).

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

5 Trietilamina (0,24 ml, 1,77 mmol) y metilcloroformiato (0,11 ml, 1,48 mmol) se añadieron a N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)acetamida (0,50 g, 1,48 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se concentró a vacío para retirar el disolvente. La mezcla de reacción se extrajo con agua y cloruro de metileno, y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,10 g, 14 %).

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,89 (s, 3H), 2,84 (c, J = 7,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 6,90 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,10 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,77-7,83 (m, 2H), 7,92-7,96 (m, 2H).

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

15 Trietilamina (0,24 ml, 1,77 mmol) y cloruro de Valeroílo (0,18 ml, 1,48 mmol) se añadieron a N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-9b-il)acetamida (0,50 g, 1,48 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se concentró a vacío para retirar el disolvente. La mezcla de reacción se extrajo con agua y cloruro de metileno, y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,20 g, 32 %).

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,99 (t, J = 8,9 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,44-1,52 (m, 2H), 1,75 (c, J = 8,3 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 2,83 (c, J = 7,7 Hz, 1H), 6,81-6,87 (m, 2H), 7,06 (dd, J = 1,3 Hz, 8,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,79-7,85 (m, 2H), 7,92-7,98 (m, 2H).

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

25 N-(2,2-dihidroxi-7-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida (0,20 g, 0,71 mmol) y N-(3,4-dimetilfenil)isobutiramida (136 mg, 0,71 mmol) se disolvieron en ácido sulfúrico conc. (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y hielo-agua, se lavó con salmuera. La fase orgánica lavada se secó sobre sulfato sódico, se concentró a vacío, y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 10 %).

30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 2,08(s, 3H, NAc) 2,19(s, 6H, CH₃) 2,69(sept, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 6,30(s, 1H, ArH), 7,02(d, J = 9 Hz, 1H, ArH) 7,08(s, 1H, ArH) 8,22(d, J = 9 Hz, 1H, ArH).

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

35 Ninhidrina (0,5 g, 2,80 mmol) y N-(4-isopropilfenil)acetamida (575 mg, 2,80 mmol) se disolvieron en ácido sulfúrico conc. (5-6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y hielo-agua, se lavó con salmuera. La fase orgánica lavada se secó sobre sulfato sódico, se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (320 mg, 31 %).

40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 1,29(d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 2,71(sept, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 2,81(sept, J = 6,9 Hz, 1H, CH) 6,31(d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 6,83(dd, J = 1,5 Hz, J=7,8 Hz, 1H, ArH) 7,17(d, J = 1,5 Hz, 1H, ArH) 7,98-8,02(m, 2H, ArH) 8,11-8,15(m, 2H, ArH).

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

50 Butilcarbonato de 9b-acetamido-7-isopropil-1-nitro-10-oxo-9b,10-dihidro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-4b-ilo (0,11 g, 0,22 mmol) se disolvió completamente en etanol anhidro (5 ml). Esta solución se añadió con hierro (0,09 g, 1,66 mmol), conc. HCl (0,05 ml) y agua(0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 1,5 h a reflujo. Después de la filtración a temperatura elevada para retirar hierro, el filtrado se concentró a vacío y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 50 %).

55 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,91(t, J = 7,2 Hz, 3H, CH₃) 1,22(dd, J = 7,2 Hz, 16,8 Hz, 6H, CH₃) 1,33-1,44(m, 2H, CH₂) 1,59-1,73 (m, 2H, CH₂) 1,95(s, 3H, CH₃) 2,04-2,90 (m, 1H, CH) 4,07-4,46 (m, 2H, OCH₂) 5,59(s, 1H, NH) 6,10(s, 1H, ArH) 6,60(d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 6,75(s, 1H, ArH) 6,91(dd, J = 1,5, 7,8 Hz, 1H, ArH) 7,12(d, J = 7,2 Hz, 1H, ArH) 7,39-7,48(m, 1H, ArH).

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

60 9b-cloro-4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (0,50 g, 1,48 mmol) se disolvió en THF anhidro (15 ml). Esta solución se añadió con isocianato de metilo (0,12 g, 2,22 mmol), trimetilamina(0,18 g, 1,77 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 5 h a reflujo. Después de concentrar a vacío para retirar THF, el resto se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con agua varias veces. Después de secar y filtrar, la fase orgánica se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,25 g, 44 %).

65 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 2,01(s, 3H, CH₃) 2,79-2,91 (m, 4H, CH, CH₃) 5,22(s, 1H, NH) 6,86(s, 1H, NH) 6,95(s, 1H, ArH) 7,04(d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 7,32(d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,80-7,83(m, 2H, ArH)

7,94-7,97(m, 2H, ArH).

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

5 N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-9b-il)-acetamida (0,50 g, 1,48 mmol) se disolvió en THF anhidro (15 ml). Esta solución se añadió con cloruro de dimetil-carbámico (0,23 g, 2,22 mmol), Trimetilamina (0,17 g, 1,77 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 24 h a reflujo. Después de concentrar a vacío para retirar THF, el resto se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de Bicarbonato sódico varias veces. Después de secar y filtrar, la fase orgánica se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,26 g, 43 %).

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 1,98(s, 3H, CH₃) 2,80-2,88 (sept, 1H, CH) 3,04(s, 3H, CH₃) 3,23(s, 3H, CH₃) 6,88(s, 1H, ArH) 7,01(d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,16(s, 1H, ArH) 7,23(d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,79-7,82(m, 2H, ArH) 7,94-7,97(m, 2H, ArH).

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

N-(4b-hidroxi-7-isopropil-10-oxo-4b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-9b-il)-acetamida (0,50 g, 1,48 mmol) se disolvió en THF anhidro (15 ml). Esta solución se añadió con cloroformiato de fenilo (0,35 g, 2,22 mmol), Trimetilamina (0,18 g, 1,77 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 24 h a reflujo. Después de concentrar a vacío para retirar THF, el resto se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de Bicarbonato sódico varias veces. Después de secar y filtrar, la fase orgánica se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,18 g, 26 %).

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 2,04(s, 3H, CH₃) 2,82-2,91(sept, 1H, CH) 6,67(s, 1H, NH) 7,03(s, 1H, ArH) 7,15(d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,30-7,34(m, 1H, ArH) 7,45-7,47(m, 5H, ArH) 7,81-7,84(m, 2H, ArH) 8,00-8,02(m, 2H, ArH).

25

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

30 Dimetilcarbamato de 2-(2-acetamido-4-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo (0,20 g, 0,4 mmol) se disolvió en etanol anhidro (10 ml) y agua (1 ml). Esta solución se añadió con hierro (0,18 g, 3,2 mmol) y conc. HCl (0,03 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 2 h a reflujo. Después de filtrar y lavar con MeOH, el resto se concentró a vacío y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 50 %).

35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 1,98(s, 3H, CH₃) 2,97(s, 3H, CH₃) 2,79-2,89 (m, 1H, CH) 3,05(s, 3H, CH₃) 3,23(s, 3H, CH₃) 5,67(s, 2H, NH₂) 6,81(d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 6,85(s, 1H, NH) 7,01(d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 7,08(s, 1H, ArH) 7,13-7,21(m, 2H, ArH) 7,44(t, J = 8,1 Hz, 1H, ArH).

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

40 9b-cloro-4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (0,70 g, 2,07 mmol) se disolvió en THF anhidro (15 ml). Esta solución se añadió con cloroformiato de etilo (0,32 g, 3,11 mmol) y Trimetilamina (0,25 g, 2,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. Después de concentrar a vacío para retirar THF, el resto se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con agua varias veces. Después de secar y filtrar, la fase orgánica se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 3,6 %).

45 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,16-1,28 (m, 9H, CH₃) 2,33(s, 3H, CH₃) 2,79-2,88 (m, 1H, CH) 4,02-4,15 (m, 2H, OCH₂) 5,90(s, 1H, NH) 6,68(s, 1H, ArH) 7,07(dd, J = 1,5, 8,3 Hz, 1H, ArH) 7,42(d, J = 8,3 Hz, 1H, ArH) 7,81-7,90(m, 2H, ArH) 7,96-8,02(m, 2H, ArH).

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

9b-cloro-4b-hidroxi-7-isopropil-1-nitro-4bH-benzo[d]indeno[1,2-b]furan-10(9bH)-ona (0,70 g, 2,07 mmol) se disolvió en THF anhidro (15 ml). Esta solución se añadió con cloroformiato de etilo (0,32 g, 3,11 mmol) y Trimetilamina (0,25 g, 2,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. Después de concentrar a vacío para retirar THF, el resto se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con agua varias veces. Después de secar y filtrar, la fase orgánica se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (0,64 g, 71 %).

55 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 1,46(t, J = 7,1 Hz, 3H, CH₃) 2,03(s, 3H, CH₃) 2,83-2,88(m, 1H, CH) 4,31-4,38(c, J = 7,1 Hz, 2H, OCH₂) 6,67(s, 1H, NH) 6,92(s, 1H, ArH) 7,12(dd, J = 1,2, 8,2 Hz, 1H, ArH) 7,43(d, J = 8,2 Hz, 1H, ArH) 7,81-7,84(m, 2H, ArH) 7,96-7,99(m, 2H, ArH).

60

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

65 Etilcarbamato de 2-(2-acetamido-4-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo (0,27 g, 0,59 mmol) se disolvió en Etanol (10 ml) y agua (1 ml). Esta solución se añadió con hierro (0,24 g, 4,3 mmol) y conc. HCl (0,03 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 2 h a reflujo. Después de filtrar y lavar con MeOH, el resto se concentró a

ES 2 744 982 T3

vacío y se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:1) para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 36 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,11-1,92(d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 1,95(s, 3H, CH₃) 2,79-2,88 (m, 1H, CH) 3,10-3,26(m, 2H, CH₃) 5,24(s, 1H, NCH) 5,56(s, 2H, NH₂) 6,21(s, 1H, NH) 6,60(d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH) 6,71(s, 1H, ArH) 6,88(d, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 7,06(d, J = 7,5 Hz, 1H, ArH) 7,42(t, J = 7,8 Hz, 2H, ArH).

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

Sodio (1,1 g) se disolvió en Etanol anhidro (90 ml). Esta solución se añadió con ftalida (4,43 g, 33,04 mmol) y m-Metoxi benzaldehído (3,00 g, 22,03 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 3 h a reflujo. La mezcla de reacción se concentró a vacío. se obtuvo un sólido blanco por adición de HCl conc. y luego el sólido blanco se recristalizó en acetato de etilo: hexano(= 1:2) para proporcionar el compuesto del título (2,45 g, 44 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,78(s, 3H, OCH₃) 6,73-6,76(m, 2H, ArH) 6,85(d, J = 7,2 Hz, 1H, ArH) 7,26(t, J = 7,8 Hz, 1H, ArH) 7,89-7,93(m, 2H, ArH) 8,06-8,09(m, 2H, ArH).

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

4b,9b-dihidroxi-7-isopropil-4bH-benzofuro[2',3':3,4]ciclopenta[1,2-b]piridin-10(9bH)-ona (0,50 g, 1,68 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y Et₃N (0,70 ml, 5,04 mmol). Esta solución se añadió con cloroformiato de etilo (0,40 ml, 4,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Después de concentrar a vacío, el resto se purificó usando cromatografía con un (acetato de etilo: hexano = 1:2) para proporcionar el compuesto del título (0,20 g, 27 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,87 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 4,10-4,18 (m, 4H), 6,92 (s, 1H), 6,20 (dd, J = 1,1 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,73-7,79 (m, 2H), 8,33 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 9,16 (d, J = 4,7 Hz, 1H).

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

Ninhidrina (1,00 g, 5,6 mmol) se disolvió en H₂SO₄ conc. (10 ml). Esta solución se añadió con N-(3,4-dimetoxifenil)isobutiramida (1,25 g, 5,62 mmol) a 0 °C y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Con la mezcla de reacción se añadió agua helada, y luego se lavó con agua enfriada con hielo y acetato de etilo. Después de secar y filtrar, la fase de acetato de etilo se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (1,37 g, 63 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH₃) 2,63-2,72(m, 1H, CH) 3,56(s, 3H, OCH₃) 3,86(s, 3H, OCH₃) 5,84(s, 1H, ArH) 6,87(s, 1H, ArH) 7,99-8,04(m, 2H, ArH) 8,13-8,18(m, 2H, ArH).

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

N-[2-(2-hidroxi-4-nitro-1,3-dioxo-indan-2-il)-4,5-dimetoxi-fenil]-isobutiramida (150 mg, 0,35 mmol) se disolvió en etanol (3 ml) y agua (0,3 ml). Esta solución se añadió con hierro (Fe) (0,14 g, 2,55 mmol) y HCl conc.(0,03 ml), seguido de calentamiento durante 3 h a reflujo. La mezcla de reacción se filtró con MeOH la banda mediante lecho de celite, y el filtrado se concentró a vacío. La fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) para proporcionar el compuesto del título(17 mg, 12 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,77 (d, J = 6,9 Hz, 3H, CH₃) 1,19(d, J = 6,9 Hz, 3H, CH₃) 2,01-2,10(m, 1H, CH), 3,91(s, 3H, OMe) 4,07(s, 3H, OMe) 5,36(s, 2H, NH₂) 6,49(d, J = 7,2 Hz, 1H, ArH) 6,74(d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH) 7,15(s, 1H, ArH) 7,37(t, J = 7,5 Hz, 1H, ArH) 8,35(s, 1H, ArH).

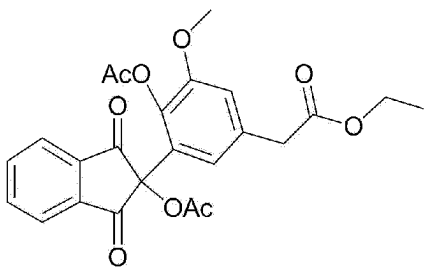
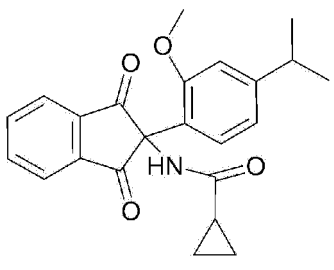
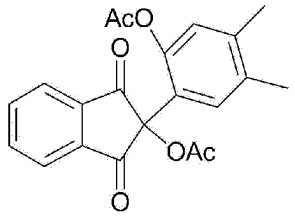
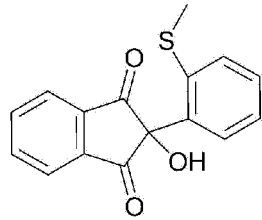
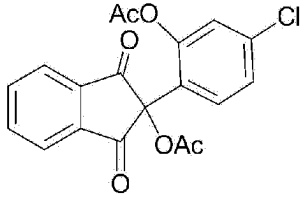
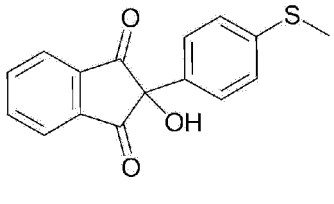
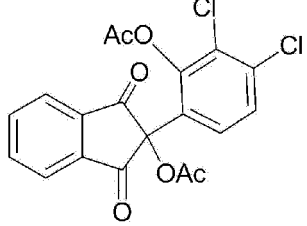
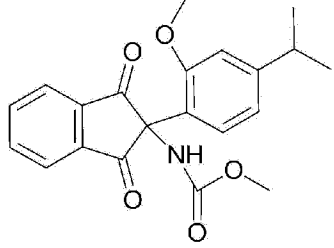
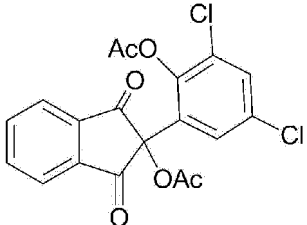
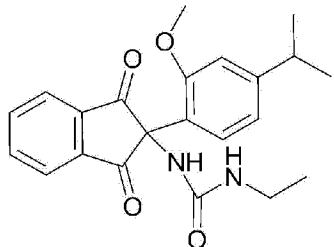
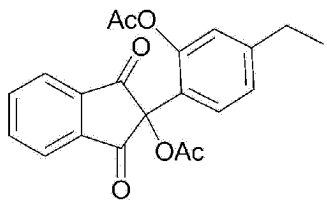
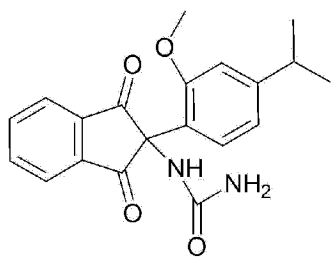
<EJEMPLO 108> N-[2-(2-Hidroxi-5,6-dimetoxi-1,3-dioxo-indan-2-il)-4,5-dimetoxi-fenil]-isobutiramida

5,6-dimetoxi-indan-1-ona(3,0 g, 15,6 mmol) se disolvió en dioxano anhidro (30 ml). Esta solución se añadió con SeO₂(3,80 g, 34,3 mmol) y ácido acético (3 ml), seguido de calentamiento durante 5 h a reflujo. La mezcla de reacción se filtró con MeOH la banda mediante lecho de celite, y el filtrado se concentró a vacío para retirar el disolvente. El resto (2,13 g, 8,95 mmol) se disolvió en H₂SO₄ conc. (20 ml), y se añadió con isobutiramida (3,50 g, 15,6 mmol), seguido de agitación durante 2 h a temperatura ambiente. Después de agitar, la mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y agua varias veces. La fase orgánica obtenida se secó, se filtró y se concentró a vacío. La fase orgánica concentrada se purificó usando cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) para proporcionar el compuesto del título(218 mg, 3 %).

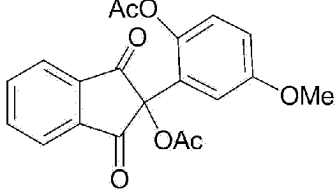
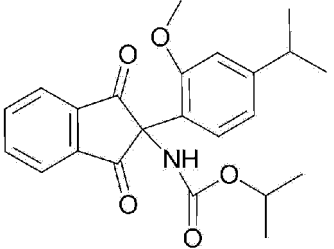
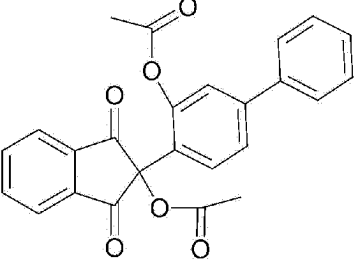
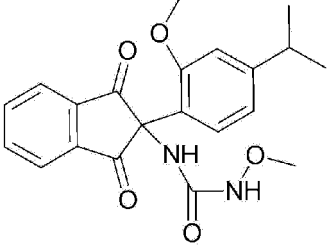
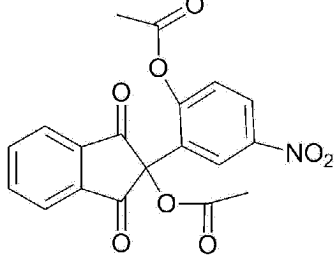
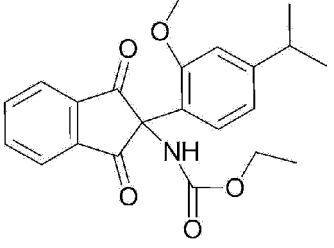
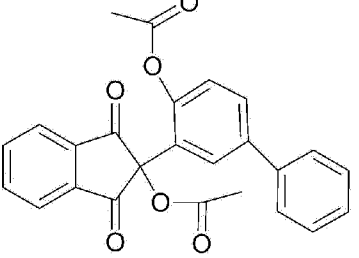
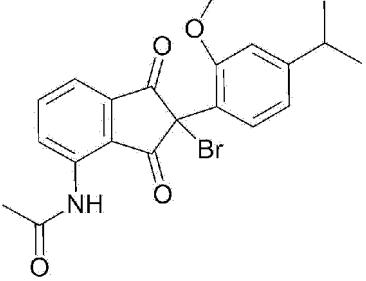
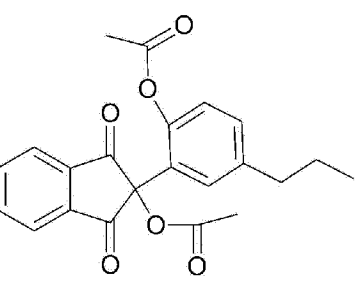
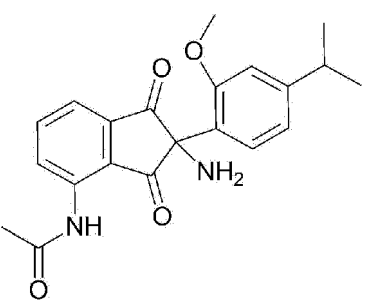
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (d, J = 6,6 Hz, 6H, CH₃) 2,67-2,76 (m, 1H, CH) 3,63(s, 3H, OMe) 3,85(s, 3H, OMe) 4,06(s, 6H, OMe) 6,24(s, 1H, ArH) 7,15(s, 1H, ArH) 7,99(s, 1H, ArH) 9,70(s, 1H, ArH).

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

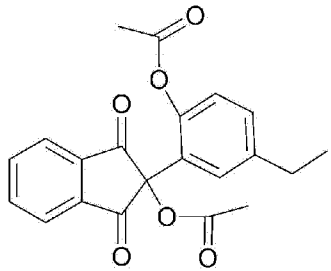
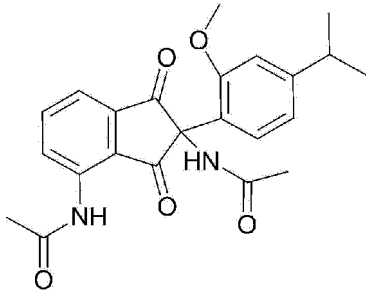
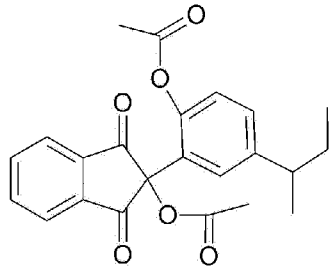
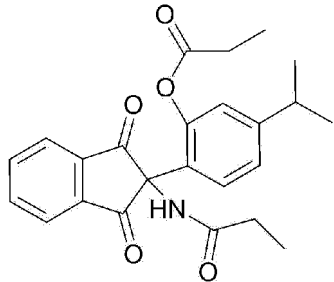
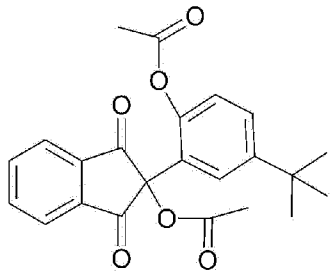
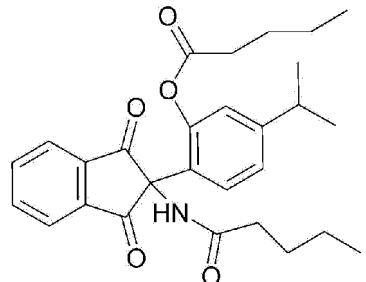
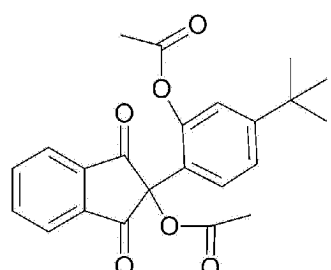
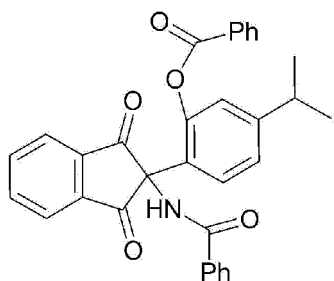
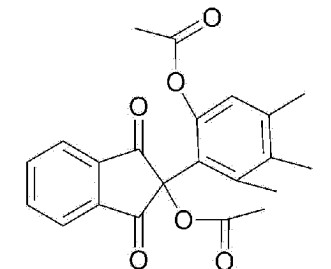
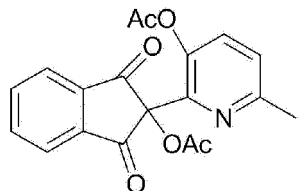
TABLA 1

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

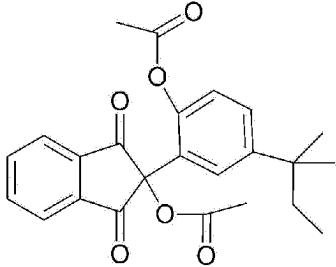
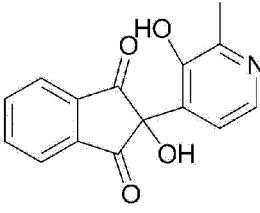
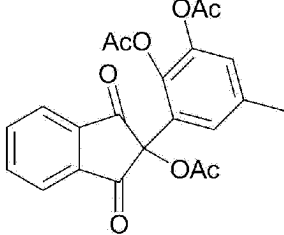
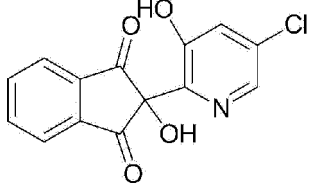
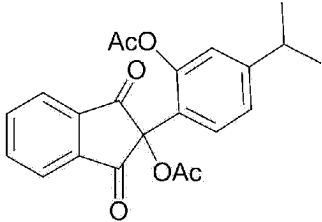
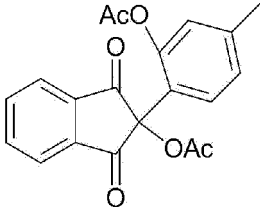
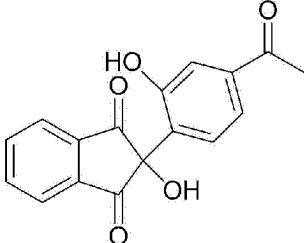
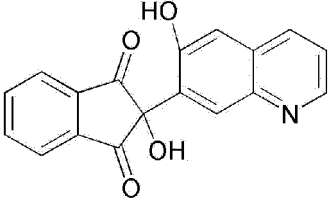
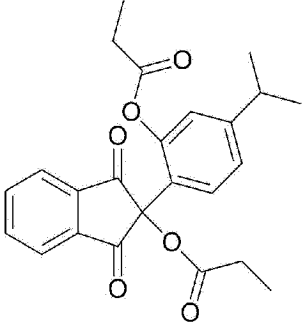
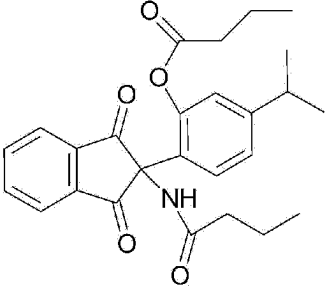
(continuación)

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

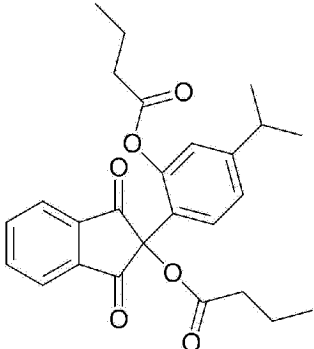
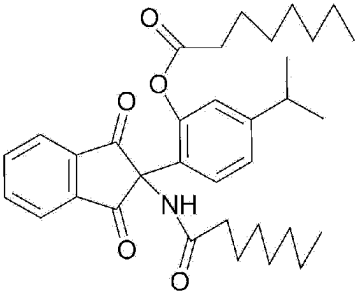
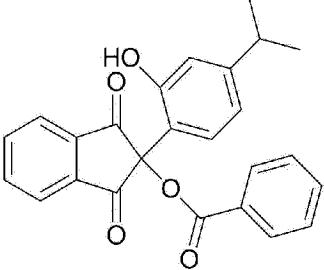
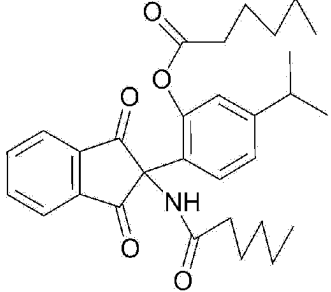
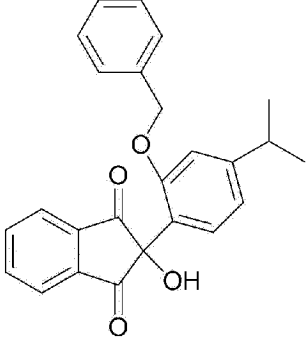
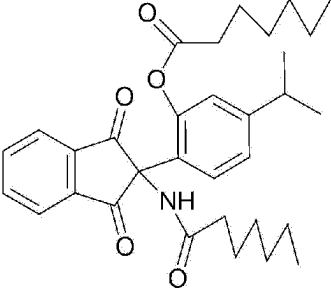
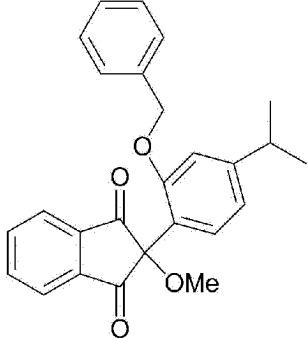
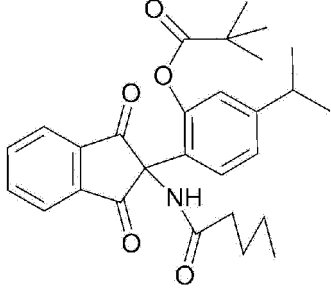
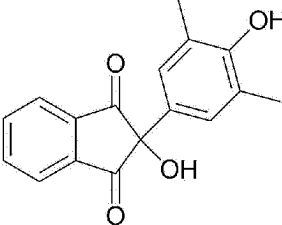
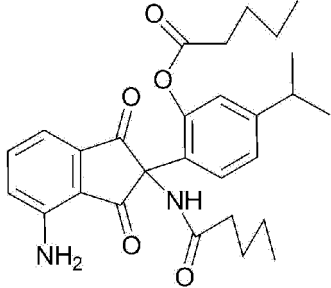
(continuación)

Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
12		67	
13		68	
14		69	
15		70	
16		71	

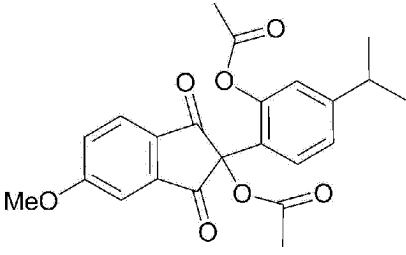
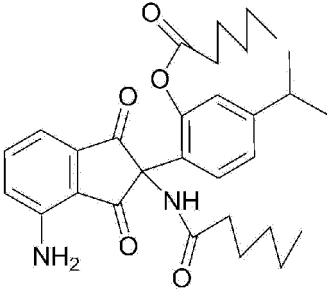
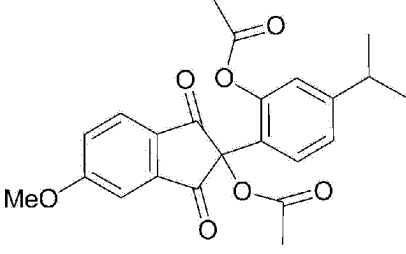
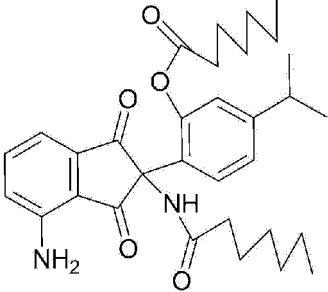
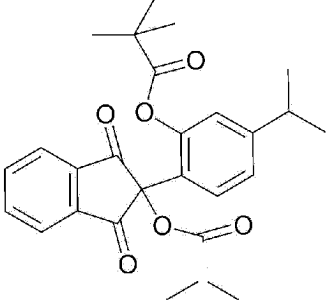
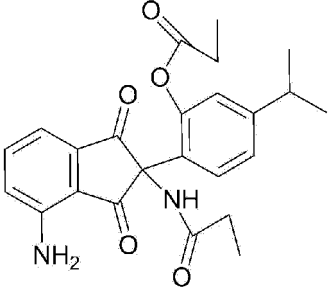
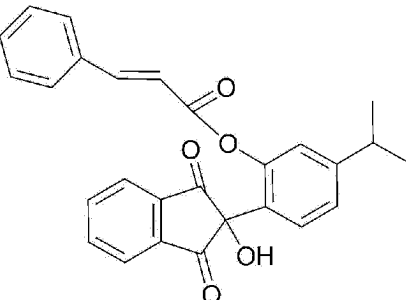
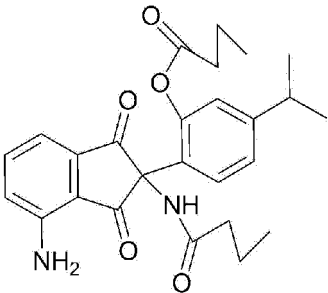
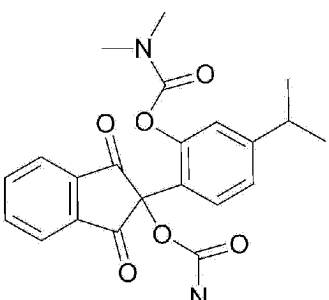
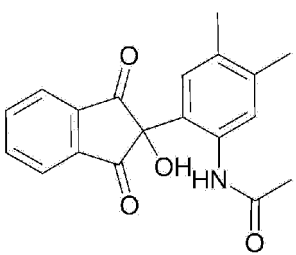
(continuación)

Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
17		72	
18		73	
19		74	
20		75	
21		76	

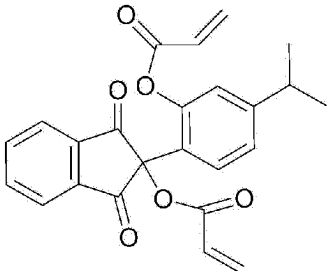
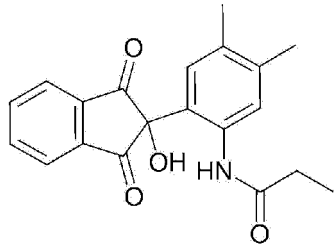
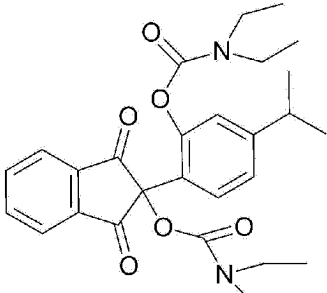
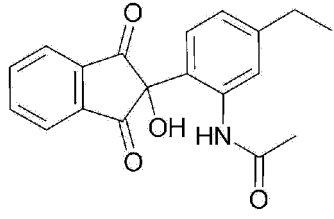
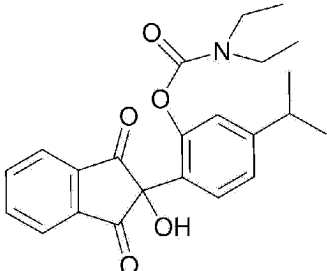
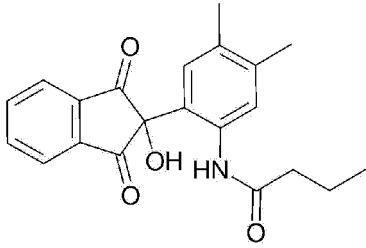
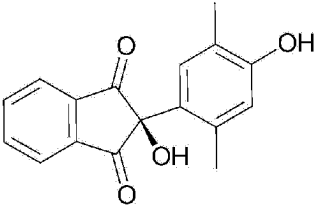
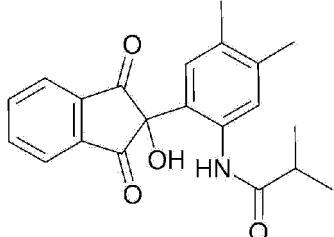
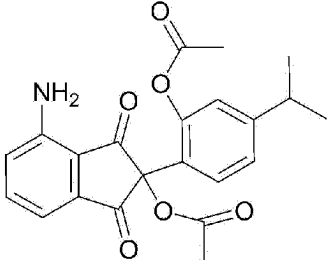
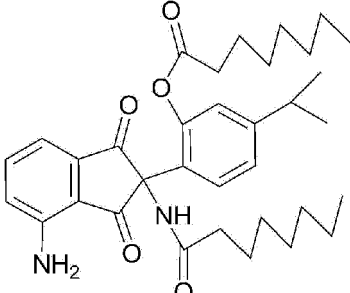
(continuación)

Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
22		77	
23		78	
24		79	
25		80	
26		81	

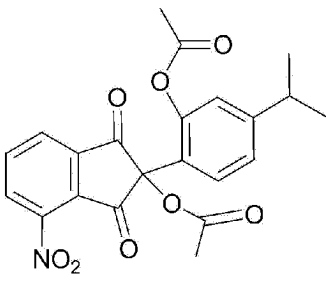
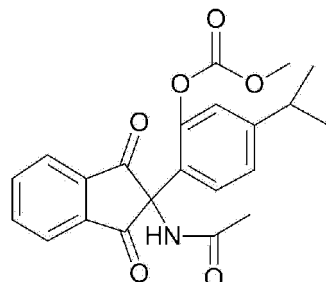
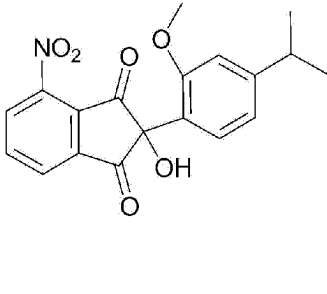
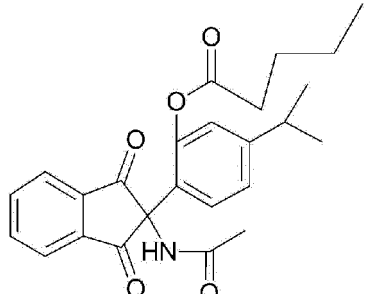
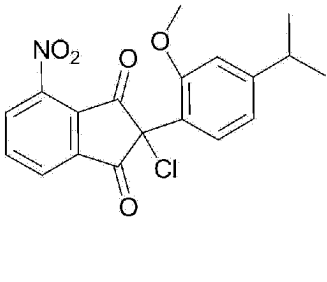
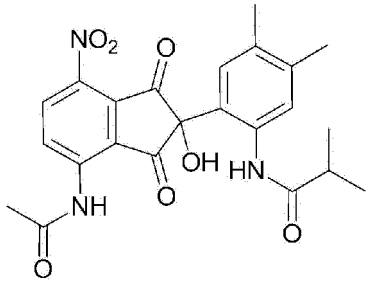
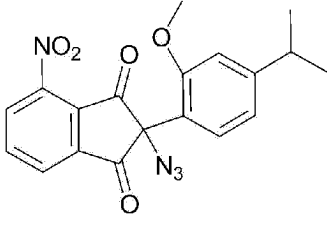
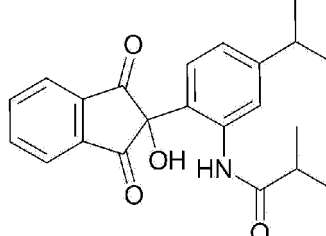
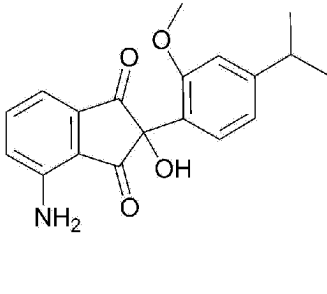
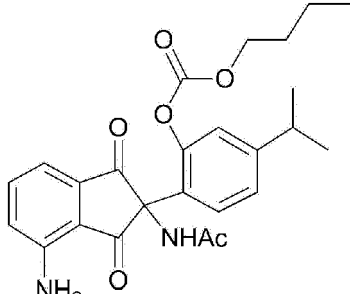
(continuación)

Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
27		82	
28		83	
29		84	
30		85	
31		86	

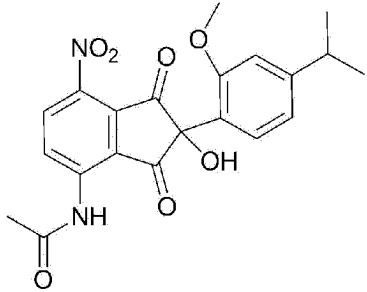
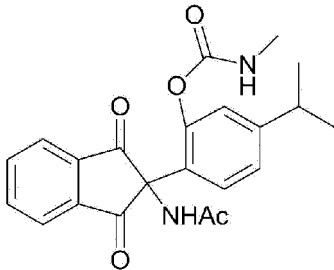
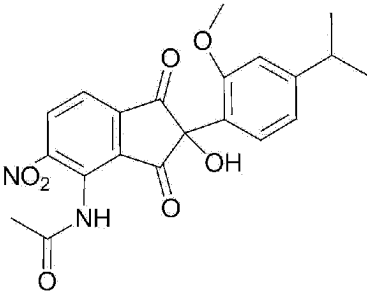
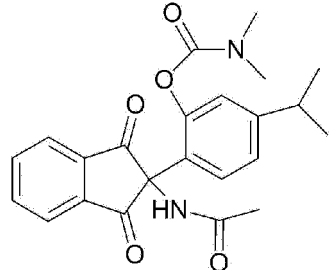
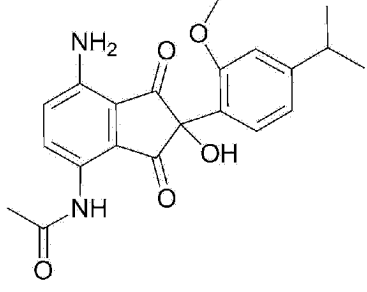
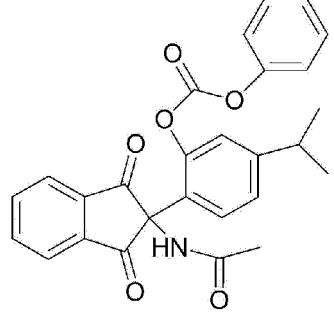
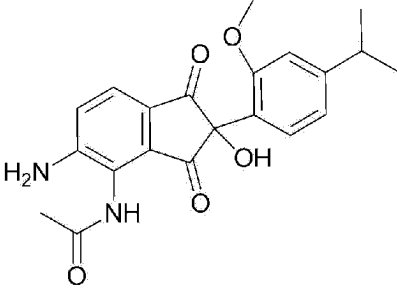
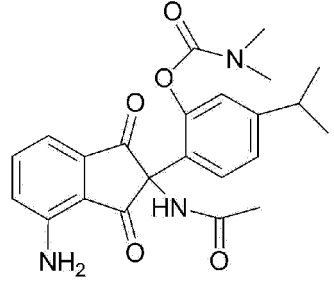
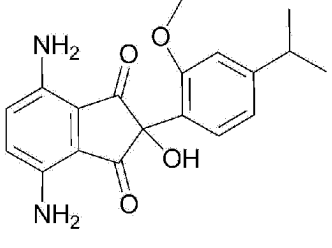
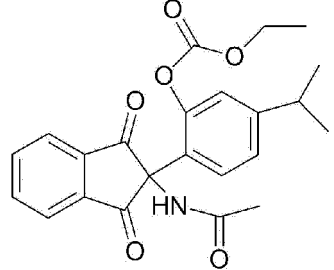
(continuación)

Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
32		87	
33		88	
34		89	
35		90	
36		91	

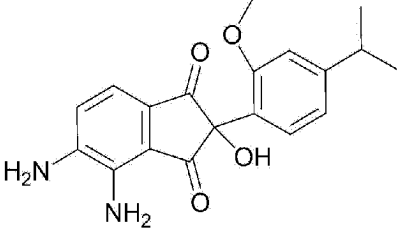
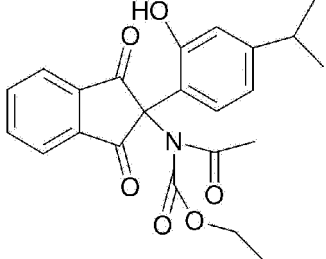
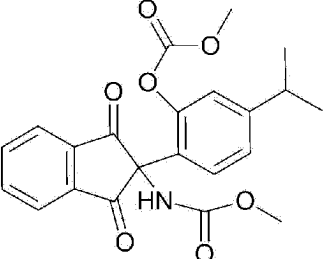
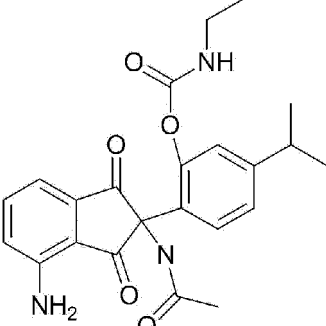
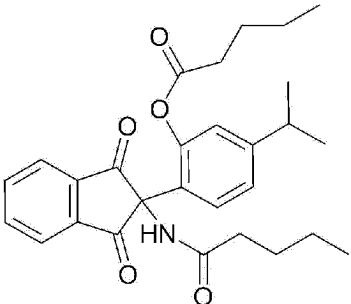
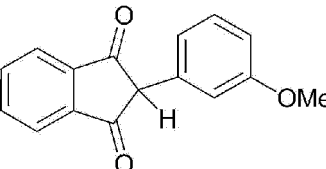
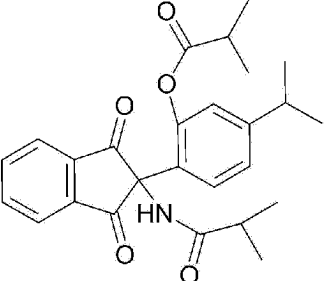
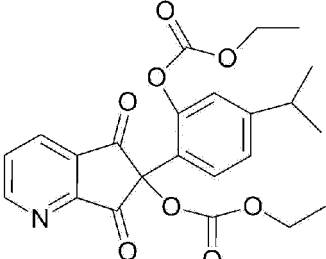
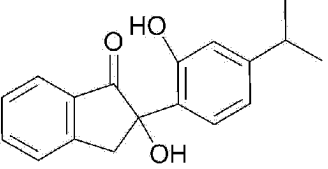
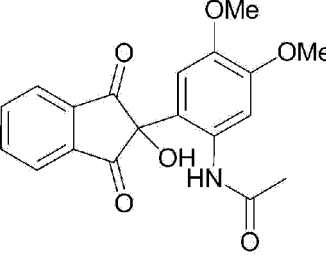
(continuación)

Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
37		92	
38		93	
39		94	
40		95	
41		96	

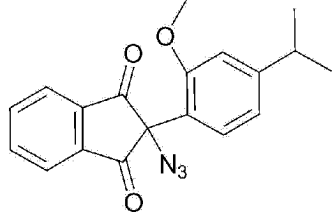
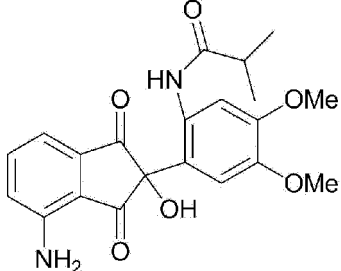
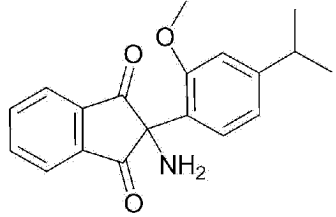
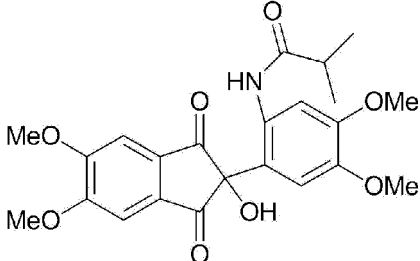
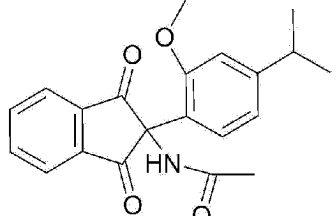
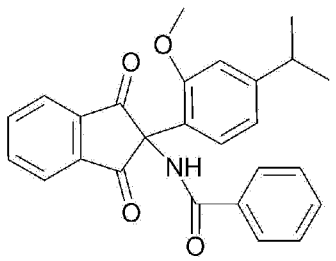
(continuación)

Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
42		97	
43		98	
44		99	
45		100	
46		101	

(continuación)

Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
47		102	
48		103	
49		104	
50		105	
51		106	

(continuación)

Ej.	Estructura química	Ej.	Estructura química
52		107	
53		108	
54		-	-
55		-	-

<EJEMPLO EXPERIMENTAL 1> Efecto Citopático (CPE)

Ensayo de inhibición para actividad antiviral contra Picornavirus

5

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

10

15

20

Los efectos farmacéuticos se determinaron usando un ensayo de inhibición de efecto citopático (CPE) inducido por virus. En este sentido, después de cultivar las células adecuadas para virus en placas de 96 pocillos, diluciones de virus en DME suplementado con FBS al 2 % (DME/FBS al 2 %) o MEM suplementado con FBS al 2 % (MEM/FBS al 2 %) se inocularon en una cantidad de 100 µl con una concentración correspondiente a 100 CCDI₅₀ (dosis infecciosa de cultivo celular al 50 %) en cada pocillo de las placas, y se incubó durante 30 min - 1 h a 33 °C o 37 °C para permitir que los virus se adsorbieran a las células. En medio de cultivo se retiró antes de añadir alícuotas de diluciones de fármaco con varias concentraciones en una cantidad de 100 µl a cada pocillo. Aunque HRV creció a 33 °C, los otros virus se incubaron en una incubadora de CO₂ a 37 °C durante 2 - 3 días. Como alternativa, las células se cultivaron durante 2 - 3 días sin retirar el medio tras lo cual se añadieron con 50 µl de cada dilución de fármaco con una concentración superior a 2 veces y después con 50 µl de la dilución de virus.

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

TABLA 2

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

5 Para células HeLa, los fármacos se midieron para CE₅₀ (concentración eficaz máxima al 50 %), que es la concentración de un fármaco que induce una respuesta media entre el valor inicial y el máximo, usando un ensayo MTT. Con respecto a células RD y MRC-5, CPE se determinó usando FDA (diacetato de fluoresceína). Para los resultados de evaluación de potencia farmacológica para reflejar el efecto tóxico del fármaco, las células infectadas simuladamente que se prepararon añadiendo medio sin virus a un cultivo celular se trataron de la misma manera. Es decir, el medio se retiró después de una hora de incubación, y se añadieron ilustraciones de fármacos en el medio una vez más. Después de incubación durante 2 - 3 días, las celdas se observan al microscopio y los fármacos se determinaron para CC₅₀ (concentración citotoxicidad a 50 %), usando un ensayo MTT en que los recuentos de células viables en pocillos infectados simuladamente se compararon con los de células viables en pocillos de control que no contenían fármacos. En un ensayo de hidrólisis de FDA, FDA se añadió a cada pocillo después de retirar el medio, y se incubó durante 20 - 30 min antes de medir la intensidad de fluorescencia usando un espectrofluorómetro para determinar CPE de la misma manera que en MTT.

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

[Fórmula Matemática 1]

[Fórmula matemática 1]

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

25 Aunque 100 % de supervivencia celular significa sin citotoxicidad del fármaco, la citotoxicidad más elevada se refleja con 0 % de supervivencia celular. La concentración citotóxica al 50 % (CC₅₀) se definió como la concentración requerida para reducir el número de células al 50 % en comparación con la de los controles sin tratar. Los valores de CC₅₀ más elevados significan citotoxicidad menor.

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

[Fórmula Matemática 2]

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

35 Una tasa de supervivencia de 100 % significa un efecto antiviral perfecto (100 %) mientras que se contempla que los fármacos están desprovistos de efectos antivirales a una tasa de supervivencia de 0 %. El efecto citopático (CPE) viral se registró, y el 50 % de concentración eficaz (CE₅₀) se definió como la concentración del compuesto necesaria para reducir el CPE viral al 50 % en comparación con el del control sin tratar. Los valores de CE₅₀ menores significan actividades antivirales mayores.

40 Los valores CC₅₀ y EC₅₀ de los compuestos que representan citotoxicidad y actividad antiviral contra picornavirus, respectivamente, se proporcionan en las Tablas 3 y 4.

TABLA 3

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

(continuación)

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

(continuación)

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

TABLA 4

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

5 Como se entiende a partir de los datos de las Tablas 3 y 4, la mayoría de los compuestos de la presente invención exhibieron baja citotoxicidad debido a que tenían valores de CC₅₀ elevados. Además, se encontró que la mayoría de los compuestos de la presente invención eran altamente inhibitorias de coxsackie-, polio-, rino-, y entero- virus debido a que sus valores CE₅₀ eran 0,01 µg/ml o inferiores.

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

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

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

20

En este sentido, las células se cultivaron hasta confluencia en placas de 96 pocillos infectadas con 100 dosis infecciosas de cultivo celular al 50 % (CCID₅₀) de virus. Después de un periodo de adsorción de 2 h a 37 °C, el virus se retiró y se añadieron diluciones en serie de los compuestos. Los cultivos se incubaron adicionalmente a 37 °C durante 3 días, hasta que se observó CPE completo en el control de virus infectado y no tratado (VC). Después de eliminar el medio, 90 µl de un medio de cultivo y 10 µl de metosulfato de MTS-fenazina (Promega, Leiden, Países Bajos) se añadieron a cada pocillo. Después de con periodo de incubación de 2 h a 37 °C, la densidad óptica (DO) de cada pocillo se leyó a 498 nm en un lector de microplacas.

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

[Fórmula Matemática 3]

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

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

[Fórmula Matemática 4]

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

En las Fórmulas 3 y 4,

DO_{CC} corresponde a la DO de los cultivos celulares de fondo sin infectar y sin tratar,

DO_{VC} representa la DO de los cultivos celulares de control infectados y sin tratar,

OD_{virus+Compuesto} representa la DO de los cultivos celulares infectados con virus tratados con una concentración dada de compuesto, y

DO_{Blanco} representa la DO del pocillo añadido con en medio de cultivo solo.

La concentración eficaz al 50 % (CE₅₀) y la concentración citotóxica al 50 % (CC₅₀) se definieron como las concentraciones de compuesto que ofrecían protección al 50 % contra CPE inducido por Dios y que eliminaba las células al 50 %, respectivamente, y se calcularon usando interpolación logarítmica.

CC₅₀ y CE₅₀ contra diversos virus de algunos compuestos se proporcionan en la Tabla 5, que figura a continuación.

TABLA 5

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

(continuación)

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

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

10 Como se puede observar en la Tabla 5, los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen citotoxicidad baja porque su CC₅₀ se midió a 50 μM o mayor, especialmente el compuesto del EJEMPLO 19 y el EJEMPLO 74 tienen citotoxicidad baja porque su CC₅₀ se midió a 100 μM o mayor. Además, se observó que los compuestos tienen una CE₅₀ de 26 μM o menor contra virus coxsackie B3, A16, A9, y A21. Se detectó actividad antiviral particularmente alta en el compuesto del EJEMPLO 19 y del EJEMPLO 36 con una CE₅₀ tan baja como 0,01 μM.

15 Con respecto al enterovirus 71, los compuestos de acuerdo con la presente invención mostraron una CE₅₀ de 3,3 μM o menor. En el compuesto del EJEMPLO 36 se detectó actividad antiviral particularmente elevada con una CE₅₀ tan baja como 0,0067 μM.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención mostraron una CE₅₀ de 0,70 μM o menor contra ecovirus 9 y ecovirus 11, aunque la actividad antiviral más alta se detectó en el compuesto del EJEMPLO 36 como se demuestra con la CE₅₀ de 0,0082 μM.

25 En el caso de los poliovirus 1, 2 y 3, los valores de CE₅₀ de los compuestos de acuerdo con la presente invención se midieron como 20 μM o menos. En el compuesto del EJEMPLO 36 se detectó actividad antiviral particularmente elevada con una CE₅₀ tan baja como 0,01 μM.

30 También, los compuestos de acuerdo con la invención eran altamente inhibitorios de rinovirus. Por ejemplo, CE₅₀ de 50 μM o más se detectó contra rinoviruses 2, 9, 15, 29, 39, 41, 45, 59, 63, 85, 89, 14, 42, 70, 72, y 86. En el compuesto del EJEMPLO 36 se detectó actividad antiviral particularmente alta con una CE₅₀ de 0,078 μM o menor contra rinovirus 45 y 70.

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

40 <EJEMPLO DE FORMULACIÓN 1> Preparación de formulaciones farmacéuticas

<1-1> Preparación de Polvo

Compuesto de la invención: 2 g
Lactosa: 1 g

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

<1-2> Preparación de comprimido

ES 2 744 982 T3

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

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

5 <1-3> Preparación de cápsula

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

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

10

<1-4> Preparación de inyección

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

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

20 [Aplicabilidad industrial]

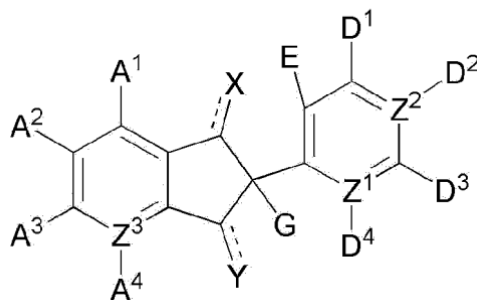
25 Al tener actividad inhibitoria excelente contra picornavirus incluyendo coxsackie-, entero-, eco-, Polio-, y rinovirus, así como presentar baja citotoxicidad, como se ha descrito hasta ahora, el compuesto de Fórmula Química 1 puede ser útil como principio activo de una composición farmacéutica para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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto expresado con la Fórmula 1, sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o isómero óptico de los mismos:

5

[Fórmula 1]



donde, A¹, A², A³ y A⁴ son, independiente u opcionalmente, uno cualquiera seleccionado entre un grupo que consiste en -H, halógeno, -OH, -CN, -N₃, alcoxi C₁-C₁₀, alquilo C₁-C₁₀ de cadena lineal o ramificada, -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 y -NR¹(C=S)-NR²R³, o dos o más sustituyentes vecinos de A¹, A², A³ y A⁴ juntos pueden formar un anillo, en el que un anillo formado por dos o más sustituyentes vecinos de A¹, A², A³ y A⁴ pueden incluir uno o más heteroátomos, y el heteroátomo es N, O o S; y

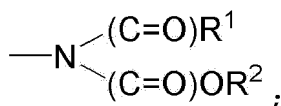
10

al menos uno de A¹, A², A³ y A⁴ son, independiente u opcionalmente, uno cualquiera seleccionado entre un grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -N₃, alcoxi C₁-C₁₀, alquilo C₁-C₁₀ de cadena lineal o ramificada, -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 y -NR¹(C=S)-NR²R³, o dos o más sustituyentes vecinos de A¹, A², A³ y A⁴ juntos pueden formar un anillo, en el que un anillo formado por dos o más sustituyentes vecinos de A¹, A², A³ y A⁴ pueden incluir uno o más heteroátomos, y el heteroátomo es N, O o S;

15

G es -OH, -CN, -N₃, alcoxi C₁-C₁₀, -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(C=S)-NR²R³ o

20



25

D¹, D², D³ y D⁴ son, independiente u opcionalmente, uno cualquiera seleccionado entre un grupo que consiste en -H, halógeno, -OH, -CN, alcoxi C₁-C₁₀, alquilo C₁-C₁₀ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₂, -(CH₂)_n-(C=O)OR¹, -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, -SR¹ y -NR¹(C=S)-NR²R³, o dos o más sustituyentes vecinos de D¹, D², D³ y D⁴ juntos pueden formar un anillo, en el que un anillo formado por dos o más sustituyentes vecinos de D¹, D², D³ y D⁴ pueden incluir uno o más heteroátomos, y el heteroátomo es N, O o S;

30

E es -H, -OH, -OR¹, -O(C=O)R¹, -(C=O)R¹, -(C=O)OR¹, -O(C=O)OR¹, -O(C=O)NR¹R², -NO₂, -NR¹R², -NR¹(C=O)R², -SR¹, -NR¹(C=S)R², -NR¹(C=O)OR², -NR¹(C=O)-NR²R³ o -NR¹(C=S)-NR²R³;

R¹, R² y R³ son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀ de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con fenilo, alcoxi C₁-C₁₀, alqueno C₁-C₁₀ de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con fenilo, cicloalquilo C₃-C₇ o arilo C₆-C₁₂ no sustituido o sustituido con fenilo;

35

X e Y son, cada uno independientemente, hidrógeno, oxígeno, hidroxilo o azufre;

Z¹, Z² y Z³ son carbono o nitrógeno;

n es número entero entre 1-10; y

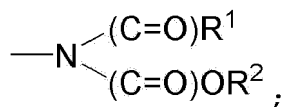
'---' representa un enlace sencillo o doble.

40

2. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o isómero óptico del mismo como se presenta en la reivindicación 1, en la que, A¹, A², A³ y A⁴ son, independiente u opcionalmente, uno cualquiera seleccionado entre un grupo que consiste en -H, halógeno, alquilo C₁-C₁₀ de cadena lineal o ramificada, -NR¹R², -NR¹(C=O)R², o dos o más sustituyentes vecinos de A¹, A², A³ y A⁴ juntos pueden formar un anillo, en el que un anillo formado por dos o más sustituyentes vecinos de A¹, A², A³ y A⁴ pueden incluir uno o más heteroátomos, y el heteroátomo es N, O o S; y al menos uno de A¹, A², A³ y A⁴ son, independiente u opcionalmente, uno cualquiera seleccionado entre un grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₁₀ de cadena lineal o ramificada, -NR¹R², -NR¹(C=O)R², o dos o más sustituyentes vecinos de A¹, A², A³ y A⁴ juntos pueden formar un anillo, en el que un anillo formado por dos o más sustituyentes vecinos de A¹, A², A³ y A⁴ pueden incluir uno o más heteroátomos, y el heteroátomo es N, O o S;

45

G es -OH, -O(C=O)R¹, -O(C=O)OR¹, -NR(C=O)R², -NR¹(C=O)OR² o



- 5 D¹, D², D³ y D⁴ son, independiente u opcionalmente, uno cualquiera seleccionado entre un grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₁₀ de cadena lineal o ramificada, -NR¹(C=O)R², -NR¹C=O)OR² y -NR¹(C=O)-NR²R³, o dos o más sustituyentes vecinos de D¹, D², D³ y D⁴ juntos pueden formar un anillo, en el que un anillo formado por dos o más sustituyentes vecinos de D¹, D², D³ y D⁴ pueden incluir uno o más heteroátomos, y el heteroátomo es N, O o S; E es -H, -OH, -OR¹, -O(C=O)R¹, -O(C=O)OR¹, -O(C=O)NR¹R², -NR¹(C=O)R² o -NR¹(C=O)OR²;
- 10 R¹, R² y R³ son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C₁-C₉ de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con fenilo, alquenilo C₁-C₅ de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con fenilo o arilo C₆-C₁₀;
- X e Y son, cada uno independientemente, oxígeno o hidroxilo;
- Z¹, Z² y Z³ son carbono; n es número entero entre 1-5; y
- 15 '—' representa un enlace sencillo o doble.

3. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o isómero óptico del mismo como se presenta en la reivindicación 1, en la que, A¹, A², A³ y A⁴ son, independiente u opcionalmente, uno cualquiera seleccionado entre un grupo que consiste en -H, halógeno y -NR¹R²;
- 20 G es -OH, -NR¹(C=O)R² o -NR¹(C=O)OR²;
- D¹, D², D³ y D⁴ son, independiente u opcionalmente, uno cualquiera seleccionado entre un grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₁₀ de cadena lineal o ramificada y -NR¹(C=O)R²;
- E es -H, -OH, -OR¹, -O(C=O)R¹, -O(C=O)OR¹ o -O(C=O)NR¹R²;
- 25 R¹, R² y R³ son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con fenilo, alquenilo C₁-C₄ de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con fenilo o arilo C₆-C₁₀;
- X e Y son oxígeno;
- Z¹, Z² y Z³ son carbono;
- n es número entero entre 1-3; y
- 30 '—' representa un doble enlace.

4. El 1 compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o isómero óptico del mismo como se presenta en la reivindicación 1, en la que, A¹, A², A³ y A⁴ son, independiente u opcionalmente, uno cualquiera seleccionado entre un grupo que consiste en -H y -NR¹R²;
- 35 G es -NR¹(C=O)R²;
- D¹, D², D³ y D⁴ son alquilo C₁-C₁₀ de cadena lineal o ramificada;
- E es -O(C=O)R¹;
- R¹, R² y R³ son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo C₁-C₇ de cadena lineal o ramificada;
- 40 X e Y son oxígeno;
- Z¹, Z² y Z³ son carbono;
- n es número entero entre 1-3; y
- '—' representa un doble enlace.

5. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o isómero óptico del mismo como se presenta en la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- acetato de 2-(2-acetoxi-4-isopropilfenil)-5-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo;
- 2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2-metoxi-1H-inden-1,3(2H)-diona;
- éster 2-(2-acetoxi-4-isopropilfenil)-4-amino-1,3-dioxo-indan-2-ílico del ácido acético;
- 50 éster 2-(2-acetoxi-4-isopropilfenil)-4-nitro-1,3-dioxo-indan-2-ílico del ácido acético;
- 2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-4-nitro-2H-inden-1,3-diona;
- 2-azido-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-4-nitro-2H-inden-1,3-diona;
- 4-amino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona;
- N-(2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-7-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida;
- 55 N-(2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-5-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il) acetamida;
- N-(7-amino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida;
- N-(5-amino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida;
- 4,7-diamino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona;
- 4,5-diamino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona;
- 60 N-(2-amino-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il) acetamida;
- N,N'-(2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2,4-diil)diacetamida;
- pentanoato de 2-(4-amino-1,3-dioxo-2-pentanamido-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
- hexanoato de 2-(4-amino-2-hexanamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;

heptanoato de 2-(4-amino-2-heptanamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 propionato de 2-(4-amino-1,3-dioxo-2-propionamido-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 butirato de 2-(4-amino-2-butiramido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 5 octanoato de 2-(4-amino-2-octanamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 N-(2-(4-acetamido-2-hidroxi-7-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,5-dimetilfenil)isobutiramida;
 carbonato de 2-(2-acetamido-4-amino-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo butilo;
 dimetilcarbamato de 2-(2-acetamido-4-amino-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 etilcarbamato de 2-(2-acetamido-4-amino-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 10 N-[2-(4-amino-2-hidroxi-1,3-dioxo-indan-2-il)-4,5-dimetoxi-fenil]-isobutiramida; y
 N-[2-(2-hidroxi-5,6-dimetoxi-1,3-dioxo-indan-2-il)-4,5-dimetoxifenil]-isobutiramida.

6. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o isómero óptico del mismo como se presenta en la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

15 acetato de 2-(2-acetoxi-4-isopropilfenil)-5-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il);
 éster 2-(2-acetoxi-4-isopropil-fenil)-4-amino-1,3-dioxo-indan-2-ílico del ácido acético;
 éster 2-(2-acetoxi-4-isopropil-fenil)-4-nitro-1,3-dioxo-indan-2-ílico del ácido acético;
 2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-4-nitro-2H-inden-1,3-diona;
 2-azido-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-4-nitro-2H-inden-1,3-diona;
 20 4-amino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona;
 N-(2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-7-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il) acetamida;
 N-(2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-5-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida;
 N-(7-amino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida;
 N-(5-amino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida;
 25 4,7-diamino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona;
 4,5-diamino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona;
 N-(2-amino-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il) acetamida;
 N,N'-(2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2,4-diil)diacetamida;
 pentanoato de 2-(4-amino-1,3-dioxo-2-pentanamido-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 30 hexanoato de 2-(4-amino-2-hexanamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 heptanoato de 2-(4-amino-2-heptanamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 propionato de 2-(4-amino-1,3-dioxo-2-propionamido-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 butirato de 2-(4-amino-2-butiramido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 octanoato de 2-(4-amino-2-octanamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 35 N-(2-(4-acetamido-2-hidroxi-7-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,5-dimetilfenil)isobutiramida;
 carbonato de 2-(2-acetamido-4-amino-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo butilo;
 dimetilcarbamato de 2-(2-acetamido-4-amino-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 etilcarbamato de 2-(2-acetamido-4-amino-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 N-[2-(4-amino-2-hidroxi-1,3-dioxo-indan-2-il)-4,5-dimetoxi-fenil]-isobutiramida; y
 40 N-[2-(2-hidroxi-5,6-dimetoxi-1,3-dioxo-indan-2-il)-4,5-dimetoxifenil]-isobutiramida.

7. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o isómero óptico del mismo como se presenta en la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

45 éster 2-(2-acetoxi-4-isopropil-fenil)-4-amino-1,3-dioxo-indan-2-ílico del ácido acético;
 éster 2-(1,3-dioxo-2-pentanoilamino-indan-2-il)-5-isopropil-fenílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico;
 pentanoato de 2-(4-amino-1,3-dioxo-2-pentanamido-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 hexanoato de 2-(4-amino-2-hexanamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 heptanoato de 2-(4-amino-2-heptanamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 50 propionato de 2-(4-amino-1,3-dioxo-2-propionamido-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 butirato de 2-(4-amino-2-butiramido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 N-(2-(4-acetamido-2-hidroxi-7-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,5-dimetilfenil)isobutiramida;
 carbonato de 2-(2-acetamido-4-amino-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo butilo;
 dimetilcarbamato de 2-(2-acetamido-4-amino-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo; y
 55 etilcarbamato de 2-(2-acetamido-4-amino-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo.

8. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o isómero óptico del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

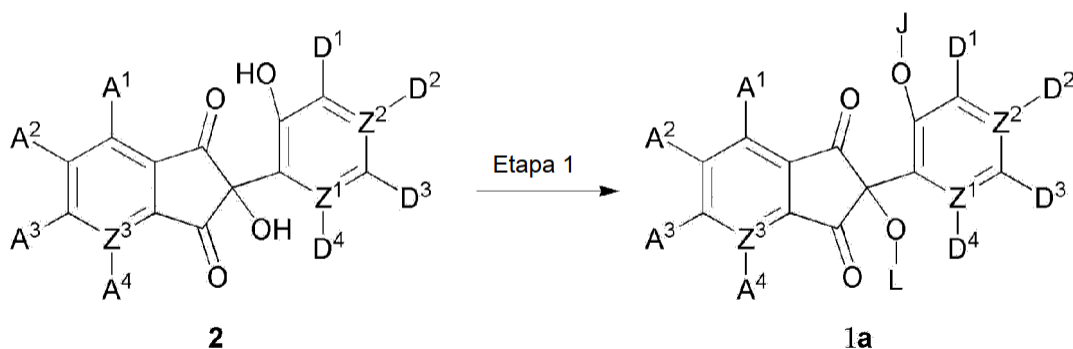
60 2-(4-acetoxi-3-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-metoxifenil)acetato de etilo;
 acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,5-dimetilfenilo;
 acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-clorofenilo;
 acetato de 6-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,3-diclorofenilo;
 acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,6-diclorofenilo;
 65 acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-etilfenilo;
 acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4-metoxifenilo;

acetato de 4-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)bifenil-3-ilo;
 acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4-nitrofenilo;
 acetato de 3-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)bifenil-4-ilo;
 acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4-propilfenilo;
 5 acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4-etilfenilo;
 acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4-sec-butilfenilo;
 acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4-*terc*-butilfenilo;
 acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-*terc*-butilfenilo;
 acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-3,4,5-trimetilfenilo;
 10 acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4-*terc*-pentilfenilo;
 éster 2-(2,3-diacetoxi-5-metil-fenil)-1,3-dioxo-indan-2-ílico del ácido acético;
 éster 2-(2-acetoxi-4-isopropil-fenil)-1,3-dioxo-indan-2-ílico del ácido acético;
 2-(4-acetil-2-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-indan-1,3-diona;
 propionato de 2-(1,3-dioxo-2-(propionilo)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 15 butirato de 2-(2-(butirilo)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 benzoato de 2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo;
 2-(2-benciloxi-4-isopropil-fenil)-2-hidroxi-indan-1,3-diona;
 2-(2-benciloxi-4-isopropil-fenil)-2-metoxi-indan-1,3-diona;
 acetato de 2-(2-acetoxi-4-isopropilfenil)-5-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo;
 20 2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2-metoxi-1H-inden-1,3(2H)-diona;
 pivalato de 2-(1,3-dioxo-2-(pivaloiloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 cinamato de 2-(2-hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 éster 2-(2-dimetilcarbamoilo-1,3-dioxo-indan-2-il)-5-isopropil-fenílico del ácido dimetil-carbámico;
 acrilato de 2-(2-(acriloiloxi)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 25 éster 2-(2-dietilcarbamoilo-1,3-dioxo-indan-2-il)-5-isopropil-fenílico del ácido dimetil-carbámico;
 dietilcarbamato de 2-(2-hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2,5-dimetilfenil)-1H-inden-1,3(2H)-diona;
 éster 2-(2-acetoxi-4-isopropil-fenil)-4-amino-1,3-dioxo-indan-2-ílico del ácido acético;
 éster 2-(2-acetoxi-4-isopropil-fenil)-4-nitro-1,3-dioxo-indan-2-ílico del ácido acético;
 30 2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-4-nitro-2H-inden-1,3-diona;
 2-cloro-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-4-nitro-2H-inden-1,3-diona;
 2-azido-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-4-nitro-2H-inden-1,3-diona;
 4-amino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona;
 N-(2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-7-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il) acetamida;
 35 N-(2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-5-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il) acetamida;
 N-(7-amino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida;
 N-(5-amino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida;
 4,7-diamino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona;
 4,5-diamino-2-hidroxi-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona;
 40 2-(4-isopropil-2(metoxicarbonilo)fenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il carbamato de metilo;
 pentanoato de 2-(1,3-dioxo-2-pentanamido-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 isobutirato de 2-(2-isobutilamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 2-hidroxi-2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona;
 2-azido-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona;
 45 2-amino-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-2H-inden-1,3-diona;
 N-(2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)acetamida;
 N-(2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)benzamida;
 N-(2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il) ciclopropancarboxamida;
 2-(2-(metiltio)fenil)-2H-inden-1,3-diona;
 50 2-(4-(metiltio)fenil)-2H-inden-1,3-diona;
 2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbamato de metilo;
 1-etil-3-(2,3-dihidro-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-1H-inden-2-il)urea;
 1-(2,3-dihidro-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-1H-inden-2-il)urea;
 2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbamato de isopropilo;
 55 1-(2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-3-metoxi urea;
 2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbamato de etilo;
 N-(2-bromo-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il) acetamida;
 N-(2-amino-2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il) acetamida;
 N,N'-(2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2,4-diil)diacetamida;
 60 propionato de 2-(1,3-dioxo-2-propionamido-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 pentanoato de 2-(1,3-dioxo-2-pentanamido-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 benzoato de 2-(2-benzamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 acetato de 2-(2-acetoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-metilpiridin-3-ilo;
 2-hidroxi-2-(4-hidroxi-5-metilpiridin-3-il)-1H-inden-1,3(2H)-diona;
 65 2-(5-cloro-3-hidroxi-3-piridin-2-il)-2-hidroxi-1H-inden-1,3(2H)-diona;
 2-hidroxi-2-(6-hidroxi-quinolin-7-il)-1H-inden-1,3(2H)-diona;

éster 2-(2-butililamino-1,3-dioxo-indan-2-il)-5-isopropilfenílico del ácido butírico;
 éster 7-isopropil-9b-octanoilamino-10-oxo-9b,10-dihidro-5-oxa-indeno[2,1-a]inden-4b-ilico del ácido octanoico;
 éster 2-(2-hexanoilamino-1,3-dioxo-indan-2-il)-5-isopropil-fenílico del ácido hexanoico;
 éster 2-(2-heptanoilamino-1,3-dioxo-indan-2-il)-5-isopropil-fenílico del ácido heptanoico;
 5 éster 2-(1,3-dioxo-2-pentanoilamino-indan-2-il)-5-isopropil-fenílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico;
 pentanoato de 2-(4-amino-1,3-dioxo-2-pentanamido-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 hexanoato de 2-(4-amino-2-hexanamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 heptanoato de 2-(4-amino-2-heptanamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 propionato de 2-(4-amino-1,3-dioxo-2-propionamido-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 10 butirato de 2-(4-amino-2-butiramido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 N-(2-(2-hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,5-dimetilfenil)acetamida;
 N-(2-(2-hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,5-dimetilfenil)propionamida;
 N-(5-etil-2-(2-hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)fenil)acetamida;
 N-(2-(2-hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,5-dimetilfenil)butiramida;
 15 N-(2-(2-hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,5-dimetilfenil)isobutiramida;
 octanoato de 2-(4-amino-2-octanamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 carbonato de 2-(2-acetamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenil metilo;
 pentanoato de 2-(2-acetamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 N-(2-(4-acetamido-2-hidroxi-7-nitro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,5-dimetilfenil)isobutiramida;
 20 N-(2-(2-hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenil)isobutiramida;
 carbonato de 2-(2-acetamido-4-amino-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo butilo;
 metilcarbamato de 2-(2-acetamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 éster 2-(2-acetilamino-1,3-dioxo-indan-2-il)-5-isopropil-fenílico del ácido dimetil-carbámico;
 éster fenílico del éster 2-(2-acetilamino-1,3-dioxo-indan-2-il)-5-isopropilfenílico del ácido carbónico;
 25 dimetilcarbamato de 2-(2-acetamido-4-amino-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 carbonato de 2-(2-acetamido-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenil etilo;
 acetil(2-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il) carbamato de etilo;
 etilcarbamato de 2-(2-acetamido-4-amino-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-isopropilfenilo;
 (6-(2-((etoxicarbonil)oxi)-4-isopropilfenil)-5,7-dioxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-6-il) carbonato de etilo;
 30 N-(2-(2-hidroxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4,5-dimetoxifenil)isobutiramida;
 N-[2-(4-amino-2-hidroxi-1,3-dioxo-indan-2-il)-4,5-dimetoxi-fenil]-isobutiramida; y
 N-[2-(2-hidroxi-5,6-dimetoxi-1,3-dioxo-indan-2-il)-4,5-dimetoxifenil]-isobutiramida.

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

[Fórmula de reacción 1]



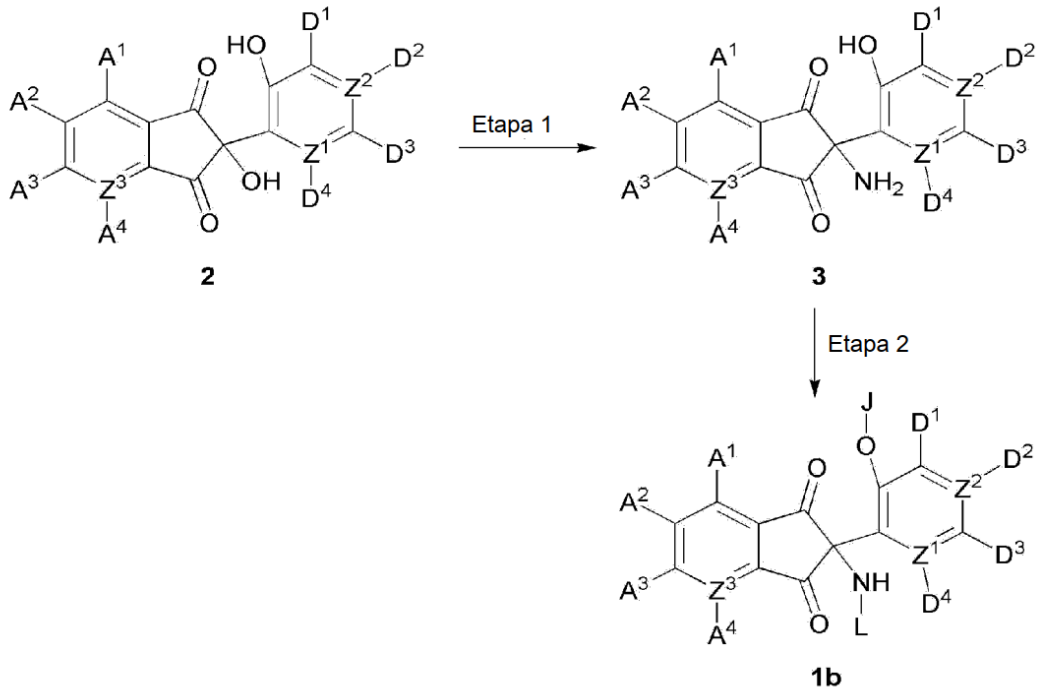
40 donde, el compuesto de Fórmula 1a es el compuesto de Fórmula 1 de la reivindicación 1, sal farmacéuticamente
 aceptable del mismo, o isómero óptico del mismo,
 A¹, A², A³, A⁴, D¹, D², D³, D⁴, Z¹, Z² y Z³ son como se define en la Fórmula 1 de la reivindicación 1, y
 J es R¹, -(C=O)R¹, -(C=O)OR¹ o -(C=O)NR¹R², y
 L es alquilo C₁-C₁₀, -(C=O)R¹, -(C=O)OR¹ o -(C=O)NRR².
 45

10. Un método para preparar un compuesto como se presenta en la reivindicación 1, que comprende:

una etapa (etapa 1) para obtener un compuesto de Fórmula 3 haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 2
 con cloruro de tionilo o cloruro oxálico en presencia de una base de reacción y un disolvente, y luego reaccionando
 con amoniaco; y
 50 una etapa (etapa 2) para obtener un compuesto de Fórmula 1b por acilación o alquilación del compuesto de

Fórmula 3 preparado en la etapa 1 en presencia de una base y un disolvente, como se expresa con la Fórmula de Reacción 2 a continuación:

[Fórmula de reacción 2]



5 en donde el compuesto de Fórmula 1b es el compuesto de Fórmula 1 de la reivindicación 1, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o isómero óptico del mismo,
 A¹, A², A³, A⁴, D¹, D², D³, D⁴, Z¹, Z² y Z³ son como se define en la Fórmula 1 de la reivindicación 1, y
 J es R¹, -(C=O)R¹, -(C=O)OR¹ o -(C=O)NR¹R², y
 10 L es R², -(C=O)R², -(C=S)R², -(C=O)OR², -(C=O)NR²R³, o -(C=S)NR²R³.

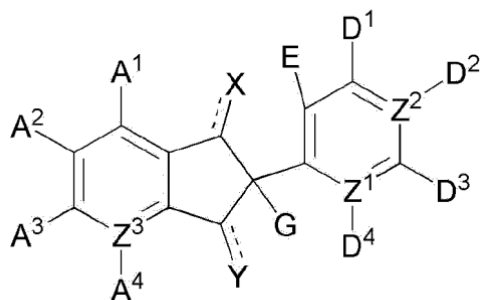
11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o isómero óptico del mismo como se presenta en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

15 12. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o isómero óptico del mismo como se presenta en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso como un medicamento.

20 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o isómero óptico del mismo como se presenta en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

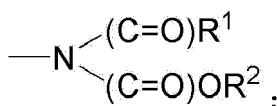
14. Un compuesto expresado con la Fórmula 1, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o isómero óptico del mismo, para uso en prevención o tratamiento de enfermedades virales:

[Fórmula 1]



5 donde, A¹, A², A³ y A⁴ son, independiente u opcionalmente, uno cualquiera seleccionado entre un grupo que consiste en -H, halógeno, -OH, -CN, -N₃, alcoxi C₁-C₁₀, alquilo C₁-C₁₀ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₂, -O(C=O)R¹, -(C=O)R¹, -(C=O)OR¹, -(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 A¹, A², A³ y A⁴ juntos pueden formar un anillo, en el que un anillo formado por dos o más sustituyentes vecinos de A¹, A², A³ y A⁴ pueden incluir uno o más heteroátomos, y el heteroátomo es N, O o S;

10 G es -H, halógeno, -OH, -CN, -N₃, alcoxi C₁-C₁₀, -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(C=S)-NR²R³ o



15 D¹, D², D³ y D⁴ son, independiente u opcionalmente, uno cualquiera seleccionado entre un grupo que consiste en -H, halógeno, -OH, -CN, alcoxi C₁-C₁₀, alquilo C₁-C₁₀ de cadena lineal o ramificada, arilo C₆-C₁₂, -(CH₂)_n-(C=O)OR¹, -O(C=O)R¹, -(C=O)R¹, -(C=O)OR¹, -O(C=O)O¹, -O(C=O)NR¹R², -NO₂, -NR¹R², -NR¹(C=O)R², -NR¹(C=S)R², -NR¹(C=O)OR², -NR¹(C=O)-NR²R³, -SR¹ y -NR¹(C=S)-NR²R³, o dos o más sustituyentes vecinos de D¹, D², D³ y D⁴ juntos pueden formar un anillo, en el que un anillo formado por dos o más sustituyentes vecinos de D¹, D², D³ y D⁴ pueden incluir uno o más heteroátomos, y el heteroátomo es N, O o S;

20 E es -H, -OH, -OR¹, -O(C=O)R¹, -(C=O)R¹, -(C=O)OR¹, -O(C=O)OR¹ - O(C=O)NR¹R², -NO₂, -NR¹R², -NR¹(C=O)R², -SR¹, -NR¹(C=S)R², -NR¹(C=O)OR², -NR¹(C=O)-NR²R³ o -NR¹(C=S)-NR²R³;

25 R¹, R² y R³ son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀ de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con fenilo, alcoxi C₁-C₁₀, alqueno C₁-C₁₀ de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con fenilo, cicloalquilo C₃-C₇ o arilo C₆-C₁₂ no sustituido o sustituido con fenilo;

X e Y son, cada uno independientemente, hidrógeno, oxígeno, hidroxilo o azufre;

Z¹, Z² y Z³ son carbono o nitrógeno;

n es número entero entre 1-10; y

— representa un enlace sencillo o doble.

30 15. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o isómero óptico del mismo para uso en prevención tratamiento de enfermedades virales de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o isómero óptico del mismo es como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

35 16. El compuesto para uso como se presenta en la reivindicación 14 o 15, en donde la enfermedad viral es una enfermedad causada por virus Cocksackie, virus de la polio, ecovirus, enterovirus, rinovirus, o picornavirus.

40 17. El compuesto para uso como se presenta en la reivindicación 14 o 15, en donde la enfermedad viral comprende: poliomeilitis, parálisis, conjuntivitis hemorrágica aguda, meningitis vírica, enfermedad de mano-pie-y-boca, enfermedad vesicular, hepatitis A, miositis, miocarditis, pancreatitis, diabetes, mialgia epidémica, encefalitis, gripe, herpangina, o enfermedad de pie-y-boca, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía, sinusitis u otitis media.

18. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o isómero óptico del mismo para uso como se presenta en una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, en donde el compuesto está en una composición farmacéutica.