

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 645**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 209/46</b>	(2006.01)	<b>C07D 417/12</b>	(2006.01)	<b>A61P 23/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 209/64</b>	(2006.01)	<b>C07D 491/048</b>	(2006.01)		
<b>C07D 209/70</b>	(2006.01)	<b>C07D 491/056</b>	(2006.01)		
<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4035</b>	(2006.01)		
<b>C07D 401/06</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4439</b>	(2006.01)		
<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/44</b>	(2006.01)		
<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4545</b>	(2006.01)		
<b>C07D 403/04</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/496</b>	(2006.01)		
<b>C07D 403/12</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/506</b>	(2006.01)		
<b>C07D 405/14</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/551</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03774195 .6**
- 96 Fecha de presentación: **25.11.2003**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1566378**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.08.2005**

54 Título: **Derivado de isoindolina**

30 Prioridad:

**26.11.2002 JP 2002342399**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

**26.12.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**26.12.2012**

73 Titular/es:

**MARUISHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.  
(100.0%)  
4-2, Imazu-Naka 2-chome,  
Tsurumi-ku, Osaka-shi, Osaka 538-0042, JP**

72 Inventor/es:

**TOYOOKA, KOUHEI;  
KANAMITSU, NORIMASA;  
YOSHIMURA, MASAKAZU;  
KURIYAMA, HARUO y  
TAMURA, TAKASHI**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 393 645 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 isoindolina.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de isoindolina. Los derivados de la invención son útiles para fabricar composiciones farmacéuticas, especialmente anestésicos.

**5 Técnica relacionada**

Se ha publicado que muchos compuestos que tienen estructura de isoindolina tienen efectos sobre el sistema nervioso central. La mayor parte de estas publicaciones trataban de desarrollar tranquilizantes, antiespasmódicos o ansiolíticos (Solicitudes de patente japonesa abierta a consulta por el público Nos. 47-12322 y 58-189163). Hasta ahora, no se ha informado de ningún derivado de isoindolina que tenga propiedades anestésicas.

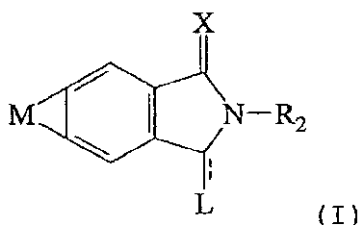
10 En lo referente a los agentes que afectan al SNC, especialmente anestésicos intravenosos, se desea rápida inducción y recuperación de la anestesia. Para preparar una forma de dosificación inyectable, se desea también que los compuestos anestésicos sean solubles en agua. Sin embargo, los compuestos usados clínicamente, por ejemplo, propofol (2,6-disiisopropilfenol), son ligeramente solubles en agua y de este modo, los anestésicos intravenosos usados clínicamente se proporcionan en la forma de emulsión con aceite de soja, glicerina y fosfolípido de huevo purificado. Debido a la formulación, los productos clínicos intravenosos tienen efectos secundarios tales como dolor venoso durante la inyección y deposición de lípidos así como alta susceptibilidad a infección microbiana.

Además el uso de compuestos de aminoindano piperidina y N-(bicicloamino-alcanoil)-anilinas como anestésicos locales es conocido de los documentos WO00/76510 y US3.679.686, respectivamente.

20 Hasta ahora, no se ha informado de ningún agente activo del SNC que sea suficientemente soluble o miscible en agua así como que no induzca o induzca pocos efectos secundarios.

**Sumario de la invención**

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto soluble en agua o miscible en agua útil para fabricar un anestésico, especialmente un anestésico intravenoso. La presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (I):



25 en la que M representa junto con la estructura de isoindolina un grupo cíclico saturado de 5 o 6 miembros que puede opcionalmente tener 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en azufre, nitrógeno y oxígeno;

X es oxígeno o azufre:

30 R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en fenilo, bencilo, piridilo, piridilmetilo, pirimidinilo, ciclohexilo, metilpiperazinilo, indanilo y naftilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente substituidos; con tal de que cuando R<sub>2</sub> es fenilo, las posiciones 3 y 4 del resto fenilo no están substituidas por grupos alcoxi al mismo tiempo:

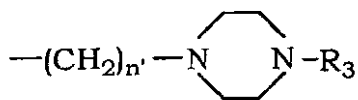
-----

representa un enlace sencillo o doble enlace: y

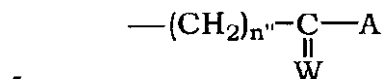
L es

35 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-H

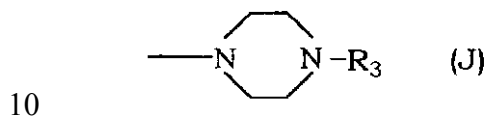
en la que n es un número entero de 1-8;



en la que  $\text{R}_3$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de  $\text{C}_{1-8}$  lineal o ramificado, alquilo de  $\text{C}_{1-3}$  sustituido con por lo menos un átomo de flúor, grupos ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclohexilmetilo, bencilo, 2-piridilo y 2-pirimidinilo,  $n'$  es un número entero de 1-3;

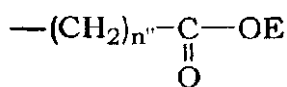


en la que  $\text{W}$  es un átomo de oxígeno o azufre,  $\text{A}$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo de  $\text{C}_{1-5}$  lineal o ramificado, 2-dimetilaminoetilamino, 2-tiazolilamino, 4-metilhomopiperazinilo, 4-piperidinopiperidino, dimetilaminoanilino, piridilamino, piperidino, 4-etoxicarbonilpiperidino, 4-carboxipiperidino y un grupo representado por la fórmula (J):

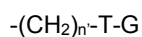


en la que  $\text{R}_3$  es como se define anteriormente,

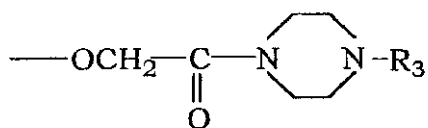
$n''$  es un número entero de 0-3;



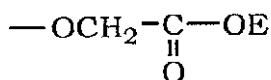
en la que  $\text{E}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo o alqueno de  $\text{C}_{1-6}$  lineal o ramificado, alquilo de  $\text{C}_{1-3}$  sustituido con por lo menos un átomo de flúor, 2-metoxietilo, 2-metiltioetilo, 2-dimetilaminoetilo, fenilo, piridilo, bencilo, piridilmetilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahydro-2H-pirano, ciclohexilmetilo, 1-metil-4-piperidilo, indanilo, 1,3-benzodioxolilo y 1H-indolilo, en las que fenilo y piridilo pueden opcionalmente estar sustituidos con el grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, isopropilo y alilo,  $n''$  es un número entero de 0-3;



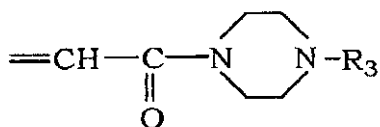
en la que  $\text{T}$  es oxígeno, azufre o  $\text{NH}$ ,  $\text{G}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de  $\text{C}_{1-5}$  lineal o ramificado, alquilo de  $\text{C}_{1-3}$  sustituido con por lo menos un átomo de flúor, 2-metoxietilo y alquilcarbonilo,  $n'$  es un número entero de 1-3;



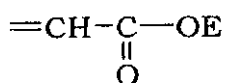
en la que R<sub>3</sub> es como se define anteriormente;



en la que E es como se define anteriormente;



en la que R<sub>3</sub> es como se define anteriormente; o



en la que E es como se define anteriormente

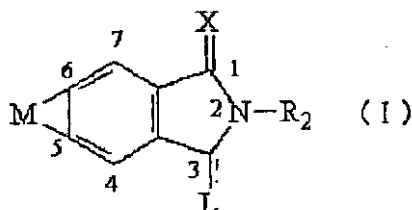
o una de sus sales.

5 El compuesto de la presente invención puede inducir una excelente acción sedante en un mamífero y por lo tanto, se usa preferentemente para fabricar una anestesia.

La presente invención adicionalmente proporciona una composición anestésica para inducir efecto sedante y anestesia en un mamífero que comprende el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición anestésica de la invención es especialmente útil como anestesia intravenosa.

10 Aún más, la presente invención proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para fabricar una composición farmacéutica para inducir efecto sedante y anestesia en un mamífero.

En la presente memoria descriptiva y reivindicaciones, el compuesto se describe usando el sistema de numeración del esqueleto (I) de isoindolina mostrado a continuación a menos que haya una indicación específica.



15 En la presente memoria descriptiva y reivindicaciones, las definiciones de L se describen con o sin el enlace entre el esqueleto de isoindolina. La definición con el enlace define



y la sin el enlace define “L”.

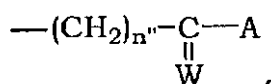
20 **Descripción detallada de la invención**

En una realización preferida de la presente invención, X de la fórmula (I) representa oxígeno o azufre, y es preferible oxígeno.

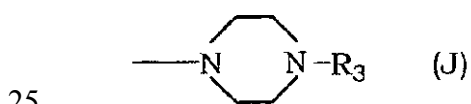
5 R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en fenilo, bencilo, piridilo, piridilmetilo, pirimidinilo, ciclohexilo, metilpiperazinilo, indanilo y naftilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos. Cuando R<sub>2</sub> es fenilo, las posiciones 3 y 4 del fenilo no están sustituidas con grupos alcoxi al mismo tiempo. Para R<sub>2</sub>, son especialmente preferibles fenilo opcionalmente sustituido y piridilo opcionalmente sustituido. R<sub>2</sub> puede tener opcionalmente 1-3, más preferentemente 1 o 2 sustituyentes. Los ejemplos de los sustituyentes pueden incluir halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo, butilo e isobutilo, alcoxi de C<sub>1-4</sub> tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi, trifluorometilo, alquilo de C<sub>1-3</sub> sustituido con por lo menos un átomo de flúor, tal como trifluorometoxi, trifluoroetoxi y trifluoropropoxi, amida, carboxi, ciano, alquiltio de C<sub>1-4</sub> tal como metiltio, etiltio, propiltio y butiltio, nitro, amino, metilamino, dimetilamino, dimetilaminometilo, dipropilaminometilo, metilenodioxi, fenoxi, benciloxi, alcanoiloxi de C<sub>2-5</sub> tal como acetoxi, propioniloxi y butiriloxi, w-hidroxi alquilo de C<sub>1-3</sub> tal como hidroximetilo e hidroxietilo, alcanoiloxi de C<sub>2-5</sub>-alquilo de C<sub>1-3</sub> tales como acetiloximetilo, acetiloxietilo y propioniloximetilo; alcanoilamino de C<sub>2-5</sub> tal como acetilamino y propionilamino; alcóxicarbonilo tal como metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, propóxicarbonilo, isopropóxicarbonilo y butóxicarbonilo, fenóxicarbonilo y bencilóxicarbonilo.

10 Cuando R<sub>2</sub> tiene un sustituyente, el sustituyente puede estar en cualquier posición de R<sub>2</sub>. Cuando R<sub>2</sub> es fenilo, el resto fenilo preferentemente no tiene sustituyente o tiene un sustituyente de flúor en la posición 3 o 4, de alcoxi de C<sub>1-4</sub> en la posición 4, de alcóxicarbonilo, metilamino o dimetilamino en la posición 3. Cuando R<sub>2</sub> es piridina, no es preferible ningún sustituyente.

20 Según la presente invención, cuando L es

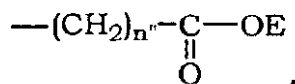


W representa oxígeno o azufre y es preferible oxígeno. A se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C<sub>1-5</sub> lineal o ramificado, 2-dimetilaminoetilamino, 2-tiazolilamino, 4-metilhomopiperazinilo, 4-piperidinopiperidino, dimetilaminoanilino, piridilamino, piperidino, 4-etóxicarbonilpiperidino, 4-carboxipiperidino y un grupo de fórmula (J)



30 Cuando A es (J), los ejemplos de R<sub>3</sub> pueden incluir hidrógeno, alquilo de C<sub>1-8</sub> lineal o ramificado, alquilo de C<sub>1-3</sub> sustituido con por lo menos un átomo de flúor tal como 3,3,3-trifluoropropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclohexilmetilo, bencilo, 2-piridilo y 2-pirimidinilo. El A preferido es alquilo de C<sub>1-5</sub>, especialmente el alquilo lineal, o el grupo de fórmula (J), especialmente el grupo (J) en el que R<sub>3</sub> es metilo o isopropilo. n" es preferentemente 1 o 2, y especialmente 1.

Según la presente invención, cuando L es



35 E se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo o alqueno de C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, alquilo de C<sub>1-3</sub> sustituido con por lo menos un átomo de flúor tal como 3,3,3-trifluoropropilo, 2-metoxietilo, 2-metiltioetilo, 2-dimetilaminoetilo, fenilo, piridilo, bencilo, piridilmetilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahydro-2H-piranilo, ciclohexilmetilo, 1-metil-4-piperidilo, indanilo, 1,3-benzodioxolilo y 1H-indolilo.

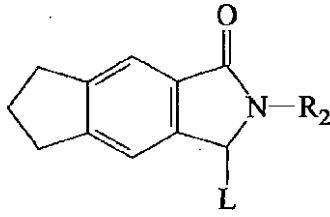
Cuando E es fenilo o piridilo, puede estar sustituido con halógeno, metilo, metoxi, isopropilo o alilo. Cuando E es un alilo, son preferibles propilo e isobutilo. El E preferible también incluye fenilo sustituido con metilo y/o metoxi.

n" representa un número entero de 0-3 y especialmente 1 o 0.

40 Cuando L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-T-G, n' es un número entero de 1-3 y es preferible 2. T es oxígeno, azufre o NH, es preferible especialmente oxígeno o azufre.

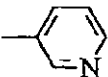
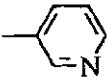
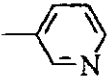
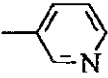
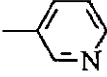
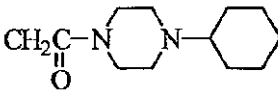
G se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C<sub>1-5</sub> lineal o ramificado, alquilo de C<sub>1-3</sub> sustituido con por lo menos un átomo de flúor, 2-metoxietilo y alquilcarbonilo. Son especialmente preferibles etilo y propilo.

Según la presente invención, los compuestos especialmente preferibles son como sigue:

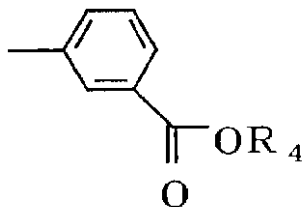


en la que R<sub>2</sub> y L se seleccionan de las combinaciones mostradas a continuación:

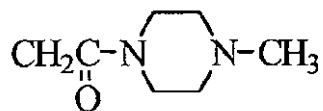
R <sub>2</sub>	L
	$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{N-CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{N-CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{N-CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{N-CH(CH}_3)_2$
	$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{N-CH(CH}_3)_2$
	$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{N-CH(CH}_3)_2$
	$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{N-CH}_3$

R <sub>2</sub>	L
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	

Además de lo anterior, el compuesto de cualquiera de las anteriores fórmulas en el que R<sub>2</sub> es



- 5 en la que R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C<sub>1-5</sub>, opcionalmente fenilo sustituido y opcionalmente bencilo sustituido, y L es



también se usa preferentemente.

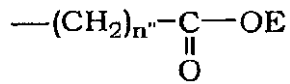
Los ejemplos de sustituyentes en el fenilo o bencilo de R<sub>4</sub> pueden incluir halógeno, metilo, metoxi, isopropilo y alilo.

Preferentemente R<sub>4</sub> es alquilo o fenilo.

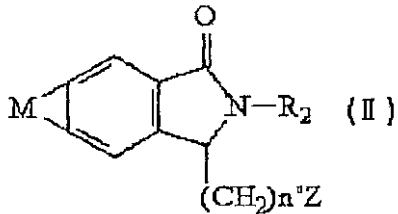
## 10 Síntesis del compuesto

Los métodos para sintetizar el compuesto de la invención se ilustran a continuación. Los métodos a continuación son solo ejemplos y el compuesto de la invención se puede preparar por cualquiera de los métodos conocidos.

- (1) El compuesto de fórmula (I) en el que L es



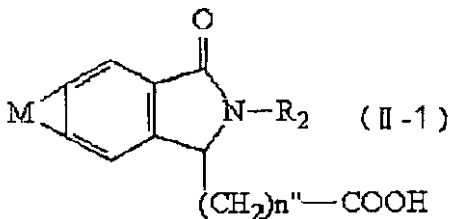
en la que n'' y E son como se define anteriormente se puede preparar, por ejemplo, hidrolizando el compuesto (II)



5 en la que M, R<sub>2</sub> y n'' son como se define anteriormente, Z es COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o CN y a continuación, si se desea, esterificando el ácido carboxílico obtenido.

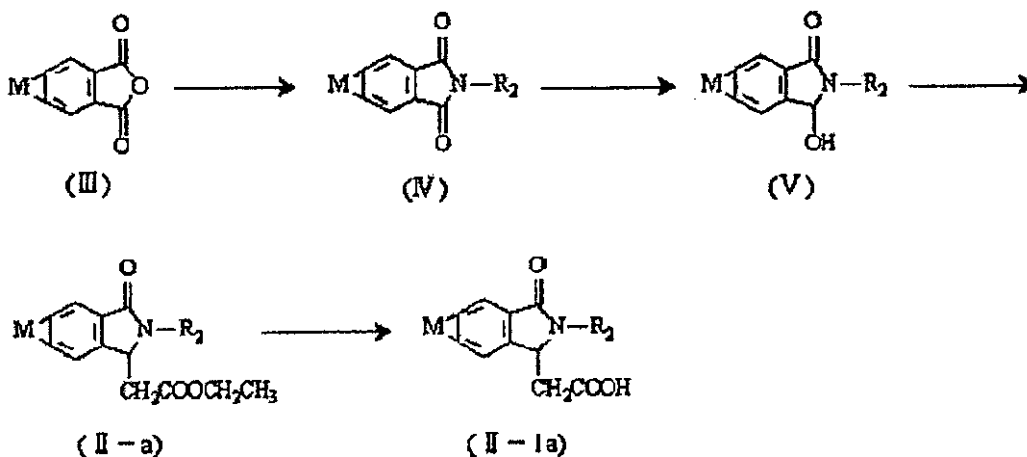
Más precisamente:

(1) El compuesto de fórmula (II) en el que Z es un grupo carboxilo, tal como la fórmula (II-1)



en la que M, R<sub>2</sub> y n'' son como se define anteriormente se puede preparar según el método descrito a continuación:

10 i) El compuesto en el que n''=1 se puede preparar según el esquema mostrado a continuación.



(M y R<sub>2</sub> son como se define anteriormente).

Método para preparar el material de partida de fórmula (III):

15 El anhídrido 3,5-dimetilftálico (III-1) se puede preparar calentando la mezcla de 4-6-dimetil-2-pirona y anhídrido cloromaleico.



El anhídrido 4,5-dimetilftálico (III-2) se puede preparar calentando el anhídrido de ácido, que se obtiene haciendo reaccionar 2,3-dimetil-1,3-butadieno y anhídrido maleico, en ácido acético junto con bromo.

El anhídrido 3,4-dimetilftálico se puede obtener de 3-metil-1,3-pentadieno y anhídrido maleico de la misma manera que el compuesto (III-2).

5 El anhídrido 3,6-dimetilftálico se puede obtener según J. Amer. Chem. Soc., 66, 733 (1944).

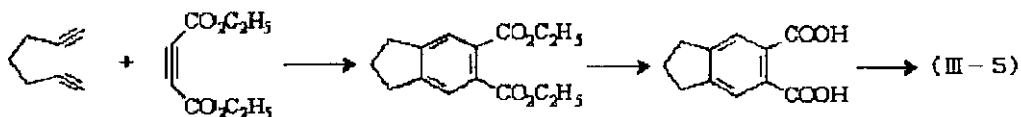
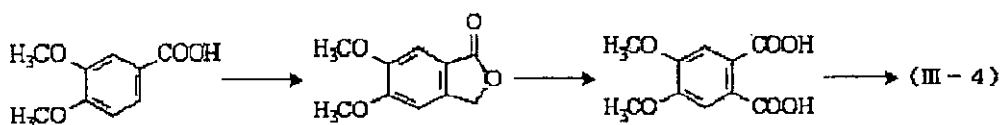
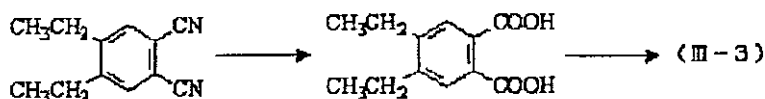
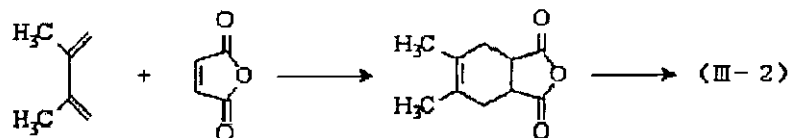
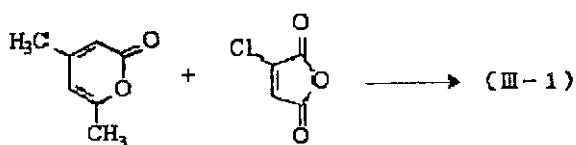
El anhídrido 4,5-dietilftálico (III-3) se puede preparar convirtiendo el compuesto de diciano obtenido según J. Heterocyclic Chem., 22, 575 (1985) en el correspondiente ácido dicarboxílico con ácido sulfúrico seguido de deshidratación (ciclado) con anhídrido acético.

10 El anhídrido 4,5-dimetoxiftálico (III-4) se puede preparar calentando ácido 3,4-dimetoxibenzoico en formalina saturada con cloruro de hidrógeno gaseoso para dar la lactona correspondiente, convirtiendo la lactona en ácido dicarboxílico con hidróxido de sodio y permanganato de potasio seguido de deshidratación (ciclado) con anhídrido acético.

15 El anhídrido 5,6-indandicarboxílico (III-5) se puede preparar haciendo reaccionar 1,6-heptadieno y acetilendicarboxilato de dietilo para dar el compuesto de diéster, convertir el compuesto de diéster en el compuesto ácido dicarboxílico con ácido clorhídrico seguido de deshidratación (ciclado) con anhídrido acético.

El anhídrido 5,6,7,8-tetrahidro-2,3-naftalenodicarboxílico y el anhídrido 1,3-dihidro-2-benzofuran-5,6-dicarboxílico se pueden preparar de 1,7-octadieno y éter propargílico respectivamente de la misma manera que el compuesto (III-5).

El anhídrido 1,3-benzodioxol-5,6-dicarboxílico se puede obtener de 1,2-dibromo-4,5-(metilendioxi)benzeno de la misma manera que el compuesto (III-3).

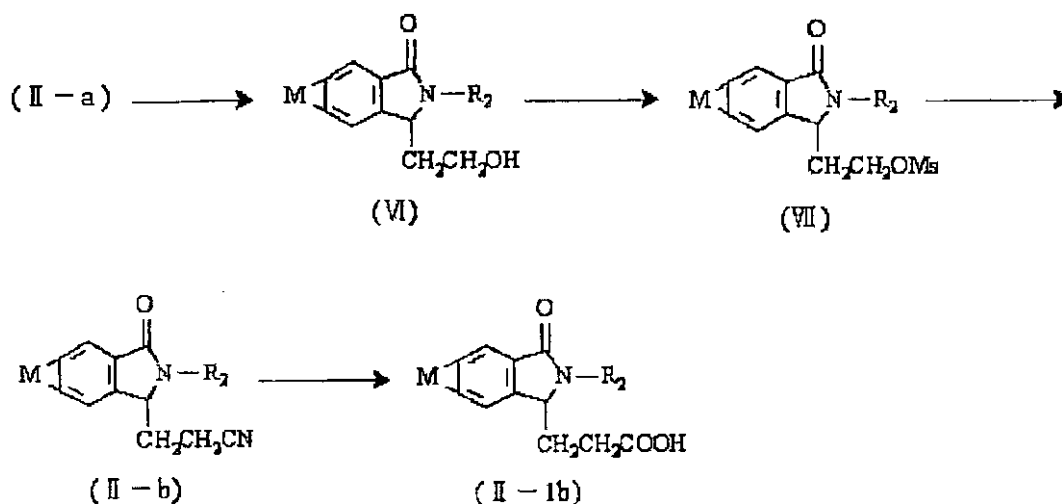


20 El compuesto (III) de partida apropiado obtenido de esta manera se calienta en ácido acético o dimetilformamida con un compuesto de amina de fórmula:  $R_2-NH_2$  (en la que  $R_2$  es como se define anteriormente) para dar el compuesto (IV).

25 Según el método descrito en la solicitud de patente japonesa abierta a consulta por el público No. 58-189163, el compuesto (IV) se reduce con borohidruro de sodio en una disolución mezcla de metanol y tetrahidrofurano para dar el compuesto (V), y el compuesto (V) en tolueno se calienta con  $Ph_3P=CHCOOCH_2CH_3$  para dar el compuesto (II-a) y a continuación, el compuesto (II-a) se hidroliza para dar el compuesto (II-1a).

ii) El compuesto de fórmula (II-1b) (Compuesto de fórmula (II-1) en el que  $n''=2$ )

El compuesto (II-1b) se puede obtener según el esquema a continuación usando el compuesto (II-a) ( $n''=1$ ) como material de partida.

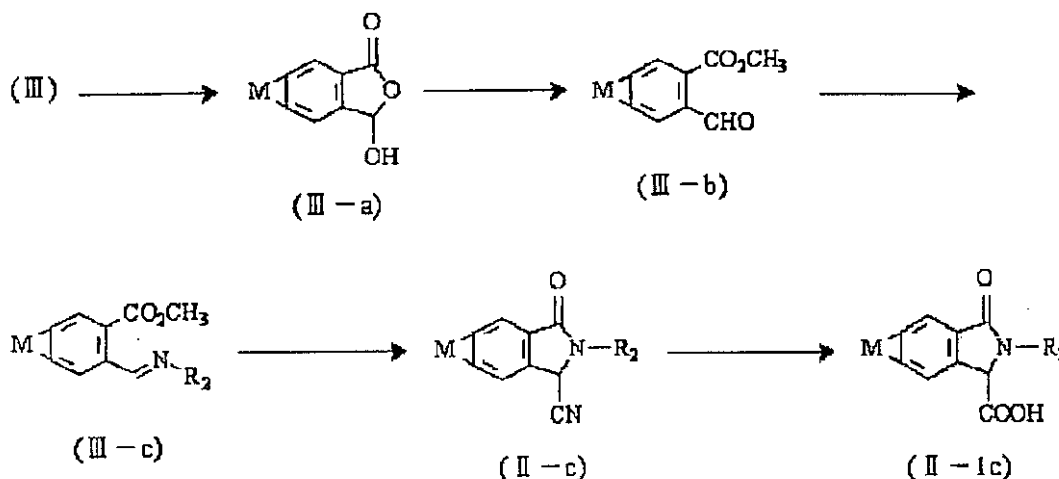


[En el esquema anterior, M y  $R_2$  son como se define anteriormente, Ms representa un grupo metanosulfonilo]

- 5 Según el método descrito en la solicitud de patente japonesa abierta a consulta por el público No. 58-189163, el compuesto (II-a) en tetrahidrofurano se reduce con borohidruro de litio para dar el compuesto (VI), a continuación se hace reaccionar con cloruro de metanosulfonilo para dar el compuesto mesilado (VII). El compuesto se calienta a continuación con cianuro de potasio en etanol acuoso para dar el compuesto (II-b) y se hidroliza con un ácido para dar el compuesto (II-1b) en el que  $n''$  es 2.
- 10 Cuando  $R_2$  es un grupo piridilo, el compuesto (II-a) se puede reducir calentando el compuesto en metanol con exceso de borohidruro de sodio.

iii)  $n''=0$

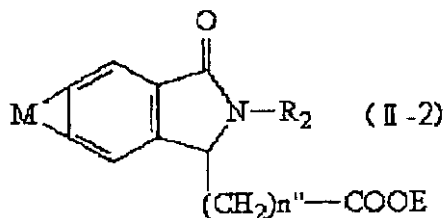
El compuesto (II-1c), o el compuesto (II-1) en el que  $n''=0$ , se pueden obtener según el esquema mostrado a continuación usando el compuesto (III) mostrado anteriormente como material de partida.



- 15 [M y  $R_2$  son como se define anteriormente]
- El compuesto (III) se reduce con tri-terc-butoxialuminohidruro de litio según Tetrahedron, 24, 2443 (1968) para dar el compuesto (III-a), y a continuación se convierte en (III-b) según Aust. J. Chem., 34, 151 (1981). El compuesto (III-b) se hace reaccionar con un compuesto de amina  $R_2\text{-NH}_2$  [en la que  $R_2$  es como se define anteriormente] para dar el compuesto (III-c). El compuesto (III-c) obtenido de este modo se hace reaccionar con cianotrimetilsilano según J. Org. Chem., 54, 2417 (1989) para efectuar el ciclado y se obtiene el compuesto (II-c). A continuación, se obtiene el
- 20

compuesto (II-1c) hidrolizando el compuesto (II-c) con un ácido.

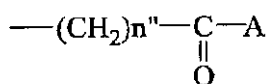
(2) Compuesto (II-2)



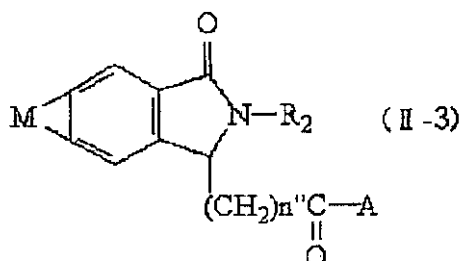
5 [M y R<sub>2</sub> son como se define anteriormente, E es como se define anteriormente con la excepción de que E no es hidrógeno].

El compuesto (II-2) se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto ácido carboxílico (II-1) con un correspondiente alcohol, fenol o compuesto hidroxilado en presencia de WSC [hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida] y DMAP (4-dimetilaminopiridina).

(2) El compuesto de fórmula (I) en el que L es



o el compuesto (II-3):

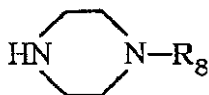


10

en la que M, R<sub>2</sub>, A y n'' son como se define anteriormente, se prepara según los siguientes métodos:

El compuesto (II-3) en el que A no es un grupo alquilo se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto ácido carboxílico (II-1) con un correspondiente compuesto de amina en presencia de WSC [hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida] y HOBT (1-hidroxibenzotriazol hidrato) en dimetilformamida o tetrahidrofurano.

15 El compuesto de amina de la fórmula:



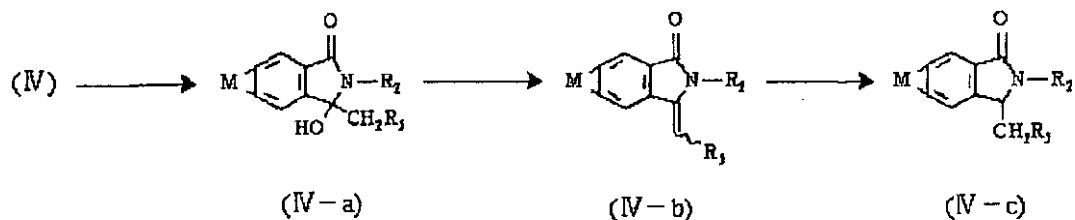
en la que R<sub>8</sub> se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C<sub>3-8</sub> lineal o ramificado, alquilo de C<sub>1-3</sub> sustituido con por lo menos un átomo de flúor, ciclopentilo, cicloheptilo y ciclohexilmetilo, se puede obtener según J. Med. Chem., 42, 2870 (1999).

20 El compuesto (I), en el que L tiene un resto alquilcetona en su terminal, o el compuesto (II-3) en el que A es alquilo de C<sub>1-5</sub>, se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (V) anteriormente descrito con el compuesto (VIII):

Ph<sub>3</sub>P=CHCO-R<sub>7</sub> (VIII) en el que R<sub>7</sub> es alquilo de C<sub>1-5</sub>. El compuesto (VIII) se puede obtener según Synthesis, 1055 (1987).

(3) El compuesto (I), en el que L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-H se puede obtener según el esquema mostrado a continuación usando

el compuesto (IV) como material de partida.



[en la que, M y R<sub>2</sub> son como se define anteriormente, R<sub>5</sub> es alquilo]

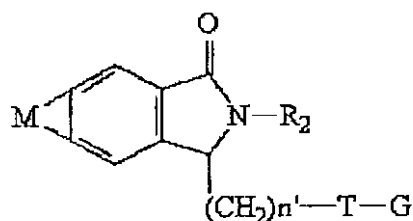
- 5 El compuesto (IV) se hace reaccionar con un reactivo de Grignard de R<sub>6</sub>-MgBr (en la que R<sub>6</sub> es alquilo) para dar el compuesto (IV-a), y se hace reaccionar adicionalmente en presencia de trietilsilano y ácido trifluoroacético en diclorometano para dar el compuesto (IV-b), y a continuación, reducir con paladio en catalizador de carbono para dar el compuesto (IV-c).

(4) El compuesto (I), en el que L es

- 10 -(CH<sub>2</sub>)<sup>n'</sup>-T-G

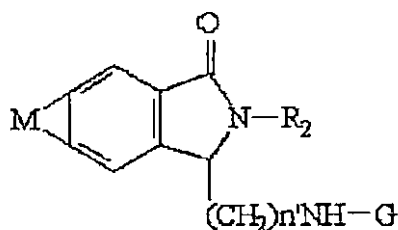
en la que T, G y n' son como se define anteriormente con la excepción de que G no es hidrógeno o alquilcarbonilo, se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (VII) con un alcohol, tiol o amina representada por: G-T-H (en la que G y T son como se define anteriormente, con la excepción de que G no es hidrógeno o alquilcarbonilo).

(1) El compuesto en el que T es oxígeno o azufre, o el compuesto mostrado a continuación:



- 15 en la que M y R<sub>2</sub> son como se define anteriormente, T es oxígeno o azufre, G es alquilo de C<sub>1-5</sub> lineal o ramificado, alquilo de C<sub>1-3</sub> sustituido con por lo menos un flúor o 2-metoxietilo, n' es un número entero de 1-3 se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (VII) con el correspondiente alcoholato o tiolato calentando. El alcoholato o tiolato se puede preparar del correspondiente alcohol o tiol y sodio metálico.

- 20 (2) El compuesto en el que T es NH o el compuesto mostrado a continuación:



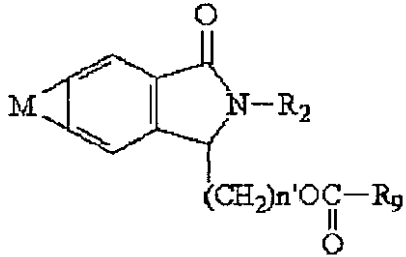
en la que M, R<sub>2</sub> y n' son como se define anteriormente, G es alquilo inferior, se puede obtener del compuesto (VII) con la correspondiente amina.

(5) El compuesto de fórmula (I) en la que L es

- 25 -(CH<sub>2</sub>)<sup>n'</sup>-T-G

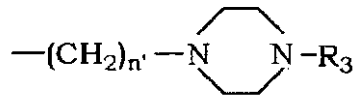
en la que T es oxígeno y G es alquilcarbonilo

o el compuesto mostrado a continuación:

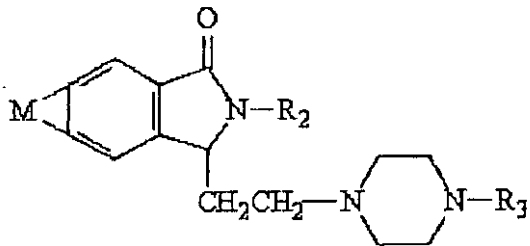


5 en la que M, R<sub>2</sub> y n' son como se define anteriormente, R<sub>9</sub> es alquilo inferior, se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (VI) con un compuesto de cloruro de ácido de :Cl-CO-R<sub>9</sub> en la que R<sub>9</sub> es como se define anteriormente.

(6) El compuesto de fórmula (I) en la que L es

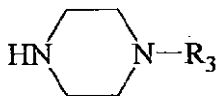


en la que n' y R<sub>3</sub> son como se define anteriormente, por ejemplo, el compuesto mostrado a continuación:



10

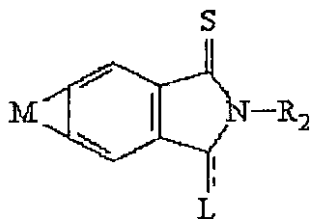
en la que M, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son como se define anteriormente, se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IX):



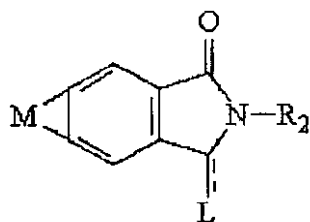
(IX) en la que R<sub>3</sub> es como se define anteriormente

15 Con el compuesto (VII) en presencia de trietilamina.

(7) El compuesto de fórmula (I) en la que X es azufre o el compuesto mostrado a continuación:

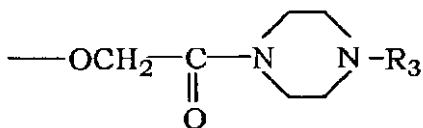


en la que M, R<sub>2</sub> y L son como se define a continuación, se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto de

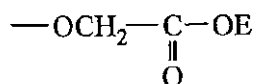


en la que M, R<sub>2</sub> y L son como se define anteriormente con 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro (reactivo e Lawesson) en tolueno calentando.

(8) El compuesto de fórmula (I), en la que L es

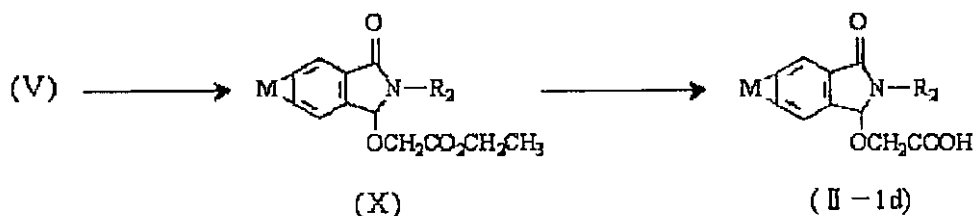


o

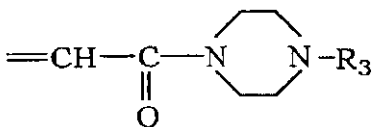


5

en las que R<sub>3</sub> y E son como se define anteriormente, se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (V) con hidruro de sodio y a continuación reaccionar con bromoacetato de etilo para dar el compuesto (X), y a continuación hidrolizar el compuesto (X) con un álcali para dar el compuesto (II-1d) ácido carboxílico y seguido de esterificación o amidación.

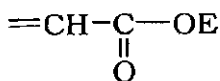


⑨ El compuesto de fórmula (I), en la que L es



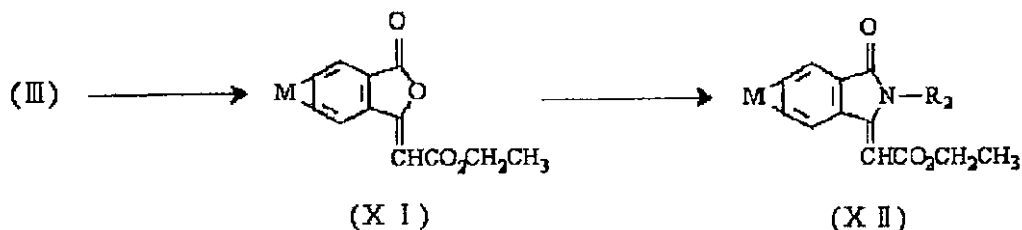
en la que R<sub>3</sub> es como se define anteriormente,

o



10

en la que E es como se define anteriormente, se puede obtener convirtiendo el compuesto (III) en el compuesto (XI) a continuación según Aust. J. Chem., 35, 2077 (1982), y haciendo reaccionar el compuesto con una amina de R<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> (en la que R<sub>2</sub> es como se define anteriormente) calentando para dar el compuesto (XII). A continuación, el compuesto se hidroliza con un álcali a continuación, esterificar o amidar para dar el compuesto deseado.



Los compuestos de fórmula (I), en la que el extremo de L es un grupo carboxilo, tal como el de (II-1), se pueden proporcionar en forma de una sal metálica con sodio, potasio o calcio.

5 Cuando el compuesto de fórmula (I) es básico, el compuesto se puede proporcionar en forma de una sal de adición de ácido, especialmente una sal farmacéuticamente aceptable con un ácido. Los ejemplos de la sal pueden incluir sales inorgánicas tales como hidrocloruro, sulfato, nitrato, fosfato e hidrobromuro, y sal orgánica tal como acetato, propionato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, malato, oxalato, benzoato, metanosulfonato y benzenosulfonato.

10 El compuesto de la invención puede tener isómeros ópticos y el alcance de la invención abarca tanto los isómeros ópticos como el compuesto racémico. Usualmente, el compuesto de la presente invención se obtiene en forma racémica y se puede dividir en los isómeros ópticos de una manera convencional conocida en la técnica.

El compuesto de la invención es útil para anestesia induciendo la sedación en un mamífero.

15 Los tres componentes de la anestesia son sedación (inconsciencia), analgesia (bloqueando la recepción y transmisión de la sensación de dolor) y relajación muscular (bloqueando el movimiento indeseado del cuerpo o la respuesta refleja perjudicial). En la anestesia clínica, se usan compuestos que tienen las respectivas actividades en combinación con la anestesia basada en lo indispensable. Los derivados de isoindolina de la presente invención tienen excelentes propiedades sedantes en mamíferos tales como los seres humanos y por lo tanto, se usan efectivamente como anestésico para mamíferos.

20 El compuesto de la presente invención tiene un más amplio margen de seguridad que los anestésicos intravenosos comercialmente disponibles como propofol o tiopental sódico así como una más rápida introducción y recuperación de la anestesia.

El compuesto de la presente invención se puede hacer fácilmente soluble en agua o miscible con agua formando una de sus sales farmacéuticamente aceptable, o preparando una disolución con un solubilizante. Por consiguiente, el compuesto de la presente invención es útil para fabricar una composición anestésica intravenosa ideal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir las descritas anteriormente.

25 La composición anestésica de la presente invención se puede formular para administrar oralmente o parenteralmente tal como intravenosamente, epiduralmente, espinalmente, subcutáneamente o intramuscularmente a un mamífero tal como un ser humano. Los ejemplos de la forma de dosificación de la composición pueden incluir comprimidos, gránulos, cápsulas, disolución inyectable, disolución oftálmica, pomada ocular y supositorio. Preferentemente, la composición de la invención es una composición anestésica intravenosa preparada disolviendo el compuesto con o sin un solubilizante en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables usados en la composición de la presente invención pueden incluir agua purificada, disolución salina, disolvente de inyección y disolución de Ringer, y es preferible la disolución salina.

35 La mayor parte de las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto (I) son solubles en agua y algunos compuestos insolubles en agua se pueden disolver en agua con un solubilizante. Los ejemplos de solubilizante pueden incluir ciclodextrina, glicerina, etanol, propilenglicol y polietilenglicol.

La composición anestésica de la invención se puede formular en forma de composición en polvo para ser disuelta en un vehículo apropiado tal como agua o disolución salina antes del uso.

40 La composición anestésica de la invención puede comprender adicionalmente otros ingredientes, que se usan en una composición anestésica convencional. Los otros ingredientes pueden incluir, pero no estar limitados a, agente isotónico tal como cloruro de sodio y glucosa; agente tampón tal como citrato de calcio, citrato de sodio, acetato de potasio, acetato de sodio, hidrogenofosfato de sodio y dihidrogenofosfato de potasio; antiséptico tal como alcohol bencílico y fenol; antioxidante tal como piro-sulfito de sodio, hidrogenosulfito de sodio y ácido ascórbico; conservante tal como cloruro de benconio, cloruro de benzalconio, fenol, cresol, clorobutanol y alcohol bencílico; y reactivo quelante tal como EDTA, ácido tioglicólico, ácido tioláctico y tioglicerina.

45

La composición anestésica de la invención puede contener otros ingredientes farmacológicamente activos, con tal de que no sean contrarios a los objetivos de la presente invención.

5 La composición anestésica de la invención se puede administrar intravenosamente para inducir anestesia general. La composición es efectiva para la inducción y mantenimiento del estado de anestesia en una operación quirúrgica así como el control de la sedación postoperatoria, y para el control de la sedación en un paciente ventilado sometido a tratamiento intensivo. La composición anestésica de la invención se puede usar en cualquier etapa de la anestesia en combinación con un apropiado analgésico y/o relajante muscular si se desea.

10 La cantidad anestésica efectiva del compuesto (I) o una de sus sales no está limitada y puede variar dependiendo de la edad, sexo, peso corporal y estado físico del sujeto que se va a tratar, profundidad deseada o tiempo de retención de la anestesia y similares. Para la inducción de la anestesia, se administra intravenosamente típicamente alrededor de 0,1-10 mg/kg, preferentemente 1,0-5,0 mg/kg de bolo del compuesto de la presente invención. Para el mantenimiento, se puede administrar continuamente 0,5-25 mg/kg/hora, preferentemente 1,0-15 mg/kg/hora del compuesto. Para el mantenimiento de la sedación en un paciente sometido a tratamiento intensivo o para sedación postoperatoria, se puede administrar intravenosamente continuamente 0,05-10 mg/kg/hora, preferentemente 0,1-5,0 mg/kg/hora de la composición. Estas cantidades son solo ejemplos y no limitan el alcance de la invención. La presente invención se ilustrará adicionalmente por medio de los siguientes Ejemplos de Ensayo, Ejemplos de Referencia y Ejemplos

#### Ejemplo de Referencia 1

Anhídrido 4,5-dietilftálico

20 (a) ácido 4,5-dietilftálico

1,2-diciano-4,5-dietilbenceno (2,3 g, 12 mmol) se agitó con calentamiento en ácido sulfúrico al 75% (30 ml) a 150°C durante 3,5 h. La disolución de reacción se vertió en agua fría con hielo. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua, y se disolvieron en disolución de hidróxido de sodio acuoso al 10%. Los materiales insolubles se separaron por filtración, y el filtrado resultante se hizo ácido con ácido clorhídrico concentrado. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua, y se secaron para dar 1,5 g de ácido 4,5-dietilftálico.

(b) anhídrido 4,5-dietilftálico

30 El producto del anteriormente mencionado (a) (1,5 g, 6,7 mmol) se calentó a reflujo en anhídrido acético (10 ml) durante 1 h. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en disolución acuosa de hidróxido de sodio al 10%. Los materiales insolubles se recogieron por filtración, se lavaron con agua, y se secaron para dar 0,31 g del compuesto del título.

#### Ejemplo de Referencia 2

Anhídrido 3,5-dimetilftálico

35 4,6-dimetil-2-pirona (1,0 g, 8,1 mmol) y anhídrido 2-cloromaleico (1,5 g, 11 mmol) se agitaron con calentamiento a 160°C durante 3 h, y los cristales precipitados se purificaron por cromatografía en gel de sílice (cloroformo) para dar 0,91 g del compuesto del título.

#### Ejemplo de Referencia 3

Anhídrido 4,5-dimetilftálico

(a) 5,6-dimetil-3a,4,7,7a-tetrahidro-2-benzofuran-1,3-diona

40 A una disolución de anhídrido maleico (5,4 g, 55 mmol) en benceno (50 ml) se añadió gota a gota 2,3-dimetil-1,3-butadieno (6,3 ml, 55 mmol), y se agitó durante la noche a 25°C. Después de separar los materiales insolubles por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar 9,5 g de 5,6-dimetil-3a,4,7,7a-tetrahidro-2-benzofuran-1,3-diona.

(b) Anhídrido 4,5-dimetilftálico

45 A una disolución del anteriormente mencionado (a) (9,5 g, 53 mmol) en ácido acético (28 ml) se añadió gota a gota una disolución de bromo (6,1 ml, 0,12 mol) en ácido acético (28 ml) a 115°C durante un periodo de 45 minutos, y se calentó a reflujo durante 1 h. La disolución de reacción se dejó durante la noche, y los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con éter dietílico, seguido de secado para dar 3,5 g del compuesto del título.

#### Ejemplo de Referencia 4

50 Anhídrido 4,5-dimetoxiftálico



## (a) 4,5-dimetoxifitalida

5 Se añadió ácido 3,4-dimetoxibenzoico (5,0 g, 27 mmol) a formalina (36 ml) saturada con cloruro de hidrógeno gaseoso, y se agitó burbujeando cloruro de hidrógeno gaseoso a 65°C durante 2 h. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se añadió agua (16 ml), seguido de neutralización con amoníaco acuoso diluido (amoníaco acuoso concentrado:agua = 2:3). Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua, seguido de secado para dar 4,0 g de 4,5-dimetoxifitalida.

## (b) ácido 4,5-dimetoxiftálico

10 Una disolución acuosa 2N de hidróxido de sodio del producto del anteriormente mencionado (a) (3,0 g, 15 mmol) se añadió gota a gota con agitación a una disolución acuosa al 6% de permanganato de potasio (50 ml) con enfriamiento con hielo, y la disolución de reacción se agitó durante la noche elevando gradualmente la temperatura hasta 25°C. A la disolución de reacción se añadió etanol y el dióxido de manganeso precipitado se separó por filtración. El filtrado se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió metanol y se agitó durante 10 minutos. Después de que los materiales insolubles se separaron por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar 4,1 g de ácido 4,5-dimetoxiftálico.

## 15 (c) anhídrido 4,5-dimetoxiftálico

El producto del anteriormente mencionado (b) (4,1 g, 18 mmol) se calentó a reflujo en anhídrido acético (14 ml) durante 10 minutos. La disolución de reacción se vertió en agua fría con hielo, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y a continuación agua, se secó y se concentró a presión reducida para dar 1,8 g del compuesto del título.

20 **Ejemplo de Referencia 5**

Anhídrido 5,6-indandicarboxílico

## (a) 5,6-indandicarboxilato de dietilo

25 Se añadieron acetilendicarboxilato de dietilo (1,0 ml, 6,3 mmol) y dicarbonilciclopentadienilcobalto (0,1 ml, 0,62 mmol) gota a gota a una disolución de 1,6-heptadiino (0,72 ml, 6,3 mmol) en xileno (5 ml), y se agitó a 80°C durante 5 días. A la disolución de reacción se añadió ácido clorhídrico diluido, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró a presión reducida, seguido de purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (cloroformo, sucesivamente hexano:acetato de etilo = 10:1) para dar 0,36 g de 5,6-indandicarboxilato de dietilo.

## (b) ácido 5,6-indandicarboxílico

30 A una disolución del producto del anteriormente mencionado (a) (0,36 g, 1,4 mmol) en ácido acético (0,8 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,4 ml) y se agitó a 80°C durante la noche. A la disolución de reacción se añadió agua fría con hielo, y los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua, seguido de secado para dar 0,28 g de ácido 5,6-indandicarboxílico.

## (c) anhídrido 5,6-indandicarboxílico

35 El producto del anteriormente mencionado (b) (0,28 g, 1,4 mmol) se calentó a reflujo en anhídrido acético (6,7 ml) durante la noche. La disolución de reacción se vertió en agua fría con hielo, y los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua, seguido de secado para dar 0,25 g del compuesto del título.

**Ejemplo de Referencia 6**

Anhídrido 5,6,7,8-tetrahidro-2,3-naftalenodicarboxílico

40 Usando 1,7-octadiino como material de partida, se obtuvo el compuesto del título según el Ejemplo de Referencia 5.

**Ejemplo Referencia 7**

Anhídrido 1,3-dihidro-2-benzofuran-5,6-dicarboxílico

Usando éter propargílico como material de partida, se obtuvo el compuesto del título según el Ejemplo de Referencia 5.

45 **Ejemplo de Referencia 8**

Anhídrido 1,3-benzodioxol-5,6-dicarboxílico

Usando 1,2-dibromo-4,5-(metilendioxo)benceno, se obtuvo el compuesto del título según la síntesis de anhídrido

4,5-dietilftálico.

### Ejemplo de Referencia 9

5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-carboximetilisoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: ácido 2-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acético]

5 (a) 5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)isoindolin-1,3-diona

Anhídrido 4,5-dimetilftálico (1,7 g, 9,6 mmol) y 4-fluoroanilina (1,1 g, 9,6 mmol) se agitaron con calentamiento en dimetilformamida a 150°C durante 1 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción, y los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua, y se secaron. Los cristales resultantes se purificaron por cromatografía en gel de sílice (cloroformo) para dar 2,0 g de 5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)isoindolin-1,3-diona.

10  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,44 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ), 7,15-7,22 (2H, m, PhH), 7,38-7,45 (2H, m, PhH), 7,71 (2H, s,  $\text{C}_{4,7}\text{-H}$ )

(b) 5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-hidroxiisoindolin-1-ona

15 El producto del anteriormente mencionado (a) (1,0 g, 3,7 mmol) se suspendió en metanol (9 ml) y tetrahidrofurano (9 ml), y se le añadió borohidruro de sodio (0,15 g, 3,9 mmol) en porciones con agitación y con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. A la disolución de reacción se añadió agua, y los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua, seguido de secado para dar 0,95 g de 5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-hidroxiisoindolin-1-ona.

(c) 5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-etoxicarbonilmetilisoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: 2-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetato de etilo]

20 El producto del anteriormente mencionado (b) (0,90 g, 3,3 mmol) y (carboetoximetileno)trifenilfosforano (1,4 g, 3,9 mmol) se calentó a reflujo en tolueno (15 ml) en atmósfera de argón durante 3,5 h. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol = 50:1) para dar 0,37 g de 5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-etoxicarbonilmetilisoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: 2-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetato de etilo].

25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,18 (3H, t,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2,36 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,38 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,50 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 2,85 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 4,02-4,15 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4,56 (1H, dd, CH), 7,10-7,18 (2H, m, PhH), 7,27 (1H, s,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 7,48-7,54 (2H, m, PhH), 7,68 (1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ ).

(d) 5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-carboximetilisoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: ácido 2-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acético]

30 El producto del anteriormente mencionado (c) (0,20 g, 0,59 mmol) se agitó con calentamiento en metanol (1,5 ml) y disolución acuosa al 15% de carbonato de potasio (0,46 ml) a 75°C durante 4 h. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua al residuo seguido de extracción con éter dietílico. La capa acuosa se hizo ácida con ácido clorhídrico concentrado, y los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua, seguido de secado para dar 0,12 g del compuesto del título.

35  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,32 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,34 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,52 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 2,80 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 5,55 (1H, dd, CH), 7,26-7,30 (2H, m, PhH), 7,44 (1H, s,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 7,54 (1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7,57-7,61 (2H, m, PhH).

### Ejemplo de Referencia 10

Usando 5,6-dimetil-2-substitución-isoindolin-1,3-diona como material de partida, se obtuvo 5,6-dimetil-3-carboximetil-2-substitución-isoindolin-1-ona según el Ejemplo de Referencia 9.

### Ejemplo de Referencia 11

40 5,6-dimetil-2-(3-fluorofenil)-3-(4-metil-1-piperazinil)-carbonilmetilisoindolin-1-ona

45 5,6-dimetil-2-(3-fluorofenil)-3-carboximetil-isoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: ácido 2-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acético] (0,50 g, 1,6 mmol), 1-metilpiperazina (0,16 g, 1,6 mmol), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,31 g, 1,6 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (0,25 g, 1,6 mmol) se agitaron en tetrahidrofurano (40 ml) a 25°C durante 16 h. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1) para dar 0,56 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,16-2,26 (2H, m, piperazina), 2,27 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ), 2,36 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,37 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,34-2,42 (2H, m, piperazina), 2,41 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 2,91 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 3,20-3,31 (2H, m, piperazina), 3,64-3,72 (2H, m, piperazina), 5,77 (1H, dd, CH), 6,88-6,93 (1H, m, PhH), 7,38 (1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7,35-7,42 (2H, m, PhH), 7,58-7,62 (1H, m,

PhH), 7,68 (1H, s, C<sub>7</sub>-H)

### Ejemplo de Referencia 12

5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-carboxietilisoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: ácido 3-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]propionico]

5 (a) 5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-(2-hidroxietyl)-isoindolin-1-ona

10 A una disolución de borohidruro de litio (80 mg, 3,7 mmol) en tetrahidrofurano se añadió con agitación 5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-etoxicarbonilmetilisoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: 2-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetato de etilo] (0,63 g, 1,9 mmol) con enfriamiento con hielo y se agitó a 25°C durante 39 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua, seguido de secado para dar 0,51 g de 5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-(2-hidroxietyl)isoindolin-1-ona.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,01-2,25 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2,37 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,40 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,50 (2H, dd, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 5,28 (1H, dd, CH), 7,12-7,16 (2H, m, PhH), 7,32 (1H, s, C<sub>4</sub>-H), 7,52-7,55 (2H, m, PhH), 7,68 (1H, s, C<sub>7</sub>-H).

(b) 5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-mesiloxietil)-isoindolin-1-ona

15 A una disolución del producto del anteriormente mencionado (a) (0,20 g, 0,67 mmol) y trietilamina (0,14 ml, 1,0 mmol) en triclorometano se añadió cloruro de mesilo (0,06 ml, 0,78 mmol) y se agitó a 25°C durante 30 minutos. La disolución de reacción se lavó con agua, se secó, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida para dar 0,23 g de 5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-mesiloxietilisoindolin-1-ona.

20 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,26-2,45 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2,38 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,41 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,79 (3H, s, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>), 3,90-4,04 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 5,29 (1H, dd, CH), 7,14-7,18 (2H, m, PhH), 7,31 (1H, s, C<sub>4</sub>-H), 7,51-7,54 (2H, m, PhH), 7,70 (1H, s, C<sub>7</sub>-H).

(c) 5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-cianoetyl)-isoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: 3-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]propanonitrilo]

25 A una disolución en etanol al 80% del producto del anteriormente mencionado (b) (0,23 g, 0,63 mmol) se añadió cianuro de potasio (0,12 g, 1,9 mmol) y se calentó a reflujo durante 4 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y el disolvente se separó por destilación a presión reducida para dar 0,19 g de 5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-cianoetylisoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: 3-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]propanonitrilo].

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,77-1,99 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN), 2,28-2,41 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN), 2,38 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,42 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 5,29 (1H, dd, CH), 7,15-7,20 (2H, m, PhH), 7,26 (1H, s, C<sub>7</sub>-H), 7,50-7,53 (2H, m, PhH), 7,70 (1H, s, C<sub>4</sub>-H).

30 (d) 5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-carboxietil)-isoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: ácido 3-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]propiónico]

El producto del anteriormente mencionado (c) (0,18 g, 0,58 mmol) se calentó a reflujo en ácido clorhídrico (10 ml) concentrado durante la noche. A la disolución de reacción se añadió agua, y los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron para dar 0,15 g del compuesto del título.

### 35 Ejemplo de Referencia 13

5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-(4-metil-1-piperazinil)-carboniltilisoindolin-1-ona

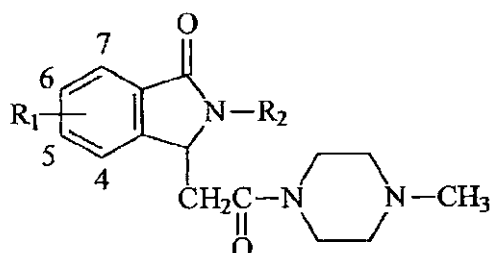
Usando 5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-carboxietilisoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: ácido 3-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]propiónico], se obtuvo el compuesto del título según el Ejemplo de Referencia 11.

40 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,64-1,98 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=O), 2,10-2,21 (2H, m, piperazina), 2,24 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 2,24-2,27 (2H, m, piperazina), 2,27-2,37 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=O), 2,37 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,39 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,04-3,07 (2H, m, piperazina), 3,41-3,56 (2H, m, piperazina), 5,32 (1H, dd, CH), 7,12-7,16 (2H, m, PhH), 7,26 (1H, s, C<sub>4</sub>-H), 7,55-7,58 (2H, m, PhH), 7,68 (1H, s, C<sub>7</sub>-H).

### Ejemplo de Referencia 14

45 Los compuestos mostrados en la Tabla 1 y 2, se obtuvieron de una manera similar a los descritos en los Ejemplos de Referencia 11 y 13.

Tabla 1



No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	punto de fusión (°C)
1	5 - CH <sub>3</sub>		cristales blancos
2	4,5 - di - CH <sub>3</sub>		153-162 (sal de 1-hidrocloruro)
3	4,6 - di - CH <sub>3</sub>		161-168 (sal de 1-hidrocloruro)
4	4,7 - di - CH <sub>3</sub>		160.5-170
5	5,7 - di - CH <sub>3</sub>		155-163 (sal de 1-hidrocloruro)
6	6,7 - di - CH <sub>3</sub>		154-162 (sal de 1-hidrocloruro)
7	5,6 - di - CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>		cristales blancos
8	5,6 - di - CH <sub>3</sub> O		cristales blancos

Los datos de RMN de cada compuesto en la Tabla 1 se muestran a continuación:

5 No.1 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,17-2,25 (2H, m, piperazina), 2,27 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 2,34-2,40 (2H, m, piperazina), 2,44 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 2,47 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,83 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 3,18-3,33 (2H, m, piperazina), 3,58-3,76 (2H, m, piperazina), 5,78 (1H, dd, CH), 7,10-7,18 (2H, m, PhH), 7,33 (1H, d ancho, C<sub>6</sub>-H), 7,41 (1H, s ancho, C<sub>4</sub>-H), 7,56-7,63 (2H, m, PhH), 7,79 (1H, d, C<sub>7</sub>-H)

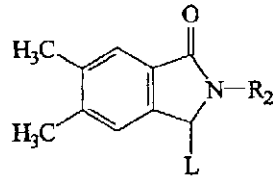
No.2 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,92-2,23 (4H, m, piperazina), 2,22 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 2,33 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,39 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,64 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 2,82 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 3,03-3,25 (2H, m, piperazina), 3,50-3,58 (2H, m, piperazina), 6,02 (1H, dd, CH), 6,87-6,91 (1H, m, PhH), 7,30-7,46 (3H, m, PhH y C<sub>6</sub>-H), 7,60-7,66 (2H, m, PhH y C<sub>7</sub>-H)

10 No.3 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,01-2,33 (4H, m, piperazina), 2,23 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 2,39 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,43 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,65 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 2,82 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 3,07-3,27 (2H, m, piperazina), 3,49-3,60 (2H, m, piperazina), 5,98 (1H, dd, CH), 6,87-6,92 (1H, m, PhH), 7,22 (1H, s, C<sub>5</sub>-H), 7,34-7,45 (2H, m, PhH), 7,56 (1H, s, C<sub>7</sub>-H), 7,62-7,66 (1H, m, PhH)

## ES 2 393 645 T3

- No.4 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,98-2,05 (1H, m, piperazina), 2,16-2,35 (3H, m, piperazina), 2,22 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 2,39 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,63 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 2,71 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,83 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 3,07-3,27 (2H, m, piperazina), 3,46-3,60 (2H, m, piperazina), 5,97 (1H, dd, CH), 6,87-6,92 (1H, m, PhH), 7,16 (1H, d, C<sub>6</sub>-H), 7,26 (1H, d, C<sub>5</sub>-H), 7,33-7,45 (2H, m, PhH), 7,63-7,66 (1H, m, PhH)
- 5 No.5 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,20-2,25 (2H, m, piperazina), 2,27 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 2,37-2,41 (2H, m, piperazina), 2,42 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,44 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 2,71 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,88 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 3,21-3,31 (2H, m, piperazina), 3,64-3,76 (2H, m, piperazina), 5,75 (1H, dd, CH), 6,88-6,92 (1H, m, PhH), 7,07 (1H, s, C<sub>6</sub>-H), 7,21 (1H, s, C<sub>4</sub>-H), 7,34-7,41 (2H, m, PhH), 7,59-7,62 (1H, m, PhH)
- 10 No.6 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,20-2,23 (2H, m, piperazina), 2,26 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 2,36-2,38 (2H, m, piperazina), 2,36 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,41 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 2,72 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,87 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 3,19-3,30 (2H, m, piperazina), 3,63-3,72 (2H, m, piperazina), 5,74 (1H, dd, CH), 6,89-6,94 (1H, m, PhH), 7,31-7,42 (4H, m, PhH y C<sub>4,5</sub>-H), 7,57-7,61 (1H, m, PhH)
- 15 No.7 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,25 (3H, t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,29 (3H, t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,20-2,22 (2H, m, piperazina), 2,26 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 2,35-2,37 (2H, m, piperazina), 2,43 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 2,72-2,77 (4H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,81 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 3,19-3,31 (2H, m, piperazina), 3,60-3,74 (2H, m, piperazina), 5,77 (1H, dd, CH), 7,11-7,15 (2H, m, PhH), 7,38 (1H, s, C<sub>4</sub>-H), 7,58-7,61 (2H, m, PhH), 7,73 (1H, s, C<sub>7</sub>-H)
- No.8 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,22-2,41 (4H, m, piperazina), 2,26 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 2,38 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 2,85 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 3,24-3,34 (2H, m, piperazina), 3,65-3,73 (2H, m, piperazina), 3,95 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,97 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 5,71 (1H, dd, CH), 7,12-7,16 (2H, m, PhH), 7,15 (1H, s, C<sub>4</sub>-H), 7,36 (1H, s, C<sub>7</sub>-H), 7,56-7,60 (2H, m, PhH).

Tabla 2



No.	R <sub>2</sub>	L	punto de fusión [°C]
1			124-132 (sal de 1-hidrocloruro)
2			137-138 (sal de 1-hidrocloruro)
3			79-84
4			cristales blancos
5			170-170.5 (sal de 1-hidrocloruro)
6			cristales blancos
7			141-141.5 (sal de 1-hidrocloruro)
8			cristales blancos
9			100.5-128 (sal de 1-hidrocloruro)
10			115.5-123.5 (sal de 1-hidrocloruro)
11			112.5-119 (sal de 1-hidrocloruro)
12			cristales blancos
13			142.5-144 (sal de 1-hidrocloruro)

Tabla 2 (cont.)


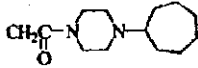

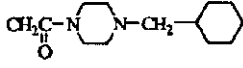

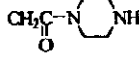

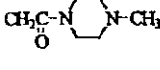

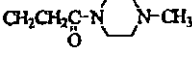

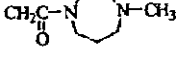

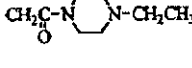

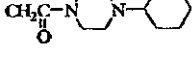

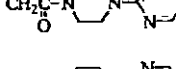

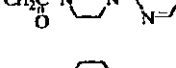





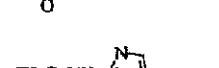

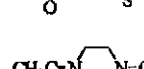

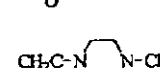


No.	R <sub>2</sub>	L	punto de fusión [°C]
14			<b>121-139</b> (sal de 1-hidrocloruro)
15			<b>108.5-116.5</b> (sal de 1-hidrocloruro)
16			<b>174.5-180</b> (sal de 1-hidrocloruro)
17			<b>146-151</b> (sal de 1-hidrocloruro)
18			<b>185-193</b> (sal de 1-hidrocloruro)
19			cristales blancos
20			<b>158-158.5</b>
21			<b>159.5-164.5</b> (sal de 1-hidrocloruro)
22			<b>189-192</b>
23			<b>207-207.5</b>
24			<b>156.5-160</b> (sal de 1-hidrocloruro)
25			<b>152-157.5</b> (sal de 1-hidrocloruro)
26			cristales blancos
27			<b>247.5-250</b>
28			<b>145-146</b> (sal de 1-hidrocloruro)
29			<b>138-144.5</b> (sal de 1-hidrocloruro)

Tabla 2 (cont.)


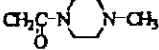







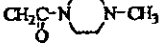


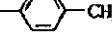
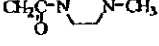
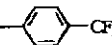
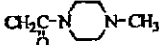
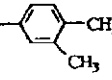
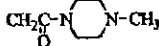
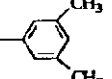
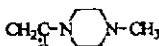
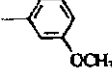
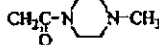
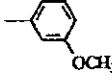

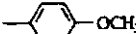
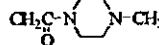
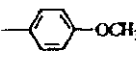

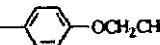
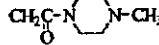
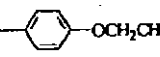
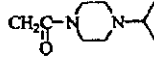
No.	R <sub>2</sub>	L	punto de fusión [°C]
30			<b>201.5-208.5</b> (sal de 1-hidrocloruro)
31			<b>105-105.5</b> (sal de 1-hidrocloruro)
32			<b>174.5-183</b> (sal de 1-hidrocloruro)
33			<b>136-141.5</b> (sal de 1-hidrocloruro)
34			<b>164.5-166.5</b> (sal de 1-hidrocloruro)
35			<b>156-161</b>
36			<b>163.5-167</b> (sal de 1-hidrocloruro)
37			<b>259.5-261.5</b> (sal de 1-hidrocloruro)
38			<b>163.5-164</b> (sal de 1-hidrocloruro)
39			<b>169.5-170</b>
40			<b>140-148</b> (sal de 1-hidrocloruro)
41			<b>146-151</b> (sal de 1-hidrocloruro)
42			<b>226.5</b> (se descompuso) (sal de 1-hidrocloruro)
43			<b>150-151</b> (sal de 1-hidrocloruro)
44			<b>141-148.5</b> (sal de 1-hidrocloruro)
45 (-)			<b>90.5-98</b> (sal de 1-hidrocloruro)



Tabla 2 (cont.)

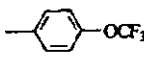
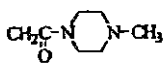
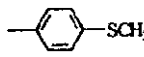
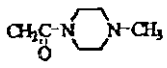
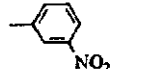
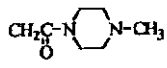
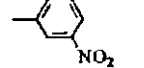
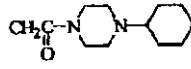
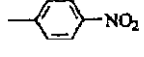
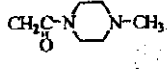
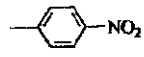
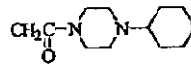
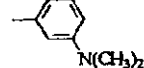
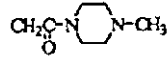
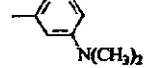
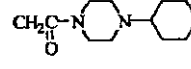
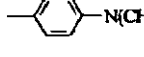
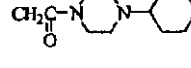
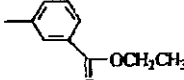
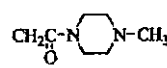
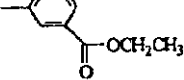
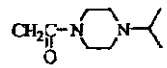
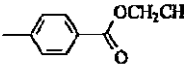
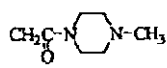
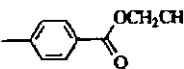
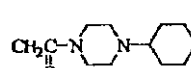

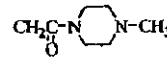

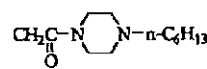
No.	R <sub>2</sub>	L	punto de fusión [°C]
46			<b>257-258.5</b>
47			<b>219-228</b> (sal de 1-hidrocloruro)
48			<b>172-175.5</b> (sal de 1-hidrocloruro)
49			<b>175-181</b> (sal de 1-hidrocloruro)
50			<b>194.5-195.5</b> (sal de 1-hidrocloruro)
51			<b>183.5-184</b> (sal de 1-hidrocloruro)
52			<b>158.5-162.5</b> (sal de 1-hidrocloruro)
53			<b>157-158</b> (sal de 1-hidrocloruro)
54			<b>197.5-203</b> (sal de 1-hidrocloruro)
55			<b>126-126.5</b> (sal de 1-hidrocloruro)
56 (-)			<b>74.5-82</b> (sal de 1-hidrocloruro)
57			<b>156.5-168</b> (sal de 1-hidrocloruro)
58			<b>145-146</b> (sal de 1-hidrocloruro)
59			<b>138-145</b>
60			<b>150-161</b> (sal de 1-hidrocloruro)

Tabla 2 (cont.)


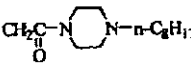

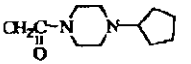

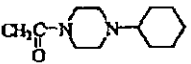

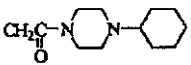
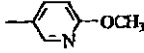
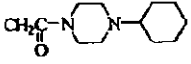

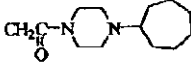

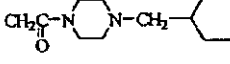

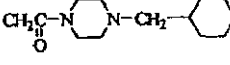

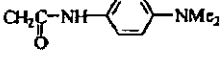

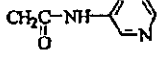

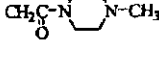

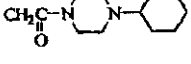

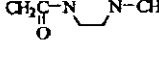

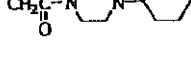



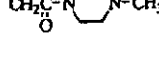
No.	R <sub>2</sub>	L	punto de fusión (°C)
61			<b>148.5-149</b> (sal de 1-hidrocloruro)
62			cristales blancos
63			<b>170.5-179</b> (sal de 1-hidrocloruro)
64			cristales blancos
65			<b>198-210.5</b> (sal de 1-hidrocloruro)
66			<b>180.5-185</b> (sal de 1-hidrocloruro)
67			<b>161-165.5</b> (sal de 1-hidrocloruro)
68			<b>180-184.5</b> (sal de 1-hidrocloruro)
69			<b>se descompuso 85</b> (sal de 1-hidrocloruro)
70			cristales blancos
71			<b>183.5-191.5</b> (sal de 1-hidrocloruro)
72			<b>178-180.5</b> (sal de 1-hidrocloruro)
73			<b>217.5-221.5</b>
74			<b>174.5-176</b> (sal de 1-hidrocloruro)
75			cristales blancos
76			cristales blancos

Tabla 2 (cont.)

No.	R <sub>2</sub>	L	punto de fusión [°C]
77			197-201 (sal de 1-hidrocloruro)
78			118-118
79			174-177
80			64-68
81			118.5-122.5
82			134-137
83			213-218
84			210.5-212.5
85			182-190
86			172-175
87			157.5-160.5
88			138-141
89			81-84
90			81-84
91			64-67

## Ejemplo de Referencia 15

5 5,6-dimetil-3-carboximetil-2-(3-piridil)isoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: ácido 2-[5,6-dimetil-3-oxo-2-(3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acético]

(a) 5,6-dimetil-2-(3-piridil)isoindolin-1,3-diona

10 Anhídrido 4,5-dimetilftálico (2,0 g, 11 mmol) y 3-aminopiridina (1,0 g, 11 mmol) se calentaron a reflujo en ácido acético (30 ml) durante 1,5 h. Después de reposar para enfriar, se le añadió agua, los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua, seguido de secado para dar 2,3 g de 5,6-dimetil-2-(3-piridil)isoindolin-1,3-diona.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,46 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ), 7,44 (1H, dd, PyH), 7,73 (2H, s,  $\text{C}_{4,7}\text{-H}$ ), 7,83 (1H, ddd, PyH), 8,62 (1H, dd, PyH), 8,87 (1H, d, PyH).

(b) 5,6-dimetil-3-hidroxi-2-(3-piridil)isoindolin-1-ona

5 El producto del anteriormente mencionado (a) (0,50 g, 2,0 mmol) se suspendió en metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (10 ml), y se le añadió borohidruro de sodio (75 mg, 2,0 mmol) en porciones con agitación con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. A la disolución de reacción se añadió agua, y los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua, seguido de secado para dar 0,40 g de 5,6-dimetil-3-hidroxi-2-(3-piridil)isoindolin-1-ona.

10 (c) 5,6-dimetil-3-etoxicarbonilmetil-2-(3-piridil)-isoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: 2-[5,6-dimetil-3-oxo-2-(3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetato de etilo]

15 El producto obtenido en el anteriormente mencionado (b) (0,40 g, 1,6 mmol) y (carboetoximetileno)trifenilfosforano (0,66 g, 1,9 mmol) se calentó a reflujo en tolueno (10 ml) en atmósfera de argón durante 4,0 h. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo:acetona = 5:1) para dar 0,37 g de 5,6-dimetil-3-etoxicarbonilmetil-2-(3-piridil)isoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: 2-[5,6-dimetil-3-oxo-2-(3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetato de etilo].

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,19 (3H, t,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2,37 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,39 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,54 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 2,91 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 4,03-4,15 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 5,58 (1H, dd, CH), 7,30 (1H, s,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 7,40 (1H, dd, PyH), 7,69 (1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 8,10 (1H, ddd, PyH), 8,48 (1H, dd, PyH), 8,79 (1H, d, PyH)

20 (d) 5,6-dimetil-3-carboximetil-2-(3-piridil)isoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: ácido 2-[5,6-dimetil-3-oxo-2-(3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acético]

25 El producto obtenido en el anteriormente mencionado (c) (0,20 g, 0,59 mmol) se agitó con calentamiento en metanol (1,5 ml) y disolución acuosa al 15% de carbonato de potasio (0,46 ml) a 75°C durante 4 h. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua al residuo seguido de extracción con éter dietílico. La capa de agua se hizo ácida con ácido clorhídrico concentrado, y los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavó con agua, seguido de secado para dar 0,12 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,34 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,36 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,61 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 2,87 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 5,69 (1H, dd, CH), 7,49 (1H, s,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 7,50 (1H, dd, PyH), 7,58 (1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 8,02 (1H, dd ancho, PyH), 8,44 (1H, d ancho, PyH), 8,84 (1H, d, PyH), 12,31 (1H, s ancho, COOH).

### Ejemplo de Referencia 16

30 5,6-dimetil-3-propoxicarbonilmetil-2-(3-piridil)-isoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: 2-[5,6-dimetil-3-oxo-2-(3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetato de propilo]

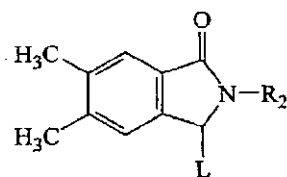
35 A una disolución de 5,6-dimetil-3-carboximetil-2-(3-piridil)isoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: ácido 2-[5,6-dimetil-3-oxo-2-(3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acético] (74 mg, 0,25 mmol), alcohol n-propílico (16 mg, 0,27 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (3 mg, 0,025 mmol) en diclorometano se añadió hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)carbodiimida (53 mg, 0,27 mmol) a 5°C y la temperatura se elevó a 25°C durante un periodo de 1,5 h. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, sucesivamente agua, se secó, y se concentró a presión reducida para dar 34 mg del compuesto del título.

40  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,88 (3H, t,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,58 (2H, sextete,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2,37 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,39 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,55 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 2,93 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 3,94-4,06 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 5,58 (1H, dd, CH), 7,30 (1H, s,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 7,40 (1H, dd, PyH), 7,69 (1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 8,10 (1H, ddd, PyH), 8,48 (1H, dd, PyH), 8,79 (1H, d, PyH)

### Ejemplo de Referencia 17

Los compuestos mostrados en la Tabla 3 se obtuvieron según el Ejemplo de Referencia 16.

Tabla 3



No.	R <sub>2</sub>	L	punto de fusión [°C]
1		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	230-232 (sal de 1-hidrocloruro)
2		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -	173.5-174
3		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -	81-81.5 (sal de 1-hidrocloruro)
4		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	cristales blancos
5		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	170-171.5
6		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	209-210.5 (sal de 1-hidrocloruro)
7		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	cristales blancos
8		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	154.5-158
9		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	cristales blancos
10		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	cristales blancos
11		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	93.5-101
12		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$	cristales blancos

Tabla 3 (cont.)




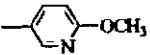
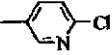
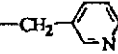









No.	R <sub>2</sub>	L	punto de fusión [°C]
13		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	162.5-169.5 (sal de 1-hidrocloruro)
14		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	125.5-126.5
15		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	141.5-145
16		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	124-124.5
17		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	140-142
18		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	cristales blancos
19		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	cristales blancos
20 (-)		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	140.5-143
21 (-)		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	129.5-133.5
22		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	141-143
23		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	116.5-117.5
24 (-)		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	134.5-135.5
25 (-)		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	128.5-130.5
26 (-)		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$	124-124.5
27		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	130-131

Tabla 3 (cont.)



















No.	R <sub>2</sub>	L	punto de fusión [°C]
28 (-)		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	138.5-140
29 (-)		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	111-115
30 (-)		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	129.5-130
31		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	113-114
32 (-)		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$	126-127.5
33 (-)		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	148.5-149
34 (-)		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	108-110
35 (-)		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	134.5-135.5
36 (-)		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	114.5-116.5
37		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	118-121
38		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	114.5-116
39		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	85-87.5
40 (-)		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 	187.5-191
41 (-)		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 	169-169.5
42 (-)		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 	159.5-160

Tabla 3 (cont.)



















No.	R <sub>2</sub>	L	punto de fusión [°C]
28 (-)		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	138.5-140
29 (-)		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	111-115
30 (-)		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	129.5-130
31		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	113-114
32 (-)		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$	126-127.5
33 (-)		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	148.5-149
34 (-)		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	108-110
35 (-)		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	134.5-135.5
36 (-)		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	114.5-116.5
37		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	118-121
38		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	114.5-116
39		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	85-87.5
40 (-)		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 	187.5-191
41 (-)		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 	169-169.5
42 (-)		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 	159.5-160



Tabla 3 (cont.)


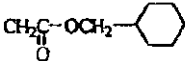

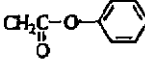

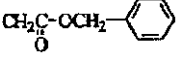

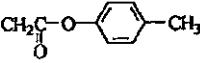

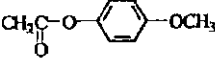

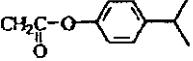

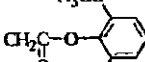

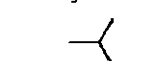

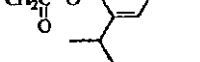

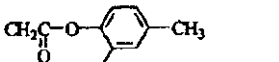

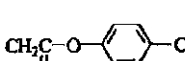

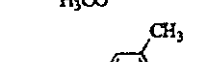



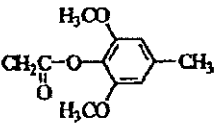

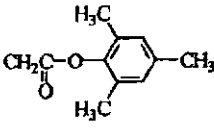

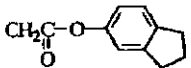

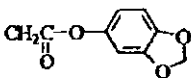

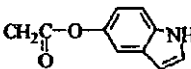

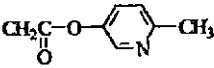

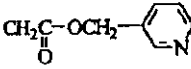

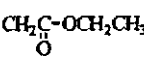
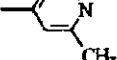
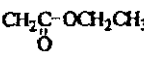
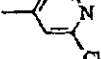
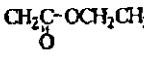

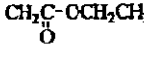
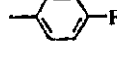

No.	R <sub>2</sub>	L	punto de fusión [°C]
43 (-)			141-141.5
44 (-)			165.5-166
45			119.5-122
46 (-)			162.5-163.5
47 (-)			143-144
48 (-)			201.5-202
49 (-)			160-160.5
50 (-)			200.5-202
51 (-)			141.5-148.6
52 (-)			140.5-141.5
53 (-)			128-141.5
54 (-)			155-155.5
55 (-)			142.5-145.5

Tabla 3 (cont.)

No.	R <sub>2</sub>	L	punto de fusión [°C]
56 (-)			162.5-167.5
57 (-)			172-172.5
58 (-)			157.5-159
59 (-)			139-143
60 (-)			180-184
61 (-)			142.5-143
62 (-)			150-151.5
63			140-144.5
64			120.5-125
65			143-143.5
66			195.5-196.5 (sal de 1-hidrocloruro)
67			123-124

## Ejemplo de Referencia 18

5,6-dimetil-3-hexil-2-(3-piridil)isoindolin-1-ona

5 (a) 5,6-dimetil-3-hexil-3-hidroxi-2-(3-piridil)-isoindolin-1-ona

10 Magnesio metálico (0,14 g, 5,6 mmol) y 1-bromohexano (0,78 ml, 5,6 mmol) se agitaron con calentamiento a 65°C en tetrahydrofurano anhidro (24 ml) en atmósfera de argón durante 2 h, y se les añadió 5,6-dimetil-2-(3-piridil)isoindolin-1,3-diona (0,40 g, 1,6 mmol), seguido de agitación a 25°C durante 15 minutos. La disolución de reacción se vertió en disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo:acetona = 5:1) para dar 0,23 g de 5,6-dimetil-3-hexil-3-hidroxi-2-(3-piridil)isoindolin-1-ona.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,56-1,09 (8H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0,73 (3H, t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,85-2,07 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,27 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,38 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 5,20 (1H, s ancho, OH), 7,22 (1H, dd, PyH), 7,31 (1H,

s, C<sub>4</sub>-H), 7,34 (1H, s, C<sub>7</sub>-H), 7,96 (1H, ddd, PyH), 8,29 (1H, dd, PyH), 8,78 (1H, d, PyH)

(b) 5,6-dimetil-3-hexilideno-2-(3-piridil)isoindolin-1-ona

5 El producto del anteriormente mencionado (a) (0,23 g, 0,69 mmol) se añadió a un disolvente mezcla de cloruro de metileno (3,5 ml) y ácido trifluoroacético (1,4 ml), y se le añadió trietilsilano (0,15 ml, 0,96 mmol) gota a gota, seguido de agitación a 25°C durante 2 h. La disolución de reacción se añadió a disolución acuosa 1N de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo:acetona = 5:1) para dar 91 mg de 5,6-dimetil-3-hexilideno-2-(3-piridil)isoindolin-1-ona.

10 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,91 (3H, t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,32-1,61 (6H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,42 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,47 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,66 (2H, q, =CHCH<sub>2</sub>), 5,47 (1H, t, =CHCH<sub>2</sub>), 7,70 (1H, s, C<sub>4</sub>-H), 7,73 (1H, s, C<sub>7</sub>-H), 8,04 (1H, dd, PyH), 8,48 (1H, d ancho, PyH), 8,91 (1H, d ancho, PyH), 9,00 (1H, s ancho, PyH).

(c) 5,6-dimetil-3-hexil-2-(3-piridil)isoindolin-1-ona

15 A una disolución del producto del anteriormente mencionado (b) (88 mg, 0,27 mmol) en etanol (10 ml) se añadieron 18 mg de 10% de paladio sobre carbono, y se agitó vigorosamente en atmósfera de hidrógeno a 25°C durante 2 h. La disolución de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo:acetona = 5:1) para dar 20 mg del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,77 (3H, t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0,77-1,20 (8H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,85-2,02 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,37 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,41 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 5,26 (1H, dd, CH), 7,26 (1H, s, C<sub>4</sub>-H), 7,39 (1H, dd, PyH), 7,68 (1H, s, C<sub>7</sub>-H), 8,15 (1H, dd ancho, PyH), 8,45 (1H, d ancho, PyH), 8,77 (1H, s ancho, PyH),

#### Ejemplo de Referencia 19

20 5,6-dimetil-2-(3-piridil)-3-(2-oxopentil)isoindolin-1-ona

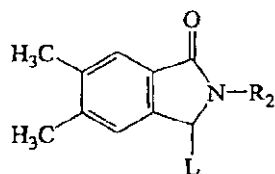
5,6-dimetil-3-hidroxi-2-(3-piridil)isoindolin-1-ona (0,30 g, 1,2 mmol) y 2-oxo-1-trifenilfosforanilidenopentano (0,61 g, 1,8 mmol) se calentó a reflujo en tolueno (20 ml) en atmósfera de argón durante 20 h. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo:acetona = 10:1) para dar 0,14 g del compuesto del título.

25 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,88 (3H, t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,58 (2H, sextete, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,33 (2H, t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,36 (6H, s ancho, CH<sub>3</sub>), 2,61 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 2,99 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 5,73 (1H, dd, CH), 7,22 (1H, s, C<sub>4</sub>-H), 7,39 (1H, dd, PyH), 7,68 (1H, s, C<sub>7</sub>-H), 8,10 (1H, ddd, PyH), 8,47 (1H, d ancho, PyH), 8,78 (1H, s ancho, PyH),

#### Ejemplo de Referencia 20

Los compuestos mostrados en la Tabla 4 se obtuvieron según el Ejemplo de Referencia 18 y 19.

Tabla 4



No.	R2	L	punto de fusión (°C)
1		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	141-150.5 (sal de 1-hidrocloruro)
2		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	137.5-139.5
3		CH <sub>2</sub> C(=O)CH <sub>3</sub>	141.5-144
4		CH <sub>2</sub> C(=O)CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	135-137
5		CH <sub>2</sub> C(=O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	118-120
6		CH <sub>2</sub> C(=O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	128-131

**Ejemplo de Referencia 21**

5,6-dimetil-2-(3-piridil)-3-mesiloxietilisoindolidin-1-ona

(a) 5,6-dimetil-2-(3-piridil)-3-(2-hidroxietil)-isoindolidin-1-ona

5 A una disolución de 5,6-dimetil-3-etoxicarbonilmetil-2-(3-piridil)isoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: 2-[5,6-dimetil-3-oxo-2-(3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetate de etilo] (8,4 g, 26 mmol) en metanol (250 ml) se añadió en porciones borohidruro de sodio (11 g, 0,52 mmol), y la mezcla de reacción se agitó con calentamiento a 80°C durante 3 h. A la disolución de reacción se añadió agua fría con hielo, y los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua, y se secaron para dar 6,0 g de 5,6-dimetil-2-(3-piridil)-3-(2-hidroxietil)isoindolin-1-ona.

10 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,05-2,13 (1H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2,22-2,30 (1H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2,38 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,41 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,53 (2H, t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 5,42 (1H, dd, CH), 7,35 (1H, s, C<sub>4</sub>-H), 7,40 (1H, dd, PyH), 7,70 (1H, s, C<sub>7</sub>-H), 8,16 (1H, ddd, PyH), 8,45 (1H, dd, PyH), 8,81 (1H, d, PyH).

(b) 5,6-dimetil-2-(3-piridil)-3-mesiloxietil-isoindolin-1-ona

15 A una disolución del producto del anteriormente mencionado (a) (5,5 g, 20 mmol) en cloruro de metileno (140 ml) se añadió trietilamina (5,4 ml, 29 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (2,4 ml, 21 mmol), y se agitó a 25°C durante 2 h. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1) para dar 5,5 g del compuesto del título.

20 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,32-2,50 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2,39 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,42 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,81 (3H, s, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>), 3,39-3,94 (1H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4,03-4,09 (1H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 5,43 (1H, dd, CH), 7,34 (1H, s, C<sub>4</sub>-H), 7,42 (1H, dd, PyH), 7,71 (1H, s, C<sub>7</sub>-H), 8,15 (1H, dd ancho, PyH), 8,49 (1H, d ancho, PyH), 8,82 (1H, d, PyH)

**Ejemplo de Referencia 22**

5,6-dimetil-2-(3-piridil)-3-(2-propoxietil)isoindolin-1-ona

Sodio metálico (6,4 mg, 0,28 mmol) se agitó con calentamiento en propanol (2 ml) a 110°C durante 1 h, y se le

añadió 5,6-dimetil-2-(3-piridil)-3-mesiloxietilisoindolin-1-ona (50 mg, 0,14 mmol), seguido de agitación con calentamiento a 90°C durante 3 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo:acetato de etilo = 1:1) para dar 12 mg del compuesto del título.

- 5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,85 (3H, t,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,50 (2H, sextete,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2,03-2,09 (1H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2,20-2,26 (1H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2,37 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,40 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3,17-3,33 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 5,39 (1H, dd, CH), 7,33 (1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7,39 (1H, dd, PyH), 7,69 (1H, s,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 8,13 (1H, ddd, PyH), 8,46 (1H, dd, PyH), 8,84 (1H, d, PyH).

#### Ejemplo de Referencia 23

- 10 5,6-dimetil-2-(3-piridil)-3[2-(propilamino)etil]isoindolin-1-ona

5,6-dimetil-2-(3-piridil)-3-mesiloxietilisoindolin-1-ona (0,11 g, 0,31 mmol) se agitó en n-propilamina (3 ml) a 25°C durante 6 h. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol = 15:1) para dar 85 mg del compuesto del título.

- 15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,81 (3H, t,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,38 (2H, sextete,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2,07-2,33 (6H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2,37 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,40 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 5,39 (1H, dd, CH), 7,31 (1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7,39 (1H, dd, PyH), 7,68 (1H, s,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 8,14 (1H, ddd, PyH), 8,44 (1H, dd, PyH), 8,82 (1H, d, PyH).

#### Ejemplo de Referencia 24

5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-(4-metil-1-piperazinil)-etilisoindolin-1-ona

- 20 Una disolución de 5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-mesiloxietilisoindolin-1-ona (0,27 g, 0,74 mmol), N-metilpiperazina (74 mg, 0,74 mmol) y trietilamina (74 mg, 0,74 mmol) en diclorometano se agitó a 25°C durante 60 h. La disolución de reacción se lavó con agua, se secó, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol = 15:1) para dar 33 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,93-2,34 (12H, m, piperazina y  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,20 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ), 2,39 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,43 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 5,41 (1H, dd, CH), 7,18-7,23 (2H, m, PhH), 7,42 (1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7,57-7,61 (2H, m, PhH), 7,59 (1H, s,  $\text{C}_7\text{-H}$ ).

- 25 **Ejemplo de Referencia 25**

5,6-dimetil-3-etilcarboniloxietil-2-(3-piridil)-isoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: propionato de 2-[5,6-dimetil-3-oxo-2-(3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]etilo]

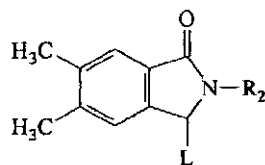
- 30 Una disolución de 5,6-dimetil-2-(3-piridil)-3-(2-hidroxi)etilisoindolin-1-ona (50 mg, 0,18 mmol), cloruro de propionilo (16 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (18 mg, 0,18 mmol) en diclorometano se agitó a 25°C durante 3 h. La disolución de reacción se lavó con agua, se secó, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1) para dar 43 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,00 (3H, t,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2,11 (2H, q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2,20-2,41 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2,38 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,41 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3,76-3,96 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 5,37 (1H, dd, CH), 7,30 (1H, s,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 7,41 (1H, dd, PyH), 7,69 (1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 8,18 (1H, d ancho, PyH), 8,47 (1H, d ancho, PyH), 8,79 (1H, s ancho, PyH).

- 35 **Ejemplo de Referencia 26**

Los compuestos mostrados en la Tabla 5 se obtuvieron según los Ejemplos de Referencia 22, 23, 24 y 25.

Tabla 5



No.	R2	L	punto de fusión [°C]
1		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	153-155
2		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	200-202 (sal de 1-hidrocloruro)
3		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	157-176 (sal de 1-hidrocloruro)
4		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	121.5-123.5
5		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	95-97.5
6		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	127-130
7		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	110-111.5
8		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	94-96
9		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	119-122
10		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	108-111.5
11		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	cristales blancos
12		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	117.5-122.5
13		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -N-CH <sub>3</sub>	265.4-269.5 (sal de 1-hidrocloruro)
14		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-C(=O)CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	126.5-128.5
15		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	138-140

## Ejemplo de Referencia 27

5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-(4-metil-1-piperazinil)-carbonilmetilisindolin-1-tiona y 5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-(4-

metil-1-piperazinil)tiocarbonilmetilisoindolin-1-tiona.

5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-(4-metil-1-piperazinil)carbonilmetilisoindolin-1-ona (60 mg, 0,15 mmol) y 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro (67 mg, 0,17 mmol) se calentaron a reflujo en tolueno (0,5 ml) en atmósfera de argón durante 30 minutos. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol = 30:1) para dar 14 mg y 25 mg del compuesto del título, respectivamente.

5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-(4-metil-1-piperazinil)-carbonilmetilisoindolin-1-tiona

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,16-2,42 (4H, m, piperazina), 2,27 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 2,37 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,38 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,48 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 2,73 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 3,18-3,36 (2H, m, piperazina), 3,49-3,76 (2H, m, piperazina), 5,80 (1H, dd, CH), 7,14-7,24 (2H, m, PhH), 7,33 (1H, s, C<sub>4</sub>-H), 7,47-7,56 (2H, m, PhH), 7,89 (1H, s, C<sub>7</sub>-H)

5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-(4-metil-1-piperazinil)-tiocarbonilmetilisoindolin-1-tiona

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,09-2,60 (4H, m, piperazina), 2,28 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 2,37 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,38 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,87 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 3,08 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 3,39-3,55 (2H, m, piperazina), 4,15-4,61 (2H, m, piperazina), 6,31 (1H, dd, CH), 7,15-7,24 (2H, m, PhH), 7,34 (1H, s, C<sub>4</sub>-H), 7,56-7,66 (2H, m, PhH), 7,90 (1H, s, C<sub>7</sub>-H)

### 15 Ejemplo de Referencia 28

5,6-dimetil-3-etoxicarbonilmetil-2-(3-piridil)-isoindolin-1-tiona [nombre de la IUPAC: 2-[5,6-dimetil-2-(3-piridinil)-3-tioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetato de etilo]

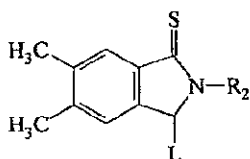
5,6-dimetil-3-etoxicarbonilmetil-2-(3-piridil)-isoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: 2-[5,6-dimetil-3-oxo-2-(3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetato de etilo] (0,10 g, 0,31 mmol) y 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro (69 mg, 0,17 mmol) se calentaron a reflujo en tolueno (1,5 ml) en atmósfera de argón durante 1 h. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo:acetona = 10:1) para dar 97 mg del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,15 (3H, t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,39 (6H, s ancho, CH<sub>3</sub>), 2,65 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 2,79 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 3,98-4,05 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5,63 (1H, dd, CH), 7,28 (1H, s, C<sub>7</sub>-H), 7,47 (1H, dd, PhH), 7,91 (1H, s, C<sub>4</sub>-H), 7,97 (1H, ddd, PyH), 8,65 (1H, dd, PyH), 8,75 (1H, d, PyH)

### Ejemplo de Referencia 29

Los compuestos mostrados en la Tabla 6 se obtuvieron según los Ejemplos de Referencia 27 y 28.

Tabla 6



No.	R <sub>2</sub>	L	punto de fusión (°C)
1			217.5 ~ 218.5 (sal de 1-hidrocloruro)
2			179.5 ~ 180 (sal de 1-hidrocloruro)
3			199.5 ~ 202.5
4			169.5 ~ 175
5			124 ~ 127
6 (-)			118 ~ 122.5

**Ejemplo de Referencia 30**

5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-[(E)-2-(4-metil-1-piperazinil)-2-oxoetilideno]isoindolin-1-ona

5 (a) 5,6-dimetil-3-[(E)-2-etoxi-2-oxoetilideno]-2-(4-fluorofenil)isoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: 2-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ilideno]acetato de etilo]

10 (E)-5,6-dimetil-3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-ilidenoacetato de etilo (0,20 g, 0,81 mmol) y 4-fluoroanilina (0,10 g, 0,89 mmol) se agitaron con calentamiento en ácido acético a 110°C durante 7 h. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió metanol al residuo. Los cristales resultantes se recogieron por filtración, y se secaron para dar 0,24 g de 5,6-dimetil-3-[(E)-2-etoxi-2-oxoetilideno]-2-(4-fluoro-fenil)isoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: 2-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ilideno]acetato de etilo].

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,30 (3H, t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,42 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,46 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 4,23 (2H, q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5,41 (1H, s, CH), 7,21-7,30 (4H, m, PhH), 7,70 (1H, s, C<sub>7</sub>-H), 8,89 (1H, s, C<sub>4</sub>-H)

(b) 5,6-dimetil-3-[(E)-2-hidroxi-2-oxoetilideno]-2-(4-fluorofenil)isoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: ácido 2-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ilideno]acético]

15 5,6-dimetil-3-[(E)-2-hidroxi-2-oxoetilideno]-2-(4-fluorofenil)isoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: ácido 2-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ilideno]acético] se obtuvo del producto del anteriormente mencionado (a) según (d) del Ejemplo de Referencia 9.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,40 (6H, s, CH<sub>3</sub>), 5,23 (1H, s, CH), 7,40-7,49 (4H, m, PhH), 7,69 (1H, s, C<sub>7</sub>-H), 8,84 (1H, s, C<sub>4</sub>-H)

20 (c) 5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-[(E)-2-(4-metil-1-piperazinil)-2-oxoetilideno]isoindolin-1-ona

El compuesto del título se obtuvo del producto de anteriormente mencionado (b) según el Ejemplo de Referencia 11.

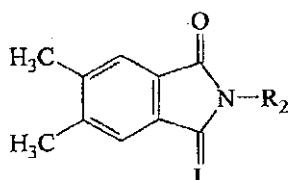


$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,28-2,35 (2H, m, piperazina), 2,30 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ), 2,39 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,40 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,46-2,48 (2H, m, piperazina), 3,44-3,46 (2H, m, piperazina), 3,79-3,81 (2H, m, piperazina), 5,54 (1H, s, CH), 7,20-7,25 (2H, m, PhH), 7,31-7,36 (2H, m, PhH), 7,68 (1H, s,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 7,89 (1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ )

### Ejemplo de Referencia 31

5 Los compuestos mostrados en la Tabla 7 se obtuvieron según el Ejemplo de Referencia 30

### Tabla 7

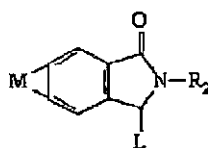


No.	R <sub>2</sub>	L	punto de fusión (°C)
1		$\text{CHC}(=\text{O})\text{-OCH}_2\text{CH}_3$	135-139
2		$\text{CHC}(=\text{O})\text{-N(CH}_2)_6\text{N-CH}_3$	78-82
3		$\text{CHC}(=\text{O})\text{-N(CH}_2)_6\text{N-CH}_3$	151-155

### Ejemplo 1

Los compuestos mostrados en la Tabla 8 se obtuvieron según los Ejemplos de Referencia 9 y 11.

Tabla 8



Na.	M	R <sub>2</sub>	L	punto de fusión [°C]
1	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>			182-184
2	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>			172-175
3	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>			185-187
4	OCH <sub>2</sub> O			185.5-187.5
5 (-)	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>			63-66
6 (referencia)	CH-CH-CH-CH			203-205.5

**Ejemplo de Referencia 32**

5,6-dimetil-2-(3-fluorofenil)-3-carboxiisindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: ácido 2-(3-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-1-isindolinocarboxílico]

## 5 (a) 4,5-dimetil-2-formilbenzoato de metilo

A una disolución de anhídrido 4,5-dimetilftálico (1,5 g, 8,5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (25 ml) se añadió una disolución de 1,0 mol/l de tri-terc-butoxialuminohidruo en tetrahidrofurano anhidro (8,5 ml) con enfriamiento con hielo y atmósfera de argón, y se agitó durante 1 h con enfriamiento con hielo. A la disolución de reacción se añadió agua fría con hielo, y los materiales insolubles se separaron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 5,6-dimetil-3-hidroxi-ftalida en bruto. A este se añadió yoduro de metilo (12 g, 85 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,4 g, 68 mmol), y se calentó a reflujo en acetona como disolvente durante 5 h. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo) para dar 0,64 g de 4,5-dimetil-2-formilbenzoato de metilo.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,35 (6H, s, CH<sub>3</sub>), 3,95 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 7,72 (1H, s, PhH), 7,74 (1H, s, PhH), 10,59 (1H, s, C(=O)H).

## 15 (b) 4,5-dimetil-2-[(3-fluorofenil)imino]-metil}benzoato de metilo

A una disolución del producto del anteriormente mencionado (a) (0,64 g, 3,3 mmol) en etanol absoluto (16 ml) se añadió 3-fluoroanilina (0,37 g, 3,3 mmol), y se agitó a 25°C durante 2 h. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo) para dar 0,45 g de 4,5-dimetil-2-[(3-fluorofenil)imino]metil}benzoato de metilo.

20 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,35 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,37 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,93 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 6,90-7,05 (3H, m, PhH), 7,31-7,36 (1H, m, PhH), 7,78 (1H, s, PhH), 8,00 (1H, s, PhH), 9,20 (1H, s, C(=N)H)

(c) 5,6-dimetil-2-(3-fluorofenil)-3-cianoisindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: 2-(3-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-1-isindolinocarbonitrilo]

25 El producto del anteriormente mencionado (b) (0,45 g, 1,6 mmol), cianotrimetilsilano (0,40 ml, 3,2 mmol) y cloruro de aluminio (13 mg) se agitaron en benceno anhidro (5,5 ml) a 25°C durante 20 h en atmósfera de argón. La disolución

de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se lavó con éter de petróleo para dar 0,35 g de 5,6-dimetil-2-(3-fluorofenil)-3-ciano-isoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: 2-(3-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-1-isoindolinocarbonitrilo].

5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,41 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,44 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 5,79 (1H, s, CH), 6,96-7,02 (1H, m, PhH), 7,40-7,47 (2H, m, PhH), 7,48 (1H, s, PhH), 7,65-7,70 (1H, m, PhH), 7,73 (1H, s, PhH)

(d) 5,6-dimetil-2-(3-fluorofenil)-3-carboxiisoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: ácido 2-(3-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-1-isoindolinocarboxílico]

El compuesto del título (24 g) se obtuvo del producto (0,34 g, 1,2 mmol) del anteriormente mencionado (c) según (d) del Ejemplo de Referencia 12.

### 10 Ejemplo de Referencia 33

5,6-dimetil-2-(3-fluorofenil)-3-(4-metil-1-piperazinil)-carbonilisoindolin-1-ona

Usando 24 mg de 5,6-dimetil-2-(3-fluorofenil)-3-carboxiindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: ácido 2-(3-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-1-isoindolinocarboxílico] se obtuvieron 10 mg del compuesto del título según el Ejemplo de Referencia 11. Punto de fusión: 200-202°C.

15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,00-2,38 (4H, m, piperazina), 2,20 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ), 2,37 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,38 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3,15-3,75 (4H, m ancho, piperazina), 5,93 (1H, s, CH), 6,85-6,91 (1H, m, PhH), 7,27-7,43 (3H, m, PhH y  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7,69 (1H, s,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 7,70-7,75 (1H, m, PhH)

### Ejemplo de Referencia 34

5,6-dimetil-2-(3-fluorofenil)-3-(4-metil-1-piperazinil)-carboniloxiisoindolin-1-ona

20 Una disolución de 5,6-dimetil-2-(3-fluorofenil)-3-hidroxiisoindolin-1-ona (83 mg, 0,31 mmol) en dimetilformamida anhidra (3 ml) se añadió a una suspensión de hidruro de sodio (13 mg, 0,34 mmol) al 65% en dimetilformamida anhidra (3 ml), y se agitó a 25°C durante 35 minutos. A continuación se le añadió una disolución de 1-clorocarbonil-4-metilpiperazina (50 mg, 0,31 mmol) en dimetilformamida anhidra, y se agitó con calentamiento a 70°C durante 5 h. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua al residuo, seguido de extracción con cloroformo. El extracto se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1). Los cristales resultantes se lavaron con éter de petróleo para dar 21 mg del compuesto del título. Punto de fusión: 146-148°C.

25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,38 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,40 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,73 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ), 3,01-3,14 (6H, m, piperazina), 3,18-3,24 (1H, m, piperazina), 3,32-3,38 (1H, m, piperazina), 6,43 (1H, s, CH), 6,85-6,91 (1H, m, PhH), 7,33-7,39 (1H, m, PhH), 7,36 (1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7,66 (1H, s,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 7,66-7,76 (2H, m, PhH)

30

### Ejemplo de Referencia 35

5,6-dimetil-2-(3-fluorofenil)-3-carboximetiloxi-isoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: ácido 2-[[2-(3-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]oxi]acético]

35 (a) 5,6-dimetil-2-(3-fluorofenil)-3-etoxicarbonilmetiloxiisoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: 2-[2-(3-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]oxi]acetato de etilo]

40 A una disolución de 5,6-dimetil-2-(3-fluorofenil)-3-hidroxiisoindolin-1-ona (0,15 g, 0,55 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se añadió hidruro de sodio al 60% (24 mg, 0,60 mmol), y se agitó en hielo durante 10 minutos. A continuación, se le añadió bromoacetato de etilo (67 ml, 0,60 mmol), y se agitó a 25°C durante la noche. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró a presión reducida para dar 0,19 g de 5,6-dimetil-2-(3-fluorofenil)-3-etoxicarbonilmetiloxi-isoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: 2-[[2-(3-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]oxi]-acetato de etilo]

45  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,17 (3H, t,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2,38 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,40 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3,56 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 3,73 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 4,05-4,11 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 6,52 (1H, s, CH), 6,87-6,95 (1H, m, PhH), 7,33-7,42 (1H, m, PhH), 7,43 (1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7,63-7,82 (2H, m, PhH), 7,66 (1H, s,  $\text{C}_7\text{-H}$ ).

(b) 5,6-dimetil-2-(3-fluorofenil)-3-carboximetiloxiisoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: ácido 2-[[2-(3-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]oxi]acético]

50 El producto (0,19 g, 0,53 mmol) del anteriormente mencionado (a) y NaOH 1N (0,59 ml) se agitó con calentamiento en metanol (5 ml) a 100°C. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa de agua se acidificó con ácido clorhídrico concentrado, se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, seguido de disolución saturada de NaCl, se secó, y se

concentró a presión reducida para dar 0,15 g del compuesto del título.

### Ejemplo de Referencia 36

5,6-dimetil-2-(3-fluorofenil)-3-[2-(4-metil-1-piperazinil)-2-oxoetoxi]isoindolin-1-ona

Usando 0,15 g de 5,6-dimetil-2-(3-fluorofenil)-3-carboximetiloxiisoindolin-1ona [nombre de la IUPAC: ácido 2-[[2-(3-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]oxi]acético], se obtuvieron 0,16 g del compuesto del título según el Ejemplo de Referencia 11. Punto de fusión: 196-197°C

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,15-2,37 (4H, m, piperazina), 2,25 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 2,38 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,40 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,01-3,15 (2H, m, piperazina), 3,36-3,46 (1H, m, piperazina), 3,54-3,64 (2H, m, piperazina y CH<sub>2</sub>), 3,80 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 6,58 (1H, s, CH), 6,88-6,93 (1H, m, PhH), 7,35-7,41 (1H, m, PhH), 7,43 (1H, s, C<sub>4</sub>-H), 7,63-7,77 (2H, m, PhH), 7,67 (1H, s, C<sub>7</sub>-H).

### Ejemplo de Referencia 37

(+)-5,6-dimetil-3-propoxicarbonilmetil-2-(3-piridil)-isoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: (+)-2-[5,6-dimetil-3-oxo-2-(3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetato de propilo] y (-)-5,6-dimetil-3-propoxicarbonilmetil-2-(3-piridil)-isoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: (-)-2-[5,6-dimetil-3-oxo-2-(3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetato de propilo]

(a) (+)-5,6-dimetil-3-carboximetil-2-(3-piridil)-isoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: ácido (+)-2-[5,6-dimetil-3-oxo-2-(3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acético] y (-)-5,6-dimetil-3-carboximetil-2-(3-piridil)isoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: ácido (-)-2-[5,6-dimetil-3-oxo-2-(3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acético]

El racémico 5,6-dimetil-3-carboximetil-2-(3-piridil)-isoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: ácido 2-[5,6-dimetil-3-oxo-2-(3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acético] se hizo reaccionar con (-)-feniletilamina para formar una sal, y la sal se sometió a recristalización fraccionada usando etanol. La sal resultante se trató con ácido clorhídrico 1N para dar (+)-5,6-dimetil-3-carboximetil-2-(3-piridil)isoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: ácido (+)-2-[5,6-dimetil-3-oxo-2-(3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acético].

Rotación óptica específica  $[\alpha]_{\text{D}}^{29} = +108,6^{\circ}$  (c=1,0, cloroformo:metanol = 1:1)

Usando (+)-feniletilamina, se obtuvo (-)-5,6-dimetil-3-carboximetil-2-(3-piridil)isoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: ácido (-)-2-[5,6-dimetil-3-oxo-2-(3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acético] según el método anteriormente mencionado.

Rotación óptica específica  $[\alpha]_{\text{D}}^{29} = -106,4^{\circ}$  (c=1,0, cloroformo:metanol = 1:1)

(b) (+)-5,6-dimetil-3-propoxicarbonilmetil-2-(3-piridil)-isoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: (+)-2-[5,6-dimetil-3-oxo-2-(3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetato de propilo] y (-)-5,6-dimetil-3-propoxicarbonilmetil-2-(3-piridil)isoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: (-)-2-[5,6-dimetil-3-oxo-2-(3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetato de propilo]

Usando los anteriormente mencionados productos del isómero (+) y del isómero (-), respectivamente, se obtuvieron los compuestos del título ópticamente activos según el Ejemplo de Referencia 16.

(+)-5,6-dimetil-3-propoxicarbonilmetil-2-(3-piridil)-isoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: (+)-2-[5,6-dimetil-3-oxo-2-(3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetato de propilo]

Rotación óptica específica  $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +106,3^{\circ}$  (c=1,0, cloroformo)

(-)-5,6-dimetil-3-propoxicarbonilmetil-2-(3-piridil)isoindolin-1-ona [nombre de la IUPAC: (-)-2-[5,6-dimetil-3-oxo-2-(3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetato de propilo]

Rotación óptica específica  $[\alpha]_{\text{D}}^{29} = -101,9^{\circ}$  (c=1,0, cloroformo)

### Ejemplo 2

Preparación para inyección

(a) El hidrocloreto (15 mg) del isómero (-) del compuesto en el Ejemplo de Referencia 11 y cloruro de sodio (45,0 mg) se disolvieron en agua destilada para inyección, y se completó el volumen total hasta 5,0 ml. La disolución acuosa se filtró en condiciones estériles para dar una disolución inyectable transparente.

(b) El hidrocloreto (15 mg) del isómero (-) del compuesto en el Ejemplo de Referencia 11 y glucosa (250,0 mg) se disolvieron en agua destilada para inyección, y se completó el volumen total hasta 5,0 ml. La disolución acuosa se filtró en condiciones estériles para dar una disolución inyectable transparente.

Ejemplo de ensayo farmacológico

Se evaluaron los efectos anestésicos de los compuestos de la presente invención.

5 Se usaron los compuestos obtenidos en los anteriores ejemplos. La sal de hidrocloreto del compuesto se disolvió en disolución salina para dar la composición de ensayo. Algunos compuestos, cuyas sales de hidrocloreto no eran solubles en agua, se disolvieron en agua en presencia de solubilizante, hidroxipropil-β-ciclodextrina.

La respectiva composición de ensayo se administró a ratones vía la vena de la cola y se evaluó el efecto anestésico por la aparición y duración de la pérdida del reflejo de enderezamiento. Los resultados se muestran en la Tabla 9.

**Tabla 9**

Compuesto No.	Actividad anestésica	Compuesto No.	Actividad anestésica
Tabla 1 No.2	+	Tabla 2 No.35	+
Tabla 1 No.5	++	Tabla 2 No.36	+++
Tabla 2 No.1	+++	Tabla 2 No.37	+
Tabla 2 No.2	+++	Tabla 2 No.38	++
Tabla 2 No.3	++	Tabla 2 No.39	++
Tabla 2 No.4	++	Tabla 2 No.40	+++
Tabla 2 No.5	++	Tabla 2 No.41	++
Tabla 2 No.6	+	Tabla 2 No.42	+++
Tabla 2 No.7	+++	Tabla 2 No.44	+++
Tabla 2 No.8	+++	Tabla 2 No.45(-)	++
Tabla 2 No.12	++	Tabla 2 No.48	++
Tabla 2 No.13	++	Tabla 2 No.52	+++
Tabla 2 No.15	+	Tabla 2 No.53	++
Tabla 2 No.17	+++	Tabla 2 No.55	++
Tabla 2 No.20	+++	Tabla 2 No.56(-)	++
Tabla 2 No.21	++	Tabla 2 No.60	+
Tabla 2 No.24	+	Tabla 2 No.62	+
Tabla 2 No.28	+++	Tabla 2 No.63	+
Tabla 2 No.29	+++	Tabla 2 No.66	+
Tabla 2 No.31	++	Tabla 2 No.67	+
Tabla 2 No.33	+++	Tabla 2 No.68	+
Tabla 2 No.34	++	Tabla 2 No.87	+++

Todos los compuestos mostrados son ejemplos de referencia.

Tabla 9 (cont.)

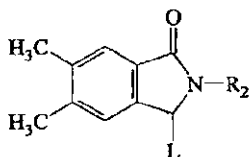
Compuesto No.	Actividad anestésica	Compuesto No.	Actividad anestésica
Tabla 3 No.4	+	Tabla 4 No.5	++
Tabla 3 No.6	+++	Tabla 5 No.2	+
Tabla 3 No.7	++	Tabla 5 No.3	++
Tabla 3 No.14	+	Tabla 5 No.4	+++
Tabla 3 No.15	+	Tabla 5 No.5	+++
Tabla 3 No.19	++	Tabla 5 No.6	+
Tabla 3 No.23	++	Tabla 5 No.7	+++
Tabla 3 No.27	++	Tabla 5 No.10	++
Tabla 3 No.28(-)	++	Tabla 6 No.1	++
Tabla 3 No.29(-)	++	Tabla 6 No.2	++
Tabla 3 No.38	+	Tabla 6 No.4	+
Tabla 3 No.39	++	Tabla 7 No.1	+++
Tabla 3 No.49(-)	+++	Tabla 8 No.1	+++
Tabla 3 No.52(-)	++	Tabla 8 No.3	+++
Tabla 3 No.54(-)	++	Tabla 8 No.4	+++
Tabla 3 No.56(-)	+++	Tabla 8 No.5(-)	+++
Tabla 3 No.57(-)	++	Propofol	+++
Tabla 4 No.2	++	Tripental sódico	++

Ejemplos de referencia excepto para los compuestos de la Tabla 8 Nos. 1, 3, 4 y 5.

5 Se determinó el índice terapéutico (T.I.) del compuesto. Se determinó el valor  $HD_{50}$ , la mínima dosis a la que por lo menos se observaron 30 segundos de pérdida del reflejo de enderezamiento en el 50% de los ratones inyectados, y el valor  $LD_{50}$ , la dosis letal 50%. A continuación se obtuvo el T.I. de  $LD_{50}/HD_{50}$ . Los resultados se muestran en la Tabla 10. Para el propósito de comparación, el T.I. de los anestésicos intravenosos clínicamente usados, propofol y tiopental sódico, que se describieron en la solicitud de patente japonesa abierta a consulta por el público No. 50-154410, se muestran en la tabla.

10

Tabla 10

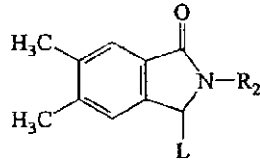


	R <sub>2</sub>	L	HD <sub>50</sub> (mg/kg)	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	T. I. (ratón)	
Ejemplos de Referencia	racémico			6.92	92.00	13.29
	(+)			25.13	>120	>4.78
	(-)			1.90	64.69	34.05
	(-)			10.00	>120	>12.00
	(-)			12.61	>120	>9.52
	racémico			27.10	>100	>3.69
	(+)			75.35	>120	>1.59
	(-)			20.47	>120	>5.86
	(-)			23.07	>120	>5.20
	(-)			14.51	>120	>8.27
(-)			14.33	>120	>8.37	
Ejemplo	(-)		2.17	120	55.30	
Propofol			13.5	56	4.14	
Tiopental sódico			23.5	100	4.26	

Como se muestra en la tabla 10, la dosis letal 50% (LD<sub>50</sub>) del compuesto de ensayo es mucho más alta que la HD<sub>50</sub>, que es un indicador de la acción anestésica, y la más alta LD<sub>50</sub> entre los compuestos de ensayo era más de 120 mg/kg (i.v.). Esto quiere decir que la composición anestésica de la invención tiene un margen de seguridad muy amplio. El propofol y el tiopental sódico, los anestésicos más populares, tienen márgenes de seguridad significativamente más estrechos.

Se determinó el tiempo de inducción de la anestesia, el tiempo desde la inyección completa del compuesto (2x HD<sub>50</sub>) hasta la pérdida del reflejo de enderezamiento, y el tiempo de recuperación después de despertar, el tiempo desde que el reflejo de enderezamiento volvió a ser normal hasta que el animal volvió a moverse espontáneamente. Los resultados se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11 (Ejemplos de Referencia)



	R <sub>2</sub>	L	Tiempo de inducción de la anestesia	Tiempo de recuperación después de despertar
(-)			0'00"	6'44"
(-)			0'23"	4'24"
racémico			0'13"	3'32"
(-)			0'02"	1'08"
Propofol			0'08"	4'02"

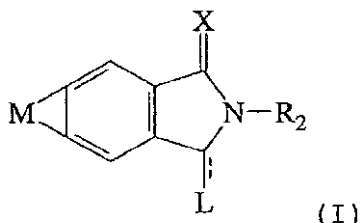
5

Como se muestra en la tabla 11, los derivados de isoindolina proporcionan una rápida inducción y recuperación de la anestesia.



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



5 en la que M representa junto con la estructura de isoindolina un grupo cíclico saturado de 5 o 6 miembros que puede opcionalmente tener 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en azufre, nitrógeno y oxígeno;

X es oxígeno o azufre:

10 R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en fenilo, bencilo, piridilo, piridilmetilo, pirimidinilo, ciclohexilo, metilpiperazinilo, indanilo y naftilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos; con tal de que cuando R<sub>2</sub> es fenilo, las posiciones 3 y 4 del resto fenilo no están sustituidas con grupos alcoxi al mismo tiempo:

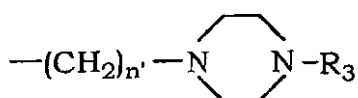
-----

representa un enlace sencillo o doble enlace: y

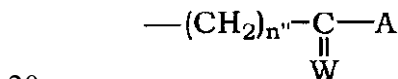
L es

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-H

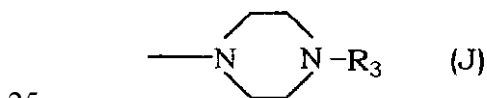
15 en la que n es un número entero de 1-8;



en la que R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C<sub>1-8</sub> lineal o ramificado, alquilo de C<sub>1-3</sub> sustituido con por lo menos un átomo de flúor, grupos ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclohexilmetilo, bencilo, 2-piridilo y 2-pirimidinilo, n' es un número entero de 1-3;

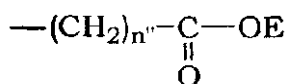


en la que W es un átomo de oxígeno o azufre, A se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C<sub>1-5</sub> lineal o ramificado, 2-dimetilaminoetilamino, 2-tiazolilamino, 4-metilhomopiperazinilo, 4-piperidinopiperidino, dimetilaminoanilino, piridilamino, piperidino, 4-etoxicarbonilpiperidino, 4-carboxipiperidino y un grupo representado por la fórmula (J):

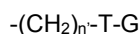


en la que R<sub>3</sub> es como se define anteriormente,

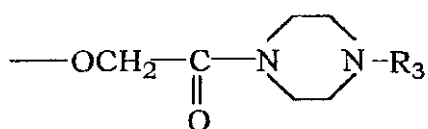
n' es un número entero de 0-3;



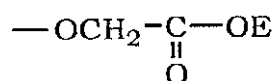
- 5 en la que E se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo o alqueno de C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, alquilo de C<sub>1-3</sub> sustituido con por lo menos un átomo de flúor, 2-metoxietilo, 2-metiltoetilo, 2-dimetilaminoetilo, fenilo, piridilo, bencilo, piridilmetilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahydro-2H-pirano, ciclohexilmetilo, 1-metil-4-piperidilo, indanilo, 1,3-benzodioxolilo y 1H-indolilo, en las que fenilo y piridilo pueden opcionalmente estar sustituidos con el grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, isopropilo y alilo, n'' es un número entero de 0-3;



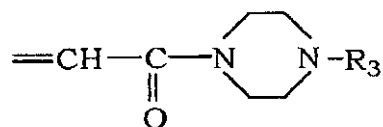
- 10 en la que T es oxígeno, azufre o NH, G se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C<sub>1-5</sub> lineal o ramificado, alquilo de C<sub>1-3</sub> sustituido con por lo menos un átomo de flúor, 2-metoxietilo y alquilcarbonilo, n' es un número entero de 1-3;



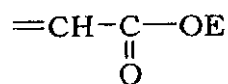
en la que R<sub>3</sub> es como se define anteriormente;



en la que E es como se define anteriormente;



en la que R<sub>3</sub> es como se define anteriormente; o



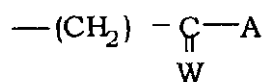
en la que E es como se define anteriormente

o una de sus sales.

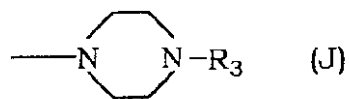
- 15 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que M se selecciona del grupo que consiste en  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-  
 -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>- y  
 -OCH<sub>2</sub>O-.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R<sub>2</sub> es un fenilo opcionalmente sustituido o un piridilo opcionalmente sustituido.

- 20 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que L es

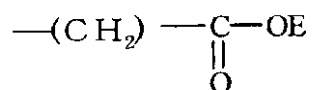


en la que W es oxígeno, A se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C<sub>1-5</sub> lineal o ramificado y un grupo de fórmula (J):



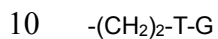
en la que R<sub>3</sub> es metilo o isopropilo.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que L es



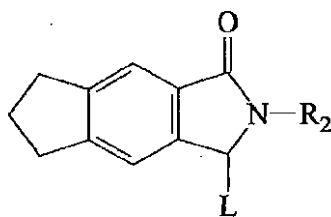
en la que E se selecciona del grupo que consiste en propilo, isobutilo y fenilo sustituido con por lo menos uno de metilo y/o metoxi.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que L es

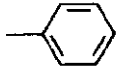
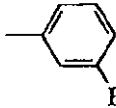

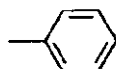
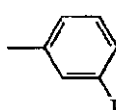

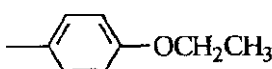


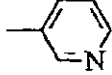
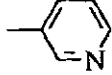
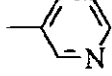
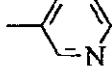
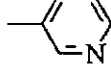
en la que T es oxígeno o azufre, G es etilo o propilo.

7. El compuesto de la reivindicación 1, que está representado por la fórmula:



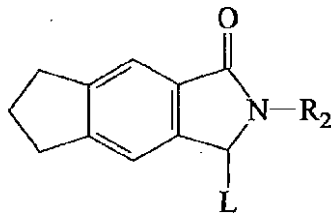
en la que R<sub>2</sub> y L se seleccionan de las siguientes combinaciones:

R <sub>2</sub>	L
	$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{piperazine})\text{N-CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{piperazine})\text{N-CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{piperazine})\text{N-CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{piperazine})\text{N-CH(CH}_3)_2$
	$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{piperazine})\text{N-CH(CH}_3)_2$
	$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{piperazine})\text{N-CH(CH}_3)_2$
	$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{piperazine})\text{N-CH}_3$

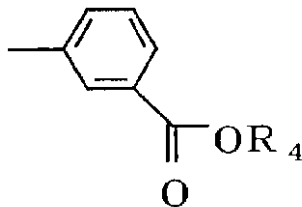
R <sub>2</sub>	L
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})_2$

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

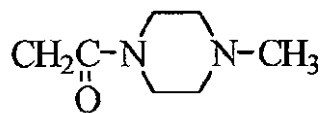
8. El compuesto de la reivindicación 1, representado por la fórmula



5 en la que R<sub>2</sub> es



en la que R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C<sub>1-5</sub>, fenilo opcionalmente sustituido y bencilo opcionalmente sustituido, y L es



10 9. Una composición anestésica para inducir efecto sedante y anestesia en un mamífero, que comprende una

cantidad efectiva anestésica del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. La composición de la reivindicación 9, que es para inyección intravenosa.

5 11. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para fabricar una composición farmacéutica para inducir efecto sedante y anestesia en un mamífero.