

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 545**

51 Int. Cl.:

C07D 471/10 (2006.01)

C07D 487/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2011** **E 11775165 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014** **EP 2563791**

54 Título: **Un procedimiento de preparación de una sal de amonio cuaternario utilizando fosfato**

30 Prioridad:

26.04.2010 US 327804 P

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

26.01.2015

73 Titular/es:

SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.
(100.0%)

6-8, Dosho-machi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi
Osaka 541-8524, JP

72 Inventor/es:

AE, NOBUYUKI y
FUJIWARA, YUJI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 527 545 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

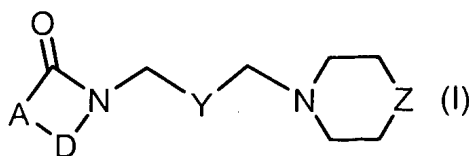
Un procedimiento de preparación de una sal de amonio cuaternario utilizando fosfato

5 **Campo técnico**

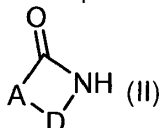
La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de sales de amonio cuaternario.

10 **Técnica anterior**

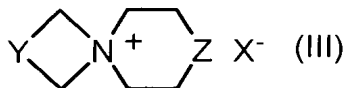
Se sabe que un derivado de imida o una sal del mismo, cuyo ejemplo típico es un compuesto de fórmula (8) mencionado más adelante o una sal de adición de ácido del mismo es útil como un medicamento para tratar la esquizofrenia, el trastorno psiquiátrico senil, el trastorno bipolar, la neurosis, etc. (Referencia de Patente 1). Y, también se informa sobre algunos procedimientos para la preparación de un derivado de imida de la siguiente fórmula (I):



en donde A es un grupo alquileo C2-C4 opcionalmente sustituido u otro, D es un grupo carbonilo u otro, Y es un grupo alquileo C1-C2 opcionalmente sustituido, Z es un grupo imino opcionalmente sustituido u otro. Por ejemplo, la Referencia de Patente 2 describe un procedimiento para preparar el derivado de imida de la fórmula mencionada anteriormente (I) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

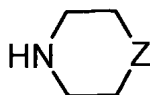


en donde A es un grupo alquileo C2-C4 opcionalmente sustituido u otro, y D es un grupo carbonilo u otro, y una sal de amonio cuaternario de fórmula (III):

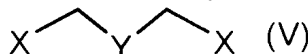


en donde Y es un grupo alquileo C1-C2 opcionalmente sustituido, Z es un grupo imino opcionalmente sustituido u otro, X⁻ es un contraión en presencia de una base inorgánica sólida y agua.

Además, la Referencia de Patente 3 describe que el compuesto de fórmula (III) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



en donde Z es un grupo imino opcionalmente sustituido u otro, y un compuesto de fórmula (V):



en donde X es un grupo que puede convertirse en el contraión X⁻ anterior después de la escisión, e Y es un grupo alquileo C1-C2 opcionalmente sustituido en presencia de carbonato de potasio cuya área de superficie específica es inferior a 1,8 m²/g.

Además, la Referencia de Patente 4 describe un procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula (III) que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) y el compuesto de fórmula (V) en un disolvente orgánico en presencia de carbonato de potasio cuyo tamaño medio de partícula (D 50%) no es mayor de 200 μm.

Sin embargo, estos procedimientos tienen algunos problemas en los procedimientos de preparación, por ejemplo, el producto de fórmula (I) contiene un subproducto (en lo sucesivo, denominado "subproducto (R)"), o el tiempo de reacción de los procedimientos de preparación de es inestable. Tal subproducto (R) podría causar la pérdida de calidad del compuesto imida de fórmula (I), por lo que es necesario eliminar el subproducto a través de una purificación. Por lo tanto, se ha deseado reducir adicionalmente la producción del subproducto (R) y estabilizar el tiempo de reacción desde el punto de vista del rendimiento del producto y el coste de producción.

[Técnica anterior]

[Referencia de Patente]

[Referencia de Patente 1] JP 2800953 B
 [Referencia de Patente 2] JP 2003-160583 A
 [Referencia de Patente 3] JP 2006-169155 A
 [Referencia de Patente 4] JP 2006-169154 A

Descripción de la invención

(Problema a resolver por la invención)

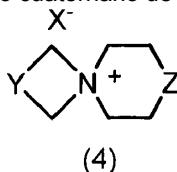
En la situación, los autores de la presente invención han estudiado extensamente para reducir la producción de subproducto (R) y han encontrado a continuación que la causa de la producción de subproducto (R) es el carbonato de potasio que se utiliza en la reacción del compuesto (IV) y el compuesto (V) como base. Y, los inventores han estudiado más extensamente otras bases en lugar del carbonato de potasio que se ha entendido como una base óptima en el procedimiento de reacción y después han encontrado que la producción de subproducto (R) se puede reducir mediante el uso de fosfato de potasio dibásico con una pequeña cantidad de agua como base en lugar de carbonato de potasio en la reacción entre el siguiente compuesto de fórmula (1) y el siguiente compuesto de fórmula (2), y el procedimiento mejorado permite estabilizar el tiempo de reacción. Basándose en los nuevos hallazgos, se ha completado la presente invención.

(Medios para resolver el problema)

Las presentes invenciones son las siguientes.

Término 1:

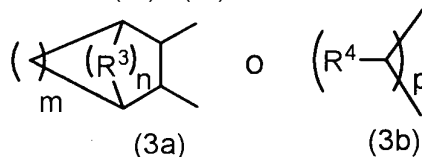
Un procedimiento para preparar una sal de amonio cuaternario de fórmula (4):



en donde

X es un átomo de halógeno, un grupo alquil(C1-C6)sulfoniloxi, o un grupo aril(C6-C10)sulfoniloxi, y X⁻ es un contraión del mismo,

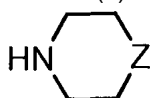
Y es un sustituyente de la siguiente fórmula (3a) o (3b)



en donde R³ es independientemente metileno o un átomo de oxígeno; R⁴ es independientemente un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, o un grupo hidroxilo; m y n son independientemente 0, 1, 2, o 3; y p es 1 o 2, y

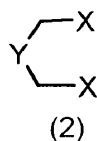
Z es =NR¹ o =CH-R² en donde R¹ es un grupo alquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C7, un grupo cicloalqueno C5-C7, un grupo arilo C6-C10, o un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros; R² es un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, grupo alquil(C1-C6)tio, un grupo cicloalquilo C3-C7, un grupo cicloalquil(C3-C7)oxi, un grupo cicloalquil(C3-C7)tio, un grupo cicloalqueno C5-C7, un grupo cicloalqueno(C5-C7)oxi, un grupo cicloalqueno(C5-C7)tio, un grupo arilo C6-C10, un grupo aril(C6-C10)oxi, un grupo aril(C6-C10)tio, grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, un grupo heteroariloxi monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, o un grupo heteroarilitio monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros,

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1):



(1)

en donde Z se define como antes, con 1 a 2 moles de un compuesto de fórmula (2):



en donde X se selecciona independientemente entre los anteriormente definidos, e Y se define como antes, por un mol del compuesto de fórmula (1) en presencia de 1 a 5 moles de un fosfato por mol del compuesto de fórmula (1) y de 0,01 a 0,1 partes en peso de agua por una parte en peso del fosfato.

5 Término 2:
El procedimiento del Término 1 en donde X es independientemente un grupo alquil(C1-C6)sulfoniloxi, o un grupo aril(C6-C10)sulfoniloxi.

10 Término 3:
El procedimiento del Término 2 en donde X es un grupo metanosulfoniloxi.

15 Término 4:
El procedimiento de una cualquiera de Términos de 1 a 3 en donde Y es el sustituyente de fórmula (3a).

Término 5:
El procedimiento del Término 4 en donde m es 2 y n es 0.

Término 6:
El procedimiento de cualquiera de los términos 1 a 5, donde Z es = NR¹.

25 Término 7:
El procedimiento del Término 6 en donde R¹ es un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros.

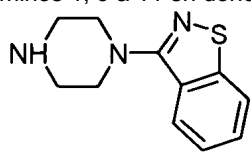
30 Término 8:
El procedimiento del Término 7 en donde R¹ es 1,2-benzisotiazol-3-ilo.

Término 9:
El procedimiento de uno cualquiera de los Términos 1 a 8 en el que el fosfato es fosfato de potasio dibásico.

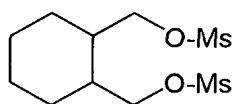
Término 10:
El procedimiento de uno cualquiera de los Términos 1 a 9 en el que el fosfato es 1 a 3 moles por mol del compuesto de fórmula (1).

Término 11:
El procedimiento de cualquiera de los Términos 1 a 10, donde la cantidad de agua es de 0,01 a 0,05 partes en peso por una parte en peso del fosfato.

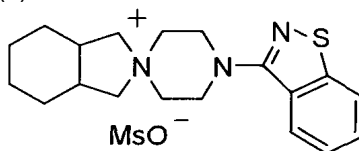
Término 12:
El procedimiento de uno cualquiera de los Términos 1, 9 a 11 en donde el compuesto de fórmula (1) es



el compuesto de fórmula (2) es

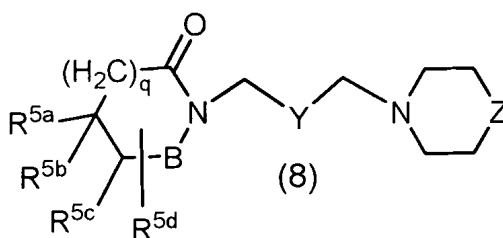


y
la sal de amonio cuaternario de fórmula (4) es



5
Término 13:

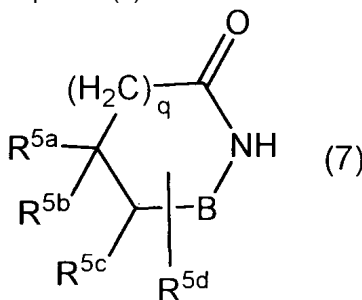
Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula



10
en donde

B es un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo,
R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, y R^{5d} son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4,
alternativamente R^{5a} y R^{5b}, o R^{5a} y R^{5c} pueden tomarse juntos para formar un anillo hidrocarbonado, o R^{5a}
y R^{5c} se pueden tomar juntos para formar un anillo hidrocarbonado aromático, en donde el anillo
hidrocarbonado puede ser puenteado con alquileno C1-C4 o un átomo de oxígeno en donde el alquileno
C1-C4 y el anillo hidrocarbonado pueden estar sustituidos con al menos un alquilo C1-C4,
q es 0 o 1, y

Y y Z se definen como en el Término 1,
20 que comprende hacer reaccionar la sal de amonio cuaternario (4) preparada de acuerdo con una cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 12 con el siguiente compuesto (7):



25
en donde B, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, y q se definen como antes, en presencia de una base inorgánica sólida.

Término 14:

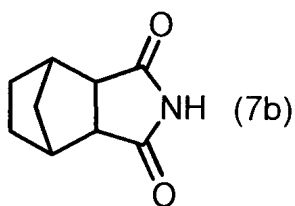
El procedimiento del Término 13 en donde B es un grupo carbonilo.

30
Término 15:

El procedimiento del Término 13 o 14 en donde R^{5a} y R^{5c} se toman juntos para formar un anillo hidrocarbonado que
puede estar puenteado con alquileno C1-C4, y R^{5b} y R^{5d} son átomos de hidrógeno.

35
Término 16:

El procedimiento del Término 15 donde el Compuesto (7) es el siguiente compuesto de fórmula (7b):



Término 17:

- 5 El procedimiento de uno cualquiera de Términos 13 a 16, en donde el Compuesto (8) es (3aR, 4S, 1R, 7aS)-2-*{(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazin-1-ilmetil]ciclohexilmetil}*hexahidro-4,7-metano-2H-isoindol-1,3-diona.

(Efecto de la invención)

- 10 De acuerdo con la presente invención, la producción de subproducto (R) se puede mantener baja debido a que la reacción no incluye carbonato de potasio. Además, la reacción se lleva a cabo con una pequeña cantidad de agua, con lo que la variación desfavorable del tiempo de reacción causada por tal medio de reacción heterogéneo se puede estabilizar. En consecuencia, la presente reacción se puede llevar a cabo de manera constante (es decir, acortando el tiempo de reacción y mejorando de la velocidad de transformación) y hace posible la preparación de sal de amonio cuaternario (4) de alta calidad en forma estable, en particular con una ventaja industrial.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

- 20 En lo sucesivo, la presente invención se ilustra adicionalmente. El número descrito adicionalmente en cada "sustituyente", tal como "C1-C6" significa el número de átomos de carbono contenidos en el mismo. Por ejemplo, "alquilo C1-C6" significa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

- 25 El número de sustituyentes definidos en un grupo "opcionalmente sustituido" o "sustituido" no está limitado siempre y cuando sea posible la sustitución, y el número puede ser uno o más. Cada sustituyente utilizado en la presente memoria se puede aplicar como una parte de otro sustituyente o un sustituyente de otro sustituyente, a menos que se indique lo contrario.

- 30 El término "átomo de halógeno" utilizado en la presente memoria incluye, por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo, y preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro.

- 35 El término "un grupo alquilo C1-C6" utilizado en la presente memoria significa un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada saturado que tiene 1-6 átomos de carbono, y el preferible es un "grupo alquilo C1-C4". El "grupo alquilo C1-C6" incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, y 2-etilbutilo.

- El término "grupo cicloalquilo C3-C7" utilizado en la presente memoria significa un grupo hidrocarbonado saturado cíclico que tiene 3-7 átomos de carbono, y el preferible es un "grupo cicloalquilo C3-C6". El "grupo cicloalquilo C3-7" incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

- 40 El término "grupo arilo C6-C10" utilizado en la presente memoria significa un grupo hidrocarbonado aromático que tiene 6-10 átomos de carbono, y el preferible es un "grupo arilo C6" (es decir, fenilo). El "grupo arilo C6-10" incluye, por ejemplo, fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo.

- 45 El término "grupo alcoxi C1-C6" utilizado en la presente memoria significa un grupo alquilo C1-C6, en donde el radical alquilo C1-C6 se define como el "alquilo C1-C6", anteriormente mencionado y el preferible es un "grupo alcoxi C1-C4". El "grupo alcoxi C1-C6" incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi.

- 50 El término "grupo cicloalcoxi C3-C7" utilizado en la presente memoria significa un grupo cicloalquilo C3-C7, en donde el radical cicloalquilo C3-C7 se define como el "cicloalquilo C3-C7" anteriormente mencionado. El "grupo cicloalcoxi C3-C7" incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

- 55 El "radical arilo C6-C10" en el término un "grupo aril(C6-C10)oxi" utilizado en la presente memoria se define como el "arilo C6-C10 antes mencionado", y el "grupo aril(C6-10)oxi" preferible es "aril(C6)oxi" (es decir, fenilo). El "grupo aril(C6-C10)oxi" incluye, por ejemplo, fenoxi, 1-naftilo y 2-naftilo.

El radical "alquilo C1-C6" en el término "grupo alquil(C1-C6)tio" utilizado en la presente memoria se define como el

"alquilo C1-C6" anteriormente mencionado, y el "grupo alquil(C1-C6)tio" preferible es el "grupo alquil(C1-C4)tio". El "grupo alquil(C1-C6)tio" incluye, por ejemplo, metiltio, y etiltio.

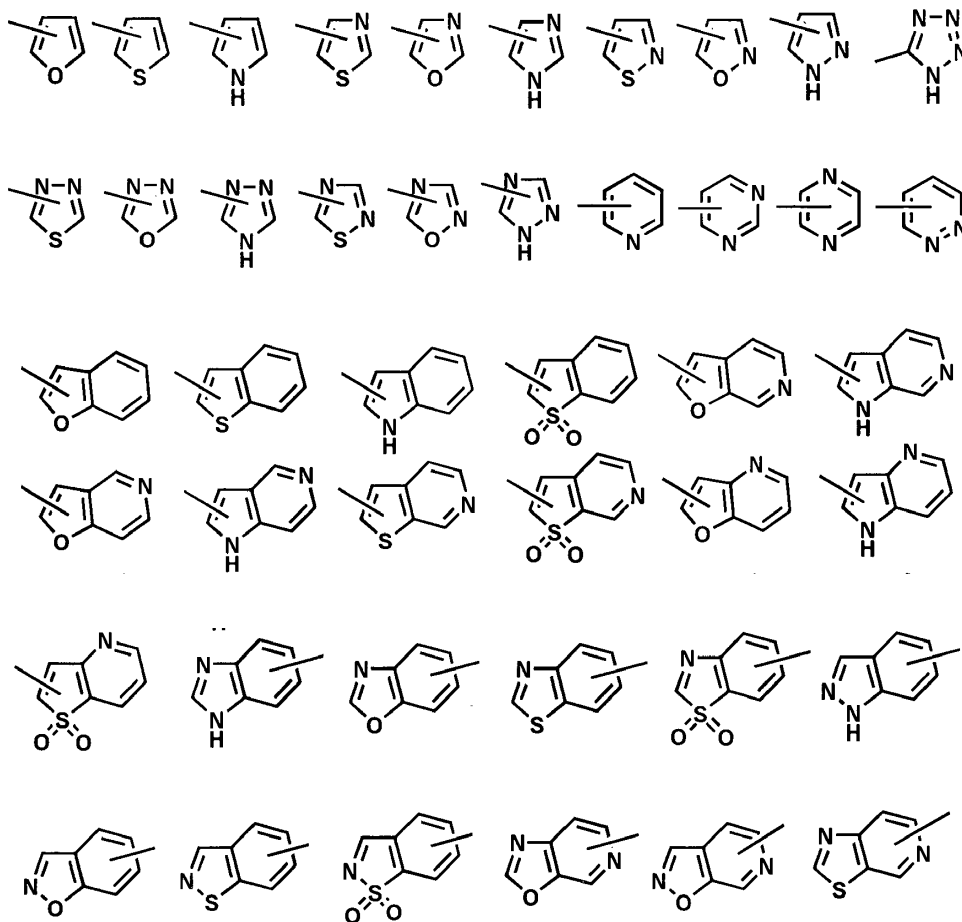
5 El radical "cicloalquilo C3-C7" en el término "grupo cicloalquil(C3-C7)tio" utilizado en la presente memoria se define como el "cicloalquilo C3-C6" antes mencionado. El "grupo cicloalquil(C3-C7)tio" incluye, por ejemplo, ciclopropiltio, ciclobutiltio, ciclopentiltio, y ciclohexiltio.

10 El radical "arilo C6-C10" en el término "grupo aril(C6-C10)tio" utilizado en la presente memoria se define como el "arilo C6-C10" antes mencionado. El "grupo aril(C6-C10)tio" incluye, por ejemplo, feniltio, 1-naftiltio y 2-naftiltio.

El radical "alquilo C1-C6" en el término "grupo alquil(C1-C6)sulfoniloxi" utilizado en la presente memoria se define como el "alquilo C1-C6" anteriormente mencionado, y el "grupo alquil(C1-C6)sulfoniloxi" preferible es el "grupo alquil(C1-C4)sulfoniloxi". El "grupo alquil(C1-C6)sulfoniloxi" incluye, por ejemplo, metilsulfoniloxi, y etilsulfoniloxi.

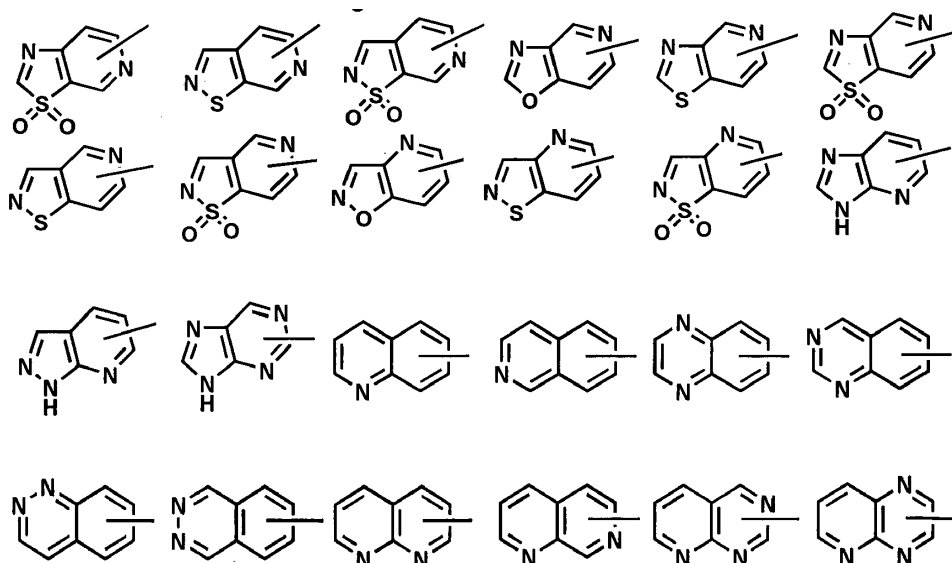
15 El radical "arilo C6-C10" en el término "grupo aril(C6-C10)sulfoniloxi" utilizado en la presente memoria se define como el "arilo C6-10" antes mencionado. El "grupo aril(C6-C10)sulfoniloxi" incluye, por ejemplo, fenilsulfoniloxi, 1-naftilsulfoniloxi y 2-naftilsulfoniloxi.

20 El "grupo heteroarilo" utilizado en la presente memoria incluye, por ejemplo, un grupo aromático monocíclico o multicíclico de 5 a 10 miembros que tiene uno o más heteroátomos (p. ej., 1 a 4 heteroátomos) seleccionados independientemente entre un átomo nitrógeno, azufre y oxígeno. El "grupo heteroarilo multicíclico" incluye preferiblemente uno bicíclico o tricíclico, y más preferiblemente uno bicíclico. El "grupo heteroarilo multicíclico" incluye también un grupo cíclico fusionado del grupo heteroarilo monocíclico antes mencionado con el grupo anular aromático (p. ej. benceno) antes mencionado o grupo anular no aromático (p. ej., ciclohexilo). El "grupo heteroarilo" incluye, por ejemplo, los siguientes grupos.



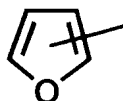
30

35



5

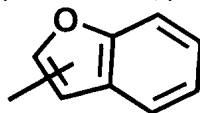
Se pretende que el enlace utilizado en la presente memoria que está conectado a la mitad de un enlace en un compuesto anular se una a cualquier posición posible del anillo. Por ejemplo, el grupo heteroarilo de la siguiente fórmula:



10

significa un grupo 2-furilo, o un grupo 3-furilo.

En caso de que el "grupo heteroarilo" sea un grupo multicíclico, por ejemplo, en el caso del siguiente grupo:

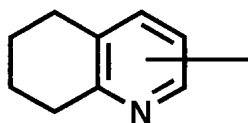


15

éste significa un grupo 2-benzofurilo, o un grupo 3-benzofurilo, y adicionalmente, puede significar un grupo 4-, 5-, 6- o 7-benzofurilo.

Sin embargo, en el caso de un grupo heteroarilo multicíclico que está compuesto por la fusión de un anillo aromático y un anillo no aromático (p. ej., piperidina), sólo las posiciones en el anillo aromático tiene el enlace. Por ejemplo, el "grupo heteroarilo multicíclico", tal como el siguiente grupo:

20



significa que está unido en la posición 2,3 o 4.

25

El radical "heteroarilo" en el término "grupo heteroariloxi" utilizado en la presente memoria se define como el "grupo heteroarilo" antes mencionado. El "grupo heteroariloxi" incluye, por ejemplo, piridiloxi.

El radical "heteroarilo" en el término "grupo heteroariltio" utilizado en la presente memoria se define como el "grupo heteroarilo" antes mencionado. El "grupo heteroariltio" incluye, por ejemplo, piridiltio.

30

El "grupo cicloalquenilo C5-C7" utilizado en la presente memoria incluye un grupo cicloalquenilo que tiene 5 - 7 átomos de carbono tal como un grupo ciclopentenilo, un grupo ciclohexenilo, y un grupo cicloheptenilo.

El "grupo cicloalquenil(C5-C7)oxi" utilizado en la presente memoria incluye un grupo compuesto por el grupo cicloalquenilo y un átomo oxígeno antes mencionados, tal como un grupo ciclopenteniloxi.

35

El "grupo cicloalquenil(C5-C7)tio" utilizado en la presente memoria incluye el grupo cicloalqueniloxi anteriormente mencionado en donde el átomo de oxígeno se reemplaza por un átomo de azufre, tal como un grupo ciclohexiltio.

El "alquileo C1-C4" utilizado en la presente memoria tiene 1 - 4 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, metileno, etileno, y trimetileno.

5 El "alquileo C1-C3" utilizado en la presente memoria tiene 1 - 3 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, metileno, etileno, y trimetileno.

10 El "anillo hidrocarbonado" utilizado en la presente memoria es un alcano cíclico que tiene 3 - 7 átomos de carbono, tal como cicloalcano C3-C7, o un alqueno cíclico que tiene 5 - 7 átomos de carbono, tal como cicloalqueno C5-7. El alcano cíclico que tiene de 3 - 7 átomos de carbono incluye, por ejemplo, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano. El alqueno cíclico que tiene 5 - 7 átomos de carbono incluye, por ejemplo, ciclopenteno, ciclohexeno, y ciclohepteno.

15 El "anillo hidrocarbonado aromático" utilizado en la presente memoria significa un anillo que contiene el radical "arilo C6-C10" antes mencionado.

20 El compuesto de fórmula (2) (en lo sucesivo, abreviado como "Compuesto (2)") incluye, por ejemplo, 2-hidroxi-1,3-dibromopropano, 2-hidroxi-1,3-dicloropropano, 2-hidroxi-1,3-dimetanosulfoniloxipropano, 1,2-bis(bromometil)ciclohexano, 1,2-bis(metanosulfonil-oximetil)ciclohexano, 1,2-bis(bromometil)ciclopentano, 1,2-bis(metanosulfoniloximetil)ciclopentano, 2,3-bis(bromometil)biciclo[2,2,1]heptano, 2,3-bis(metanosulfoniloximetil)biciclo[2,2,1]heptano, 4,5-bis(bromometil)-1-ciclohexeno, 4,5-bis(metanosulfoniloximetil)-1-ciclohexeno, y 2,3-bis(bromometil)-7-oxabicyclo[2,2,1]-hept-5-eno.

25 El "contraión" incluye, por ejemplo, ion halógeno (p. ej. iones de cloro), ion sulfato, ion hidrogenosulfato, ion fosfato, ion hidrogenofosfato, ion dihidrogenofosfato, ion alquil(C1-C6)sulfonato (p. ej. ion metanosulfonato), ion aril(C6-C12)sulfonato (p. ej., ion p-toluenosulfonato), e ion hidróxido.

30 El "subproducto que se produce mediante la reacción con un carbonato de potasio en donde el subproducto tiene una porción de carbonato en el mismo" (subproducto (R)) es un Término en sentido amplio para subproductos que tiene al menos una porción de carbonato en el mismo. En la presente memoria, estos subproductos se expresan como "subproducto (R)", y las velocidades de producción de subproducto (R) en los ejemplos mencionados a continuación se utilizan como una evaluación de la presente invención.

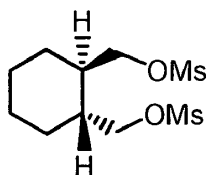
35 En el compuesto de fórmula (1) (en adelante, abreviado como "Compuesto (1)"), el grupo alquilo C1-C6, grupo cicloalquilo C3-C7, grupo cicloalqueno C5-7, grupo arilo C6-C10, y grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros en "R¹"; y el grupo alquilo C1-C6, grupo alcoxi C1-C6, grupo alquil(C1-C6)tio, grupo cicloalquilo C3-C7, grupo cicloalquil(C3-C7)oxi, grupo cicloalquil(C3-C7)tio, grupo cicloalqueno C5-7, grupo cicloalqueno(C5-C7)oxi, grupo cicloalqueno(C5-C7)tio, un grupo arilo C6-C10, un grupo aril(C6-C10)oxi, grupo aril(C6-C10)tio, grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, grupo heteroariloxi monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, y grupo heteroariltio monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros en "R²" puede estar sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, alquiltio C1-C4 y átomos de halógeno.

45 El Compuesto (1) incluye, por ejemplo, 4-fenilpiperazina, 4-(2-metoxifenil) piperazina, 4-ciclohexilpiperazina, 4-(2-piridinil)piperazina, 4-(2-pirimidinil)piperazina, 4-(2-quinolil)piperazina, 4-(4-quinolil)piperazina, 4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazina, 4-(4-fluorofenil)piperidina, 4-[(4-fluorofenil)tio]-piperidina, 4-(3-clorofenil)piperazina, 4-(1,2-benzisoxazol-3-il)piperidina, 4-(5-benzofuranil)piperazina, 4-(1-naftil)piperazina, 4-[bis(4-fluorofenil)metilen]piperidina, 4-(3-isoquinolil)piperazina, 4-(8-quinolil)piperazina, 4-(7-benzofuranil)piperazina, y 4-(5-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)piperidina. El ejemplo preferible es 4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazina.

50 El Compuesto (1) se pueden preparar de acuerdo con, por ejemplo, JP 63(1988)-83085 A, J. Med. Chem., 28761 (1985), y J. Med. Chem., 32, 1024 (1989). Y, el Compuesto (1) puede incluir una sal de adición de ácido del mismo (1) tal como un hidrocloruro y un sulfato del mismo.

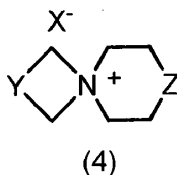
55 En cuanto al compuesto (2) utilizado en la presente memoria, se puede utilizar un compuesto disponible en el mercado. En caso de que el Compuesto (2) tenga uno o varios carbonos quirales, es decir, tenga un isómero óptico, el compuesto de la presente invención puede ser un solo isómero óptico, un compuesto racémico del mismo, o una mezcla de isómeros ópticos a una cierta razón.

Un ejemplo preferible del Compuesto (2) incluye un compuesto de la siguiente fórmula:



que Ms significa grupo metanosulfonilo.

- 5 En la reacción entre el Compuesto (1) y el Compuesto (2) en la presente invención, la cantidad de compuesto (2) utilizado en la presente memoria es generalmente de 1 mol a 2 mol por mol de Compuesto (1). La cantidad límite superior del Compuesto (2) que se utiliza en el presente documento no está limitada, sin embargo, en caso de que la cantidad sea demasiada, aumenta el coste del procedimiento.
- 10 La presente invención se refiere a la reacción entre el Compuesto (1) y el Compuesto (2) utilizando fosfato de potasio dibásico con una pequeña cantidad de agua como base en lugar de carbonato de potasio. El procedimiento mejorado puede hacer que se establezca el tiempo de reacción y se reduzca la producción de subproducto (R) para preparar una sal de amonio cuaternario (4):



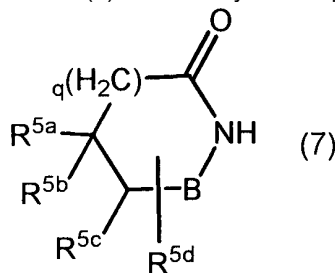
- 15 en donde X, Y y Z se definen como en el Término 1 anterior (en lo sucesivo, abreviado como "sal de amonio cuaternario (4)") de alta calidad establemente.
- 20 El "fosfato" utilizado en la reacción entre el Compuesto (1) y el Compuesto (2) incluye, por ejemplo, un fosfato de metal alcalino tal como fosfato de potasio y fosfato de sodio; una sal de metal alcalinotérreo, tal como fosfato de calcio; y un hidrogenofosfato de metal alcalino tal como fosfato de sodio dibásico y fosfato de potasio dibásico; fosfato de potasio dibásico preferentemente. Tal fosfato se puede utilizar solo o como una mezcla de dos o más tipos de tales fosfatos. Y, tal fosfato puede ser una forma anhidra o un hidrato del mismo.
- 25 La cantidad del fosfato utilizado en la presente memoria es generalmente de 1,0 moles o más por mol del Compuesto (1), y la cantidad límite superior no está limitada, pero, en caso de que la cantidad sea demasiada, aumenta el coste del procedimiento. En consecuencia, la cantidad de fosfato utilizado es prácticamente de 3 moles o menos por mol del Compuesto (1). Y, en caso de utilizar una sal de adición de ácido del Compuesto (1), es preferible añadir una cantidad apropiada adicional de una base para neutralizar la sal de adición de ácido. Tal base utilizada es generalmente fosfato de potasio dibásico.
- 30 La reacción de la presente invención se lleva a cabo en presencia de agua, es decir, en presencia de generalmente 0,01 a 0,1 partes en peso, preferiblemente de 0,01 a 0,05 partes en peso de agua por una parte en peso del fosfato. Cuando se utiliza un hidrato de fosfato de potasio dibásico, la cantidad de agua que se utiliza en la presente memoria puede decidirse teniendo en cuenta el agua del hidrato. El agua puede existir inicialmente en el medio de reacción o se puede añadir una cantidad apropiada de agua al mismo en el transcurso del período. O, se puede añadir el agua al Compuesto (1) y/o compuesto (2) de antemano.
- 35 Además, la reacción de la presente invención puede llevarse a cabo en la coexistencia de un catalizador de transferencia de fase tal como hidrogenosulfato de tetra-n-butilamonio, bromuro de tetra-n-butilamonio, y cloruro de benciltrietilamonio. La cantidad del catalizador de transferencia de fase utilizado en la presente memoria es generalmente de 0,01 a 0,5 moles por un mol de la cantidad de Compuesto (1).
- 40 En caso de utilizar una sal de adición de ácido del Compuesto (1), es preferible añadir una cantidad apropiada adicional de una base para neutralizar la sal de adición de ácido.
- 45 El disolvente utilizado en la presente memoria incluye, por ejemplo, un disolvente alcohólico tal como metanol y etanol; un disolvente polar aprótico tal como acetonitrilo, y N,N-dimetilformamida; un disolvente de anillo de carbono aromático tal como tolueno, y xileno; que se puede utilizar solo o en una mezcla de dos o más tipos de disolventes y la cantidad del disolvente utilizado no está limitada.

La temperatura de reacción es generalmente de 60 a 180°C, preferiblemente de 90 a 150°C.

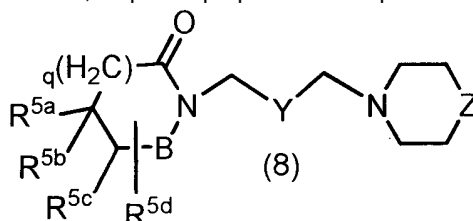
Una vez completada la reacción, por ejemplo, la mezcla de reacción o una parte de la mezcla de reacción se puede concentrar y a continuación filtrar para proporcionar una mezcla de sal de amonio cuaternario (4) y un fosfato. Además, la mezcla de reacción que contiene la sal de amonio cuaternario (4) y un fosfato se puede utilizar en la reacción mencionada a continuación sin sacar la sal de amonio cuaternario (4) de la mezcla.

- 5 La sal de amonio cuaternario (4) preparada de este modo incluye, por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, hidróxido, sulfato, hidrogenosulfato, fosfato, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metanosulfonato, y p-toluenosulfonato de 7-ciclohexil-2-hidroxil-7-aza-4-azoniaspiro [3,5]-nonano, 8-fenil-8-aza-5-azoniaspiro[4,5]decano, 10 8-(2-metoxifenil)-8-aza-5-azoniaspiro[4,5]decano, 8-(2-piridinil)-8-aza-5-azoniaspiro[4,5]decano, 8-(2-pirimidinil)-8-aza-5-azoniaspiro[4,5]decano, 8-(2-quinolil)-8-aza-5-azoniaspiro[4,5]decano, 8-(4-quinolil)-8-aza-5-azoniaspiro[4,5]decano, 15 8-(1,2-benzisotiazol-3-il)-8-aza-5-azoniaspiro-[4,5]decano, 4'-(1,2-benzisotiazol-3-il)octahidro-espiro [2H isoindol-2, 1'-piperazinio], 4'-[(4-fluorofenil)tio]octahidro-espiro [2H isoindol-2, 1'-piperidinio], 4'-(2-pirimidinil)octahidro-espiro[2H-isoindol-2, 1'-piperazinio], 4'-(4-fluorofenoxi)octahidro-espiro[2H-isoindol-2, 1'-piperidinio], 20 4'-(1,2-benzisoxazol-3-il)octahidro-espiro[2H-isoindol-2, 1'-piperidinio], 4'-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)espiro-octahidro-[2H-isoindol-2, 1'-piperazinio], 4'-(2-piridinil)octahidro-espiro[2H-isoindol-2, 1'-piperazinio], 4'-(3-clorofenil)octahidro-espiro[2H-isoindol-2, 1'-piperazinio], 4'-(5-benzofuranil)octahidro-espiro[2H-isoindol-2, 1'-piperazinio], 25 4'-(1-naftil)octahidro-espiro[2H-isoindol-2, 1'-piperazinio], 4'-[bis(4-fluorofenil)metileno]octahidro-espiro[2H-isoindol-2, 1'-piperidinio], 4'-(2-metoxifenil)octahidro-espiro[2H-isoindol-2, 1'-piperazinio], 4'-(3-isoquinolilo)octahidro-espiro[2H-isoindol-2, 1'-piperazinio], 4'-(8-quinolilo)octahidro-espiro[2H-isoindol-2, 1'-piperazinio], 30 4'-(1,2-benzisotiazol-3-il)tetrahidro-espiro[ciclopenta[c]pirrol-2(1H), 1'-piperazinio], 4'-(1,2-benzisotiazol-3-il)octahidro-espiro[4,7-metano-2H-isoindol-2, 1'-piperazinio], 4'-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-espiro[2H-isoindol-2, 1'-piperazinio], 4'-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-espiro[4,7-epoxi-2H-isoindol-2, 1'-piperazinio], o 35 4'-(7-benzofuranil)octahidro-espiro[2H-isoindol-2, 1'-piperazinio].

Haciendo reaccionar la sal de amonio cuaternario (4) resultante y un compuesto de fórmula (7):

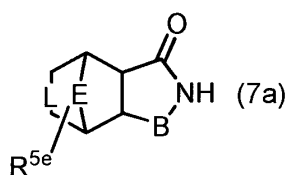


en donde los símbolos se definen como en el Término 13 anterior (en lo sucesivo, abreviado como "Compuesto (7)") en presencia de una base inorgánica sólida, se puede preparar un compuesto imida de fórmula (8):



40 en donde los símbolos se definen como en el Término 13 anterior (en lo sucesivo, abreviado como "compuesto imida (8)").

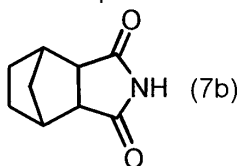
El Compuesto (7) incluye un compuesto de la siguiente fórmula (7a):



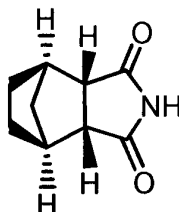
en donde -L- es un enlace sencillo o doble, E es alquileo C1-C3 opcionalmente sustituido con alquilo C1-C4 o un átomo de oxígeno, R^{5e} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4, y B se define como en la fórmula (7) anterior.

5 El Compuesto (7) incluye, por ejemplo, succinimida, 2,6-piperidino-diona, 4,4-dimetil-2,6-piperidino-diona, 8-azaespiro[4,5]decano-7,9-diona, perhidroazepin-2,7-diona, maleimida, ftalimida, tetrahydroftalimida, cis-1,2-ciclohexano-dicarboximida, trans-1,2-dicarboximida ciclohexano, cis-1,2-ciclohex-4-eno-dicarboximida, trans-1,2-ciclohex-4-eno-dicarboximida, cis-4-metil-1,2-ciclohexano-dicarboximida, trans-4-metil-1,2-ciclohexano-dicarboximida, cis-1,2-dimetil-1,2-ciclohexano-dicarboximida, trans-1,2-dimetil-1,2-ciclohexano-dicarboximida, cis-4,5-dimetil-1,2-ciclohexano-dicarboximida, trans-4,5-dimetil-1,2-ciclohexano-dicarboximida, cis-3,6-dimetil-1,2-ciclohexano-dicarboximida, trans-3,6-dimetil-1,2-ciclohexano-dicarboximida, biciclo[2,2,1]heptano-2,3-di-exo-carboximida, biciclo[2,2,1]heptano-2,3-di-endo-carboximida, biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2,3-di-exo-carboximida, biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2,3-di-endo-carboximida, biciclo[2,2,2]octano-2,3-di-exo-carboximida, biciclo[2,2,2]octano-2,3-di-endo-carboximida, biciclo[2,2,2]oct-5-eno-2,3-di-exo-carboximida, biciclo[2,2,2]oct-5-eno-2,3-di-endo-carboximida, biciclo[2,2,2]oct-7-eno-2,3-di-exo-carboximida, biciclo[2,2,2]oct-7-eno-2,3-di-endo-carboximida, hexahidro-4,7-metano-1,2-benzisotiazol-3(2H)-ona-1,1-dioxido, 3,6-epoxi-1,2-ciclohexano-dicarboximida, y espiro[biciclo[2,2,2]octano-2,3'-pirrolidina]-2',5' diona.

20 Un ejemplo preferible del Compuesto (7) incluye un compuesto de la siguiente (7b):



25 El compuesto (7b) pueden incluir sus isómeros ópticos, por tanto, el compuesto utilizado en la presente memoria puede ser uno de los isómeros ópticos o una mezcla de los isómeros ópticos. Un ejemplo preferible del Compuesto (7) incluye un compuesto de la siguiente fórmula:



o una sal del mismo.

30 El compuesto (7) se puede preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto anhídrido carboxílico correspondiente y amoníaco (p. ej., JP-1 (1989)-199967 A).

35 La base inorgánica sólida (sal) incluye, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio, y carbonato de sodio; una sal de metal alcalinotérreo, tal como carbonato de calcio y carbonato de magnesio; y un bicarbonato de metal alcalino tal como bicarbonato de sodio, y bicarbonato de potasio; preferiblemente un carbonato de metal alcalino, en particular, carbonato de potasio. Tal base inorgánica sólida se puede utilizar sola o como una mezcla de dos o más tipos de bases. Y, tales bases inorgánicas sólidas pueden ser una forma anhídrica o un hidrato de la misma.

40 La cantidad de la base inorgánica sólida utilizada en la presente memoria es generalmente de 0,7 moles o más, preferiblemente de 0,9 moles o más por mol de la cantidad de Compuesto (1) o sal de amonio cuaternario (4). La cantidad límite superior de la base inorgánica sólida utilizada en la presente memoria no está limitada, sin embargo, en caso de que la cantidad sea demasiada, el coste del procedimiento aumenta. Por consiguiente, la cantidad práctica de la base inorgánica sólida es de 3 moles o menos, preferiblemente de 2,7 moles o menos por mol de la cantidad de Compuesto (1) o una sal de amonio cuaternario (4).

45 La cantidad de Compuesto (7) utilizado en la presente memoria es generalmente de 0,7 moles o más por mol de la cantidad de Compuesto (1) o sal de amonio cuaternario (4). La cantidad límite superior de Compuesto (7) utilizado

en la presente memoria no está limitada, pero, en caso de que la cantidad sea demasiada, el coste del procedimiento aumenta. Por consiguiente, la cantidad práctica del Compuesto (7) es de 2,5 moles o menos por mol de la cantidad de Compuesto (1) o sal de amonio cuaternario (4).

5 La reacción de la presente invención se lleva a cabo generalmente en presencia de un disolvente. El disolvente utilizado en la presente memoria incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno, mesitileno, clorobenceno, y diclorobenceno. La cantidad de disolvente utilizado en la presente memoria es generalmente de 3 partes en peso o más, preferiblemente de 5 partes en peso o más por una parte en peso de la cantidad total de Compuesto (1) o sal de amonio cuaternario (4). La cantidad límite superior del disolvente utilizado en la presente memoria no está limitada, sin embargo, en caso de que la cantidad sea demasiada, la eficacia volumétrica baja. Por consiguiente, la cantidad práctica del disolvente es de 20 partes en peso o menos por cada parte en peso de la cantidad de Compuesto (1) o sal de amonio cuaternario (4).

15 La reacción de la presente invención se lleva a cabo preferiblemente en coexistencia de agua, es decir, en presencia de generalmente 0,05 a 3 moles, preferiblemente de 0,1 a 1,5 moles de agua por mol de la cantidad de Compuesto (1) o sal de amonio cuaternario (4). Cuando se utiliza un hidrato de base inorgánica sólida, la cantidad de agua utilizada en la presente memoria puede decidirse teniendo en cuenta el agua del hidrato. El agua puede existir inicialmente en el medio de reacción o se puede añadir una cantidad apropiada de agua al mismo en el transcurso del período. O, se puede añadir el agua al Compuesto (7) y/o una sal de amonio cuaternario (4) de antemano.

20 Además, la reacción de la presente invención se puede llevar a cabo en la coexistencia de un catalizador de transferencia de fase tal como hidrogenosulfato de tetra-n-butilamonio, bromuro de tetra-n-butilamonio, y cloruro de benciltrietilamonio. La cantidad del catalizador de transferencia de fase utilizado en la presente memoria es generalmente de 0,01 a 0,5 moles por mol de la cantidad de Compuesto (2) o sal de amonio cuaternario (4).

25 La temperatura de reacción es generalmente de 80 a 180°C, preferiblemente de 95 a 150°C.

30 La reacción de la sal de amonio cuaternario (4) y el Compuesto (7) se lleva a cabo generalmente poniendo en contacto y mezclando la sal de amonio cuaternario (4), el Compuesto (7) y una base inorgánica sólida, y el orden de adición de las sustancias no está limitado. La base inorgánica sólida puede añadirse en cantidades separadas o agrupada, pero es preferible agrupada.

35 La mezcla de reacción que contiene el compuesto imida (8) se obtiene después de la reacción, y la mezcla se puede tratar mediante la adición de agua a la misma, mezclándola, dejando estar en su conjunto, separándola con un embudo de separación, tratando opcionalmente la capa orgánica con carbón activo y concentrando la capa orgánica para proporcionar el compuesto imida (8). Alternativamente, el compuesto imida (8) se puede obtener como un cristal enfriando la capa orgánica anteriormente mencionada o la capa orgánica parcialmente concentrada, o añadiendo otro disolvente que sea relativamente insoluble para el compuesto imida (8) a la capa orgánica. El disolvente que es relativamente insoluble para el compuesto imida (8) incluye, por ejemplo, un hidrocarburo alifático disolvente tal como pentano, hexano, y heptano, y un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, e isopropanol.

40 Además, el compuesto imida (8) también se puede obtener a partir de la mezcla de reacción que contiene el compuesto imida (8) mediante la eliminación de precipitados insolubles con un filtro y concentrando el producto filtrado. Adicionalmente, el compuesto imida (8) se puede obtener como un cristal enfriando la mezcla de reacción o la mezcla de reacción concentrada parcialmente, o añadiendo otro disolvente que sea relativamente insoluble para el compuesto imida (8) a la capa orgánica.

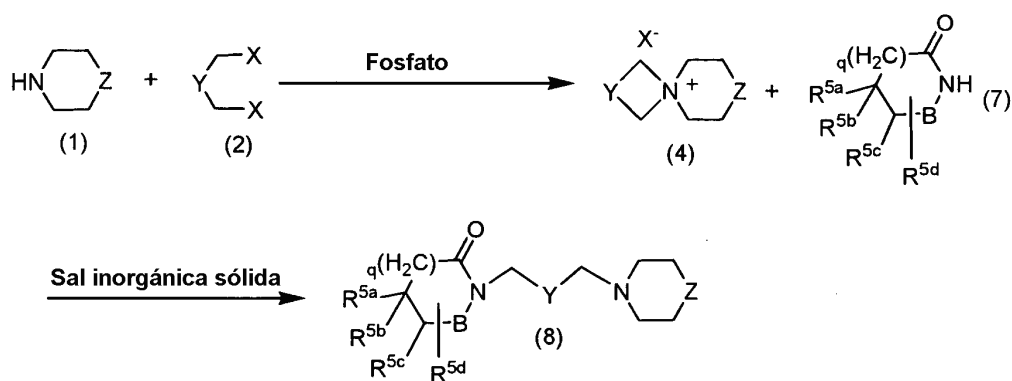
45 El compuesto imida (8) obtenido se puede purificar adicionalmente mediante una purificación convencional tal como recristalización y cromatografía. Además, el compuesto imida (8) se puede obtener como una sal de adición de ácido inorgánico tal como hidrocloreuro, sulfato, hidrobromuro, y fosfato; o una sal de adición de ácido orgánico tal como acetato, oxalato, citrato, malato, tartrato, maleato, y fumarato.

50 El compuesto imida (8) preparado en la presente memoria incluye, por ejemplo,
 55 2-[4-(4-fenil-1-piperazinil)butil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 2-[4-(4-fenil-1-piperazinil)butil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 2-[4-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil] butil]-hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 2-[4-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil] butil]-hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 2-[[2-[[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona
 (2-[2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-piperazin-1-ilmetil]ciclohexilmetil]hexahidro-4,7-metano-2H-isoindol-1,3-diona),
 60 2-[[2-[[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-metano-1,2-benzisotiazol-3(2H)-ona-1,1-dióxido,
 2-[[2-[[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]ciclohexil]metil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 2-[[2-[[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 2-[[2-[[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]ciclohexil]metil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,

- 8-[[2-[[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]ciclohexil]metil]-8-aza-espiro[4,5]decano-7,9-diona,
 1-[[2-[[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]ciclohexil]metil]-4, 4-dimetil-2,6-piperidino-diona,
 2-[[2-[[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-epoxi-1H isoindol-1,3(2H)-diona,
 1'-[[2-[[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]ciclohexil]metil]jespiro[biciclo[2,2,2]octano-2,3'-pirrolidina]-2',5'-
 5 diona,
 2-[[2-[[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]ciclohexil]metil]hexahidro-3a,7a-dimetil-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 2-[[2-[[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]ciclohexil]metil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-etano-1H-isoindol-
 1,3(2H)-diona,
 2-[[2-[[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-etano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 10 2-[[2-[[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]ciclohexil]metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 2-[[2-[[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]ciclohexil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 2-[[2-[[4-(4-fluorofenil)tio]-1-piperidil]-metil]ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona ,
 2-[[2-[[4-(4-fluorofenil)tio]-1-piperidil]-metil]ciclohexil]metil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 2-[[2-[[4-(4-fluorofenoxi)-1-piperidil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 15 2-[[2-[[4-(4-fluorofenoxi)-1-piperidil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 2-[[2-[[4-(1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidil]-metil]ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 2-[[2-[[4-(1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidil]-metil]ciclohexil]metil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 2-[[2-[[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidil]metil]ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-
 20 diona,
 2-[[2-[[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidil]metil]ciclohexil]metil]hexahidro-1H isoindol-1,3(2H)-diona ,
 2-[[2-[[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]metil]-ciclohexil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona metil],
 2-[[2-[[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 2-[[2-[[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 2-[[2-[[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 25 2-[[2-[[4-(3-clorofenil)-1-piperazinil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 2-[[2-[[4-(3-clorofenil)-1-piperazinil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 2-[[2-[[4-(5-benzofuranil)-1-piperazinil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 2-[[2-[[4-(5-benzofuranil)-1-piperazinil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 2-[[2-[[4-(1-naftil)-1-piperazinil]metil]ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 30 2-[[2-[[4-(1-naftil)-1]metil]ciclohexil]metil]piperazinil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 2-[[2-[[4-[bis(4-fluorofenil)metilen]-1-piperidil]metil]ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona ,
 2-[[2-[[4-[bis(4-fluorofenil)metilen]-1-piperidil]metil]ciclohexil]metil]hexahidro-1H isoindol-1,3(2H)-diona,
 2-[[2-[[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 2-[[2-[[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 35 2-[[2-[[4-(3-isoquinolil)-1-piperazinil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 2-[[2-[[4-(3-isoquinolil)-1-piperazinil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 2-[[2-[[4-(8-quinolil)-1-piperazinil]metil]ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 2-[[2-[[4-(8-quinolil)-1-piperazinil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 2-[[2-[[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]ciclopentil]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 40 2-[[2-[[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]ciclopentil]metil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 2-[[3-[[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]biciclo[2,2,1]hept-2-il]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-
 1,3(2H)-diona,
 2-[[3-[[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]biciclo[2,2,1]hept-2-il]metil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 2-[[2-[[4-(7-benzofuranil)-1-piperazinil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 45 2-[[2-[[4-(7-benzofuranil)-1-piperazinil]metil]-ciclohexil]metil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona,
 2-[[3-[[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]-7-oxabicciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-il]metil]-hexahidro-4,7-metano-1H-
 isoindol-1,3(2H)-diona,
 2-[[3-[[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]-7-oxabicciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-il]metil]-hexahidro-1H-isoindol-
 1,3(2H)-diona,
 50 2-[[6-[[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]-3-ciclohexen-1-il]metil]hexahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-
 diona, y
 2-[[6-[[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-metil]-3-ciclohexen-1-il]metil]hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.

En caso de que el compuesto (7) ópticamente activo y/o la sal de amonio cuaternario (4) ópticamente activa se utilicen en la reacción, se puede obtener el compuesto imida (8) correspondiente ópticamente activo.

Además, la presente invención incluye el siguiente procedimiento:



donde los símbolos descritos en el esquema se definen como en los Términos 1 y 13 antes mencionados.

Ejemplo

5 De aquí en adelante, la presente invención se ilustra con más detalle mediante el siguiente Ejemplo y el Ejemplo Comparativo, pero no se debe interpretar que está limitada a los mismos. Los análisis en los ejemplos se realizaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (CL).

10 Ejemplo 1:

A una mezcla disolvente de 4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazina [Compuesto (A)] (20,0 g, 91,2 mmoles), (1*R*,2*R*)-1,2-bis(metanosulfoniloximetil)ciclohexano [Compuesto (B)] (32,9 g, 109,5 mmoles), y tolueno (280 g) se le añadieron fosfato de potasio dibásico (47,7 g, 273,9 mmoles), agua (1,4 g, 77,8 mmoles) e hidrogenosulfato de tetra-*n*-butilamonio (1,2 g, 3,5 mmoles). La mezcla se agitó a reflujo durante 15 horas (se añadió agua (0,5 g) en el transcurso del período) para proporcionar una mezcla de reacción que contenía 4'-(1,2 benzisotiazol-3-il)-(3*aR*,7*aR*)-octahidro-espiro[2*H*- isoindol-2,1'-piperazinio]metanosulfonato [Compuesto (C)].

20 Ejemplo 2:

A la mezcla de reacción que contenía el Compuesto (C) que se obtuvo en el Ejemplo 1 anterior se le añadieron (3*aR*,4*S*,7*R*,7*aS*)hexahidro-4,7-metano-2*H*-isoindol-1,3-diona [Compuesto (D)] (22,6 g, 136,8 mmoles), carbonato de potasio (15,1 g, 109,3 mmoles) y tolueno (44 g). A continuación, el tolueno (44 g) se separó mediante destilación de la mezcla, se añadió agua (0,82 g) a la misma, y la mezcla resultante se hizo reaccionar a reflujo durante 8 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió agua (400 g) a la mezcla. La mezcla se separó con un embudo de separación, y la capa de tolueno se lavó con salmuera al 2,3% (P/P) (350 g). Adicionalmente, se añadió carbón activo (1,8 g) a la solución en tolueno, y la mezcla se agitó durante 1 hora. El carbón activo se separó por filtración para dar una solución en tolueno que contenía (3*aR*,4*S*,7*R*,7*aS*)-2-{{1*R*,2*R*}-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazin-1-ilmetil]ciclohexilmetil}hexahidro-4,7-metano-2*H*-isoindol-1,3-diona (2-[[[1*R*,2*R*]-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]metil]ciclohexil]-metil}hexahidro-(3*aS*,4*R*,7*S*,7*aR*)-4,7-metano-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)diona [Compuesto (E)] (341,4 g). El rendimiento del compuesto E fue de 94,3%. El rendimiento del compuesto (E) se calculó basándose en el resultado analítico de que el contenido del compuesto en la solución de tolueno fue de 12,4% (p/p) (que fue calculado mediante el método de la curva de calibración absoluta LC). Y, la tasa de producción de subproducto (R) fue de 0,013% (que se calculó con la siguiente fórmula (a)).

$$\text{Tasa de producción de subproducto derivado de carbonato} = \frac{\text{Área LC total de subproducto derivado de carbonato}}{\text{Área LC total de los picos detectados excepto el disolvente}} \times 100 \quad (a)$$

35 Ejemplo 3:

A una mezcla del Compuesto (A) (20,0 g, 91,2 mmoles), el Compuesto (B) (32,9 g, 109,5 mmoles) y tolueno (280 g) se le añadieron fosfato de potasio dibásico (23,8 g, 136,6 mmoles), agua (0,95 g, 52,8 mmoles) e hidrogenosulfato de tetra-*n*-butilamonio (1,2 g, 3,5 mmoles). La mezcla se agitó a reflujo durante 14 horas para proporcionar una mezcla de reacción que contenía el Compuesto (C).

45 Ejemplo 4:

A la mezcla de reacción que contenía el Compuesto (C) que se obtuvo en el Ejemplo 3 anterior se le añadió el

Compuesto (D) (22,6 g, 136,8 mmoles) y carbonato de potasio (15,1 g, 109,3 mmoles), y la mezcla se agitó a reflujo durante 6 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió agua (400 g) a la mezcla. La mezcla se separó con un embudo de separación, y la capa de tolueno se lavó con salmuera 2,3% (P/P) (350 g). Adicionalmente, se añadió carbón activo (1,8 g) a la solución en tolueno, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. El carbón activo se separó mediante filtración para proporcionar una solución en tolueno que contenía el Compuesto (E) (415,4 g). El rendimiento del Compuesto E fue de 88,6%. El rendimiento del compuesto (E) se calculó basándose en el resultado analítico de que el contenido del compuesto en la solución en tolueno fue de 9,6% (p/p) (que fue calculado mediante el método de curva de calibración absoluta LC). Y, la tasa de producción de subproducto (R) fue de 0,019% (que se calculó con la anterior fórmula (a)).

Ejemplo Comparativo 1:

A una mezcla del Compuesto (A) (140,1 kg, 638,8 moles), el Compuesto (B) (230,3 kg, 766,7 moles) y tolueno (2272 kg) se le añadió carbonato de potasio (53,0 kg, 383,5 moles), el tolueno (312 kg) se eliminó calentando, y a continuación la mezcla se deshidrató a reflujo durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 70°C o menos, y se añadieron a la mezcla carbonato de potasio (26,5 kg, 191,7 moles) e hidrogenosulfato de tetra-n-butilamonio (8,7 kg, 25,6 moles). La mezcla se calentó a reflujo durante 10 horas para proporcionar mezcla de reacción que contenía el Compuesto (C).

Ejemplo Comparativo 2:

A la mezcla de reacción que contenía el Compuesto (C) que se obtuvo en el Ejemplo Comparativo 1 anterior se le añadieron tolueno (309,6 kg), el Compuesto (D) (158,3 kg, 958,3 moles) y carbonato de potasio (105,9 kg, 766,2 moles), y a continuación el tolueno (308 kg) se eliminó calentando. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 70°C o menos, y se añadió agua (5,7 kg) a la mezcla. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y se añadió agua (2,819 kg) a la mezcla. La mezcla se separó con un embudo de separación, y la capa de tolueno se lavó con salmuera al 2,3% (p/p) (2466 kg). Adicionalmente, se añadió carbón activo (12,5 kg) a la solución en tolueno, y la mezcla se agitó durante 1 hora. El carbón activo se separó por filtración y se lavó con tolueno para proporcionar una solución en tolueno que contenía el Compuesto (E) (2562 kg). El rendimiento del compuesto (E) fue de 87,7%. El rendimiento del Compuesto (E) se calculó basándose en el resultado analítico de que el contenido del compuesto en la solución en tolueno fue de 10,8% (p/p) (que se calculó mediante el método de la curva de calibración absoluta LC). Y, la tasa de producción de subproducto (R) fue de 9,83% (que se calculó con la anterior fórmula (a)).

Ejemplo Comparativo 3:

A una mezcla del Compuesto (A) (90,0 kg, 410,4 moles), el Compuesto (B) (147,9 kg, 492,4 moles) y tolueno (1460 kg) se le añadieron carbonato de potasio (34,0 kg, 246,0 moles) y agua (636 g), el tolueno (298 kg) se eliminó calentando, y a continuación la mezcla se deshidrató a reflujo durante 34 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 70°C o menos, y se añadieron a la mezcla carbonato de potasio (17,0 kg, 123,0 moles) e hidrogenosulfato de tetra-n-butilamonio (5,6 kg, 16,5 moles). La mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas para proporcionar la mezcla de reacción que contenía el compuesto (C). Y, la tasa de producción de subproducto (R) fue de 3,02% (que se calculó con la anterior fórmula (a)).

Ejemplo Comparativo 4:

A la mezcla de reacción que contenía el Compuesto (C) que se obtuvo en el anterior Ejemplo Comparativo 3 se le añadieron tolueno (198 kg), el Compuesto (D) (101,7 kg, 615,7 moles) y carbonato de potasio (68,1 kg, 492,7 moles), y a continuación el tolueno (198 kg) se eliminó calentando. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 70°C o menos, y se añadió agua (3,7 kg) a la mezcla. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y se añadió agua (1803 kg) a la mezcla. La mezcla se separó con un embudo de separación, y la capa de tolueno se lavó con salmuera al 2,3% (p/p) (1578 kg). Adicionalmente, se añadió carbón activo (8,0 kg) a la solución en tolueno, y la mezcla se agitó durante 1 hora. El carbón activo se separó mediante filtración y se lavó con tolueno para proporcionar una solución en tolueno que contenía el Compuesto de (E) (1625 kg). El rendimiento del compuesto (E) fue de 90,1%. El rendimiento del Compuesto (E) se calculó basándose en el resultado analítico de que el contenido del compuesto en la solución en tolueno fue de 11,2% (p/p) (que fue calculado mediante el método de la curva de calibración absoluta LC). Y, la tasa de producción de subproducto (R) fue de 3,08% (que se calculó con la anterior fórmula (a)).

El tiempo de reacción, el rendimiento de producto, y el rendimiento de subproducto en los ejemplos y ejemplos comparativos anteriores se muestran cada uno en la siguiente tabla.

| | Procedimiento | Compuesto (B) (moles) | fosfato de potasio dibásico (moles) | Carbonato de potasio (moles) | Tiempo de reacción (hr) | Rendimiento de producto (%) | Subproducto (R) (%) |
|-----------------------|---------------|-----------------------|-------------------------------------|------------------------------|-------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Ejemplo 1 | (A) | 1,2 | 3,0 | - | 15 | | |
| Ejemplo 2 | (B) | | - | 1,2 | 8 | 94 | 0,013 |
| Ejemplo 3 | (A) | 1,2 | 1,5 | - | 14 | | |
| Ejemplo 4 | (B) | | - | 1,2 | 6 | 89 | 0,019 |
| Ejemplo Comparativo 1 | (A) | 1,2 | - | 0,9 | 15 | | |
| Ejemplo Comparativo 2 | (B) | | - | 1,2 | 4 | 88 | 9,83 |
| Ejemplo Comparativo 3 | (A) | 1,2 | - | 0,9 | 46 | | 3,02 |
| Ejemplo Comparativo 4 | (B) | | - | 1,2 | 3 | 90 | 3,08 |

Procedimiento (A): Compuesto (A) + Compuesto (B) → sal de amonio cuaternario (C)

Procedimiento (B): sal de amonio cuaternario (C) + Compuesto (D) → compuesto de imida (E)

5

De acuerdo con los resultados de los Ejemplos 1 y 3, el procedimiento de la presente invención puede hacer que el tiempo de reacción para la preparación de sal de amonio cuaternario (4) se acorte, es decir, los tiempos de reacción en todos los ejemplos podría acortarse de manera constante en 15 horas. Además, la producción de subproducto (R) podría bajar drásticamente por la presente invención. En consecuencia, el procedimiento de la presente invención es un método de fabricación industrialmente útil que es también para la preparación práctica.

10

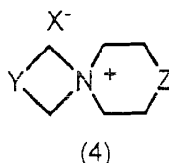
Aplicabilidad industrial

El procedimiento de la presente invención es un procedimiento para la preparación de sal de amonio cuaternario (4) en el tiempo de reacción constante y en calidad constante, por lo tanto, tiene algunos méritos, en particular para el uso industrial.

15

REIVINDICACIONES

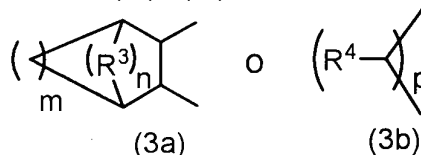
1. Un procedimiento para preparar una sal de amonio cuaternario de fórmula (4)



5 en donde

X es un átomo de halógeno, un grupo alquil(C1-C6)sulfoniloxi, o un grupo aril(C6-C10)sulfoniloxi, y X⁻ es un contraión del mismo,

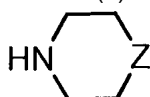
Y es un sustituyente de la siguiente fórmula (3a) o (3b)



10 en donde R³ es independientemente metileno o un átomo de oxígeno; R⁴ es independientemente un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, o un grupo hidroxilo; m y n son independientemente 0, 1, 2, o 3; y p es 1 o 2, y

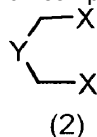
15 Z es =NR¹ o =CH-R² en donde R¹ es un grupo alquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C7, un grupo cicloalqueno C5-C7, un grupo arilo C6-C10, o un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros; R² es un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, grupo alquil(C1-C6)tio, un grupo cicloalquilo C3-C7, un grupo cicloalquil(C3-C7)oxi, un grupo cicloalquil(C3-C7)tio, un grupo cicloalqueno C5-C7, un grupo cicloalquenoil(C5-C7)oxi, un grupo cicloalquenoil(C5-C7)tio, un grupo arilo C6-C10, un grupo aril(C6-C10)oxi, un grupo aril(C6-C10)tio, grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, un grupo heteroariloxi monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros o un grupo heteroarilitio monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros,

20 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1):



(1)

25 en donde Z se define como antes, con 1 a 2 moles de un compuesto de fórmula (2):



en donde X se selecciona independientemente entre los anteriormente definidos, e Y se define como antes, por un mol del compuesto de fórmula (1)

30 en presencia de 1 a 5 moles de un fosfato por mol del compuesto de fórmula (1) y de 0,01 a 0,1 partes en peso de agua por una parte en peso del fosfato.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde X es independientemente grupo alquilsulfonil(C1-C6)oxi, o un grupo aril(C6-C10)sulfoniloxi.

35 3. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde Y es el sustituyente de fórmula (3a).

4. El procedimiento de la reivindicación 3, en donde m es 2 y n es 0.

40 5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde Z es =N-R¹.

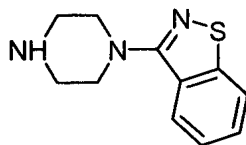
6. El procedimiento de la reivindicación 6 en donde R¹ es un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, preferiblemente R¹ es 1,2-benzisotiazol-3-ilo.

45 7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde el fosfato es fosfato de potasio dibásico.

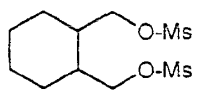
8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el fosfato es 1 a 3 moles por mol del compuesto de fórmula (1).

5 9. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la cantidad de agua es de 0,01 a 0,05 partes en peso por una parte en peso del fosfato.

10. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el compuesto de fórmula (1) es

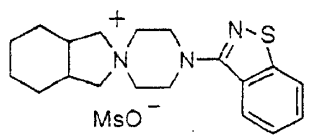


el compuesto de fórmula (2) es



10

y la sal de amonio cuaternario de fórmula (4) es

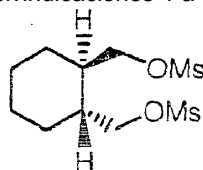


en donde Ms es un grupo metanosulfonylo.

15

11. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la sal de amonio cuaternario de fórmula (4) es 4'-(1,2-benzisotiazol-3-il)-(3aR,7aR)-octahidro-espiro[2H-isoindol-2,1'-piperazinio]metanosulfonato.

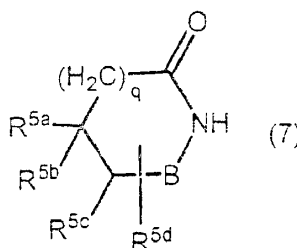
12. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el compuesto de fórmula (2) es



20

en donde Ms es un grupo metanosulfonylo.

13. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que comprende adicionalmente hacer reaccionar la sal de amonio cuaternario (4) obtenida con un compuesto de fórmula (7)



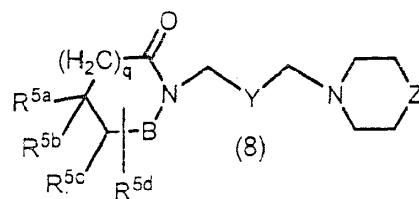
25

B es un grupo carbonilo o un grupo sulfonylo,

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4, alternativamente R^{5a} y R^{5b} , o R^{5a} y R^{5c} pueden tomarse juntos para formar un anillo hidrocarbonado, o R^{5a} y R^{5c} se pueden tomar juntos para formar un anillo hidrocarbonado aromático, en donde el anillo hidrocarbonado puede ser puentado con alquileo C1-C4 o un átomo de oxígeno en donde el alquileo C1-C4 y el anillo hidrocarbonado pueden estar sustituidos con al menos un alquilo C1-C4, q es 0 o 1;

30

en presencia de una base inorgánica sólida para obtener el siguiente compuesto de fórmula (8):

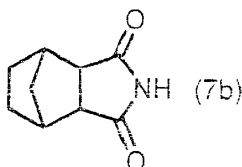


o una sal de adición de ácido del mismo,
 en donde R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , y R^{5d} se definen como antes, y
 Y y Z se definen como en la reivindicación 1.

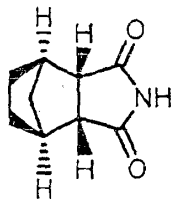
5

14. El procedimiento de la reivindicación 13, en donde B es un grupo carbonilo y/o en donde R^{5a} y R^{5c} se toman juntos para formar un anillo hidrocarbonado que puede estar puentado con alquileo C1-C4, R^{5b} y R^{5d} son un átomo de hidrógeno.

10 15. El procedimiento de la reivindicación 13 o 14, en donde el Compuesto (7) es el siguiente compuesto de fórmula (7b):



16. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 14, en donde el Compuesto (7) es



15 17. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16 que comprende adicionalmente la siguiente etapa después de la reacción de la sal de amonio cuaternario de fórmula (4) y el Compuesto de fórmula (7):
 añadir un disolvente al producto de reacción de la sal de amonio cuaternario de fórmula (4) y el compuesto de fórmula (7) para obtener el compuesto (8) en forma de un cristal,
 en donde el disolvente añadido es un disolvente hidrocarbonado alifático y/o un disolvente alcohólico.

20

18. El procedimiento de la reivindicación 17, en donde el disolvente añadido es un disolvente alcohólico.

19. El procedimiento de la reivindicación 17 o 18, en donde el disolvente añadido es metanol, etanol y/o isopropanol.

25 20. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 19, en donde el Compuesto (8) es (3aR,4S,7R,7aS)-2-((1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il) piperazin-1-ilmetil]ciclohexilmetil]hexahidro-4,7-metano-2H-isoindol-1,3-diona.