

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 643**

51 Int. Cl.:

C07D 491/056 (2006.01)

C07D 491/113 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.07.2013 PCT/CN2013/000813**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.01.2014 WO14005421**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2013 E 13813363 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 2871184**

54 Título: **Derivado de benzodioxol y método de preparación y uso de los mismos**

30 Prioridad:

03.07.2012 CN 201210226125

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

07.12.2017

73 Titular/es:

**ZHEJIANG HISUN PHARMACEUTICAL CO. LTD.
(100.0%)
No. 46 Waisha Road Jiaojiang District Taizhou
Zhejiang 318000, CN**

72 Inventor/es:

**BAI, HUA;
ZHAO, XUYANG;
ZHONG, JINQING;
GONG, YONGXIANG;
ZHU, QIFENG;
LIU, XIAOYU;
ZHENG, XIAOHE y
LIU, LIFEI**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 645 643 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 benzodioxol y método de preparación y uso de los mismos

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una clase de nuevos derivados de benzodioxol. Estos compuestos tienen actividad inhibitoria sobre la acetilcolinesterasa, por lo que pueden usarse en el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer. La presente invención también se refiere al método de preparación de estos compuestos.

10

Antecedentes de la invención

Con el aumento de la población de personas mayores, la población que padece la enfermedad de Alzheimer aumenta rápidamente. La enfermedad de Alzheimer también se conoce como demencia de tipo Alzheimer o demencia senil de tipo Alzheimer. Actualmente, aunque se desconoce la incidencia de esta enfermedad en todo el mundo, según el último informe de la Asociación de Alzheimer de los Estados Unidos, alrededor de 5.4 millones de personas padecen la enfermedad de Alzheimer hasta 2011 en los Estados Unidos y la población que padece esta enfermedad en los Estados Unidos aumentará a alrededor de 13.5 millones hasta el 2050 en los Estados Unidos. Por lo tanto, "existe una necesidad urgente de desarrollar nuevos fármacos para el tratamiento de esta enfermedad con mayor eficacia y menores efectos adversos".

20

La enfermedad de Alzheimer es la demencia senil más común, y se ha convertido en la 6ta causa de muerte de los estadounidenses, y en la 5ta causa de muerte de los estadounidenses de 65 años o más. Aunque esta enfermedad ha sido ampliamente investigada por científicos, aún se desconoce la razón exacta que causa esta enfermedad. La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad progresiva que mata las células nerviosas continuamente y rompe las conexiones neuronales en el cerebro, resultando en la rotura de los tejidos en el cerebro, y a su vez resultando en pérdida de la memoria, la conciencia y el juicio de los pacientes, así como trastorno emocional y trastorno de la conducta en los pacientes.

25

La enfermedad de Alzheimer es un tipo de enfermedad irreversible, y no existe un fármaco que pueda prevenir esta enfermedad y tampoco existe un fármaco que pueda curar esta enfermedad o prolongar el progreso de esta enfermedad. Hoy en día, los fármacos para tratar esta enfermedad solo pueden aliviar o mejorar el síntoma de esta enfermedad. Hay 5 fármacos que han sido aprobados por la FDA de los Estados Unidos, en donde 4 de ellos son inhibidores de la acetilcolinesterasa. La acetilcolina es un tipo de neurotransmisor, y es una sustancia química liberada por los nervios. Si el sistema que genera acetilcolina, es decir, el sistema colinérgico, en el cerebro se rompe, se causará un trastorno de memoria asociado con la enfermedad de Alzheimer. Mientras que, la función de la acetilcolinesterasa es catalizar la hidrólisis de la acetilcolina, es decir, degradar la acetilcolina. Dado que la enfermedad de Alzheimer se acompaña con la disminución de la actividad de la acetilcolina, la inhibición de la acetilcolinesterasa es, por tanto, uno de los enfoques para tratar esta enfermedad. Como se mencionó anteriormente, 4 de los 5 fármacos que se han usado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en clínica son inhibidores de la acetilcolinesterasa. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa incluyen donepezilo, tacrina, rivastigmina y galantamina, en los que donepezil es el fármaco de primera línea para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (Sugimoto y col. US4895841 y 5100901; Pathi y col. WO 2007077443; Parthasaradhi y col. WO 2005003092; Dubey y col. WO 2005076749; Gutman y col. WO 200009483; Sugimoto y col. J. Med. Chem. 1995, 38, 4821). Sugimoto et al. en "The new approach in development of anti-Alzheimer's disease drugs via the cholinergic hypothesis", Chemico-Biological Interactions, 2008, 175, 204-208, describen un estudio de relación estructura-actividad (SAR) de una serie de compuestos que lleva al donepezilo. Sin embargo, el donepezil y los otros 4 fármacos solo pueden mejorar la condición de los pacientes, y dicha mejoría es solo transitoria, es decir, solo puede durar de 6 a 12 meses, y además, las tasas de respuesta de los pacientes a estos medicamentos son solo de aproximadamente 50% (Alzheimer's Association, 2011 Alzheimer 'Disease Facts and Figures, Alzheimer's & Dementia, 2011, 7(2), 208). Mohapatra et al. en WO2008/073452 describe nuevos derivados de indanona como nuevos inhibidores de la acetilcolinesterasa. La presente invención proporciona nuevos inhibidores de acetilcolinesterasa, que son nuevos derivados de benzodioxol y son fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que tienen una mayor eficacia y menores efectos adversos en comparación con el donepezil.

30

35

40

45

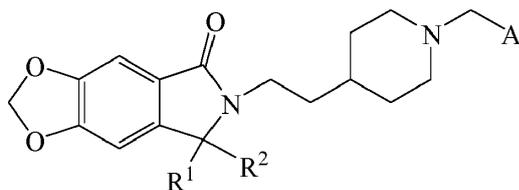
50

55 Descripción de la invención

Uno de los objetos de la presente invención es proporcionar nuevos inhibidores de acetilcolinesterasa, derivados de benzodioxol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

60

Los compuestos de la presente invención se pueden representar mediante la fórmula (I):



(I)

en donde,

R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo; R¹ y R² juntos pueden ser = O; también, R¹ y R² junto con el átomo de carbono que los conecta pueden formar un anillo de carbono de 3 miembros;

A se selecciona del grupo que consiste en fenilo, R³-sustituido con fenilo, piridinilo, piridinilo sustituido con R⁴, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido con R⁵, pirrolilo, pirrolilo sustituido con R⁶, piridazinilo, piridazinilo sustituido con R⁷, pirazolilo, y pirazolilo sustituido con R⁸;

R³ es de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, (C₁-C₃) alquilo, (C₂-C₃) alquenilo, (C₃-C₄) cicloalquilo, (C₁-C₃) alcoxi, trifluorometilo y ciano;

R⁴ es de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, (C₁-C₃) alquilo, (C₂-C₃) alquenilo, (C₃-C₄) cicloalquilo, (C₁-C₃) alcoxi, trifluorometilo y ciano;

R⁵ es de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, (C₁-C₃) alquilo, (C₂-C₃) alquenilo, (C₃-C₄) cicloalquilo, (C₁-C₃) alcoxi, trifluorometilo y ciano;

R⁶ es de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en (C₁-C₃) alquilo, (C₂-C₃) alquenilo, y (C₃-C₄) cicloalquilo;

R⁷ es de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, (C₁-C₃) alquilo, (C₂-C₃) alquenilo, (C₃-C₄) cicloalquilo, (C₁-C₃) alcoxi, trifluorometilo y ciano;

R⁸ es de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en (C₁-C₃) alquilo, (C₂-C₃) alquenilo, y (C₃-C₄) cicloalquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización, A se selecciona preferentemente de fenilo, fenilo sustituido con R³, piridinilo, piridinilo sustituido con R⁴, pirimidinilo, o pirimidinilo sustituido con R⁵.

En otra realización, en donde los R¹ y R² mencionados anteriormente son preferentemente hidrógeno o metilo; R¹ y R² juntos son = O; o R¹ y R² junto con el átomo de carbono que los conecta forman un anillo de carbono de 3 miembros; más preferentemente, R¹ y R², junto con el átomo de carbono que los conecta forman un anillo de carbono de 3 miembros.

En otra realización, en donde el A mencionado anteriormente es preferentemente fenilo, fenilo sustituido con R³, piridinilo, piridinilo sustituido con R⁴, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido con R⁵, pirrolilo, pirrolilo sustituido con R⁶, piridazinilo, piridazinilo sustituido con R⁷, pirazolilo, o pirazolilo sustituido con R⁸; en donde R³ es de 1 a 5 sustituyentes seleccionados preferentemente del grupo que consiste en halógeno, (C₁-C₃) alquilo, (C₁-C₃) alcoxi, trifluorometilo y ciano; R⁴ es de 1 a 4 sustituyentes seleccionados preferentemente del grupo que consiste en halógeno, (C₁-C₃) alquilo, (C₁-C₃) alcoxi, trifluorometilo y ciano; R⁵ es de 1 a 3 sustituyentes seleccionados preferentemente del grupo que consiste en halógeno, (C₁-C₃) alquilo, (C₁-C₃) alcoxi, trifluorometilo y ciano; R⁶ es de 1 a 4 sustituyentes seleccionados preferentemente de (C₁-C₃) alquilo; R⁷ es 1 a 3 sustituyentes seleccionados preferentemente del grupo que consiste en halógeno, (C₁-C₃) alquilo, (C₁-C₃) alcoxi, trifluorometilo y ciano; y R⁸ es de 1 a 3 sustituyentes seleccionados preferentemente de (C₁-C₃) alquilo.

En otra realización, en donde el A mencionado anteriormente es más preferentemente fenilo, fenilo sustituido con R³, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirrolilo sustituido con R⁶, piridazinilo, o pirazolilo; en donde R³ es de 1 a 5 sustituyentes seleccionados preferentemente del grupo que consiste en halógeno, (C₁-C₃) alquilo, (C₁-C₃) alcoxi, trifluorometilo y ciano; y R⁶ es de 1 a 4 sustituyentes seleccionados preferentemente de (C₁-C₃) alquilo.

Más preferentemente, A es fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, pirimidin-2-ilo, pirrol-2-ilo, 5-metilpirrol-2-il, piridazin-3-ilo o 1H-pirazol-5-ilo.

Más particularmente, dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona de:

- 6-[-2-(1-bencil-4-piperidil)etil]-1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-5,7-diona (I-1);
- 6-[-2-[1-[(2-fluorofenil)metil]-4-piperidil]etil]-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-5,7-diona (I-2);
- 6-[-2-[1-[(3-fluorofenil)metil]-4-piperidil]etil]-[1,3] dioxolo[4,5-f]isoindol-5,7-diona (I-3);
- 6-[-2-[1-[(4-fluorofenil)metil]-4-piperidil]etil]-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-5,7-diona (I-4);
- 6-[-2-(1-bencil-4-piperidil)etil]-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7-ona (I-5);
- 6[-2-[1-[(2-fluorofenil)metil]-4-piperidil]etil]-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7-ona (I-6);

- 6-[2-[1-[(3-fluorofenil)metil]-4-piperidil]etil]-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7-ona (I-7);
 6-[2-[1-[(4-fluorofenil)metil]-4-piperidil]etil]-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7-ona (I-8);
 6-[2-(1-bencil-4-piperidil)etil]-5-metil-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7-ona (I-9);
 5 6-[2-[1-[(2-fluorofenil)metil]-4-piperidil]etil]-5-metil-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7-ona (I-10);
 6-[2-[1-[(3-fluorofenil)metil]-4-piperidil]etil]-5-metil-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7-ona (I-11);
 6-[2-[1-[(4-fluorofenil)metil]-4-piperidil]etil]-5-metil-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7-ona (I-12);
 6-[2-(1-bencil-4-piperidil)etil]-7,7-dimetil-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-5-ona (I-13);
 6-[2-[1-[(2-fluorofenil)metil]-4-piperidil]etil]-7,7-dimetil-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-5-ona (I-14);
 6-[2-[1-[(3-fluorofenil)metil]-4-piperidil]etil]-7,7-dimetil-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-5-ona (I-15);
 10 6-[2-[1-[(4-fluorofenil)metil]-4-piperidil]etil]-7,7-dimetil-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-5-ona (I-16);
 6-[2-(1-bencil-4-piperidil)etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-17);
 6-[2-[1-[(2-fluorofenil)metil]-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-18);
 6-[2-[1-[(3-fluorofenil)metil]-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-19);
 6-[2-[1-[(4-fluorofenil)metil]-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-20);
 15 6-[2-[1-[(2-clorofenil)metil]-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-21);
 6-[2-[1-[(2-trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-22);
 6-[2-[1-(o-tolilmetil)-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-23);
 6-[2-[1-[(2-cianofenil)metil]-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-24);
 6-[2-[1-[(2,6-difluorofenil)metil]-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-25);
 20 6-[2-[1-[(2-metoxifenil)metil]-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-26);
 6-[2-[1-[(3-metoxifenil)metil]-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-27);
 6-[2-[1-[(4-metoxifenil)metil]-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-28);
 6-[2-[1-(2-piridilmetil)-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-29);
 6-[2-[1-(3-piridilmetil)-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-30);
 25 6-[2-[1-(4-piridilmetil)-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-31);
 6-[2-[1-(pirimidin-2-ilmetil)-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-32);
 6-[2-[1-(2-piridilmetil)-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona clorhidrato (I-33);
 6-[2-(1-bencil-4-piperidil)etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona clorhidrato (I-34);
 30 6-[2-[1-(2-piridilmetil)-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona fosfato (I-35);
 6-[2-[1-(2-piridilmetil)-4-piperidil]etil]-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-5,7-diona (I-36);
 6-[2-[1-(piridazin-3-ilmetil)-4-piperidil]etil]-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-5,7-diona (I-37);
 6-[2-[1-(piridazin-3-ilmetil)-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-38);
 6-[2-[1-(1H-pirrol-2-ilmetil)-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-39);
 35 6-[2-[1-(5-metil-1H-pirrol-2-il)metil]-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-40);
 6-[2-[1-(1H-pirazol-5-ilmetil)-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-41);
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Entre los compuestos mencionados anteriormente, el compuesto preferido es:

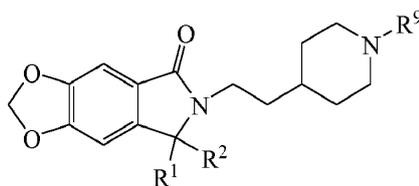
- 40 6-[2-[1-(2-piridilmetil)-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-29)
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Entre los compuestos mencionados anteriormente, los compuestos preferidos son:

- 45 6-[2-[1-(2-piridilmetil)-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-29);
 6-[2-[1-(2-piridilmetil)-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona clorhidrato (I-33); o
 6-[2-[1-(2-piridilmetil)-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona fosfato (I-35).

Otro aspecto de la presente invención también se refiere a compuestos intermedios, es decir, el compuesto de fórmula IV y el compuesto de fórmula II, que se usan en la preparación del compuesto de fórmula (I), como se muestra en la siguiente fórmula:

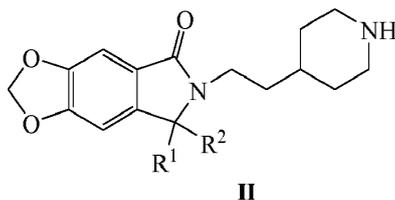
50 el compuesto representado por la fórmula IV:



60 en donde:

R¹ y R² son como se definen anteriormente; R⁹ es un grupo protector de amino, preferentemente terc-butoxicarbonilo (Boc);

el compuesto representado por la fórmula II, o una sal del mismo:



10 en donde:

R¹ y R² son como se definió anteriormente.

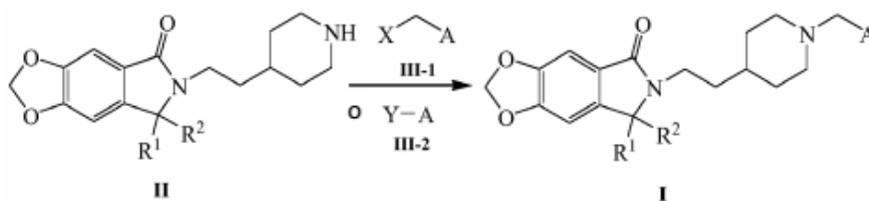
15 Dichas sales se refieren a las sales formadas con ácidos. En donde, preferentemente, dichos ácidos se seleccionan de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, etc.

20 Un segundo aspecto de la presente invención describe el uso de un compuesto de fórmula general (I) y composiciones farmacéuticas del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades asociadas con inhibidores de la acetilcolinesterasa.

25 Un aspecto adicional de la presente invención describe el uso de un compuesto de fórmula general (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

30 Otro aspecto de la presente invención se centra en una composición farmacéutica, en donde comprende una cantidad eficaz de los compuestos de acuerdo con la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La composición farmacéutica según la presente invención también puede comprender vehículos farmacéuticamente aceptables compatibles con el compuesto de fórmula (I). El compuesto de fórmula (I) puede administrarse en formas de dosificación convencionales, tales como formas orales y formas de inyección, incluyendo cápsulas, tabletas, polvo, oblea, suspensión y solución, preferentemente, se administran en formas orales, más preferentemente, se administran en tabletas y cápsulas, entre las formas orales. Las formas de dosificación y las composiciones farmacéuticas se pueden preparar con excipientes y aditivos farmacéuticamente aceptables convencionales, así como con técnicas convencionales. Dichos excipientes y aditivos compatibles no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyen rellenos, adhesivos, agentes desintegrantes, tampones, conservantes, antioxidantes, lubricantes, saborizantes, agentes espesantes, agentes colorantes, emulsionantes, etc.

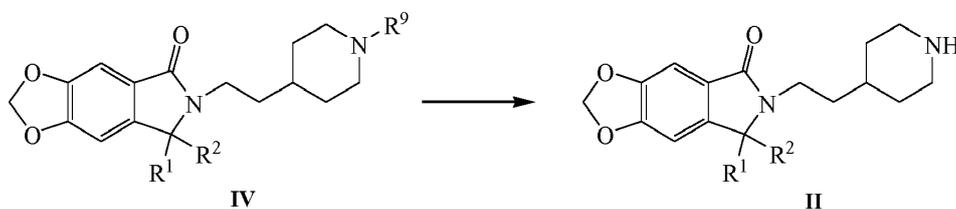
35 Un segundo objeto de la presente invención es divulgar el método para preparar dichos derivados de benzodioxol (fórmula I). Dicho método comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula II o una sal del mismo con un compuesto representado por la fórmula III-1 o III-2:



45 en donde,

50 R¹, R² y A son como se definió anteriormente; X es halógeno o hidroxilo, Y es formilo o alcóxicarbonilo. Cuando X es hidroxilo, A es pirrolilo o pirrolilo sustituido y la reacción se lleva a cabo en condiciones básicas (alcóxido de sodio, alcóxido de potasio o sodio/alcohol); y cuando Y es alcóxicarbonilo, A es pirrolilo o pirrolilo sustituido, y la reacción se acelera con sodio/alcohol.

55 En donde, el compuesto de fórmula II o una sal del mismo se puede preparar de acuerdo con el siguiente método, que comprende la eliminación del grupo protector de amino en el compuesto representado por la fórmula IV:

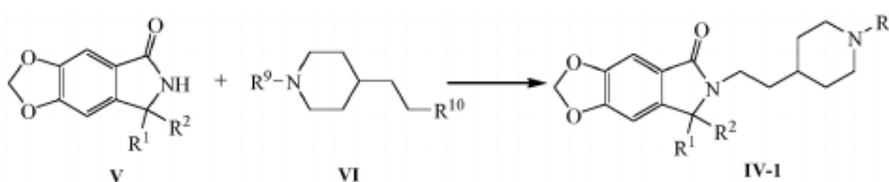


en donde, R¹ y R² son como se definió anteriormente; R⁹ es un grupo protector de amino, preferentemente terc-butoxicarbonilo (Boc).

La presente invención también se refiere a un método para formar una sal entre el compuesto de fórmula (I) y un ácido: es decir mezclando el compuesto de fórmula (I) y los ácidos correspondientes (tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.) completamente y realizando un tratamiento posterior, y de este modo se obtienen sales correspondientes, tales como en la preparación del compuesto I-33, compuesto I-34 y compuesto I-35.

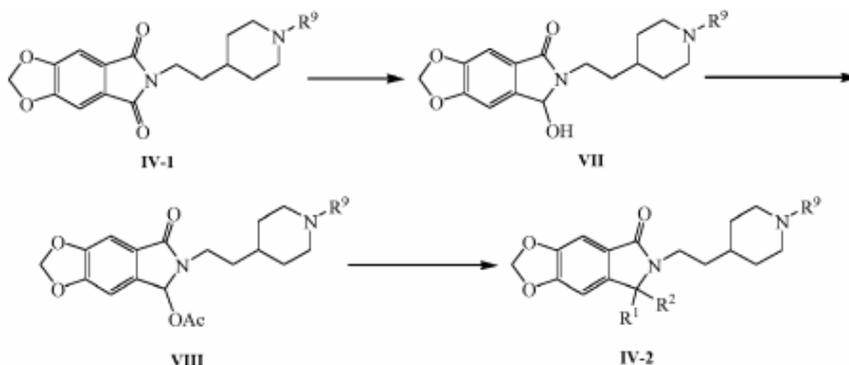
Un tercer objeto de la presente invención es divulgar la preparación del intermediario (fórmula IV).

Un aspecto de la presente invención es proporcionar un método para la preparación de un compuesto de fórmula (IV-1) usando el compuesto V como materia prima (como se muestra en el siguiente esquema 1). Este método es adecuado para el compuesto de fórmula (IV) en donde R¹ y R² juntos son = O. En donde, R⁹ es un grupo protector de amino, preferentemente terc-butoxicarbonilo (Boc); R¹⁰ es halógeno o tosiloxi.



Esquema 1

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un método para obtener un compuesto de fórmula (IV-2) usando el compuesto IV-1 como materia prima, que comprende: primero reducir el compuesto representado por la fórmula IV-1 a un alcohol, y luego convertir el hidroxilo resultante en un grupo acetoxi fácilmente prescindible, y finalmente eliminar el grupo acetoxi por hidrogenólisis catalítica (como se muestra en el siguiente Esquema 2). Este método es adecuado para el compuesto de fórmula (IV) en donde tanto R¹ como R² son hidrógeno cada uno. en donde, R⁹ es un grupo protector de amino, preferentemente terc-butoxicarbonilo (Boc).



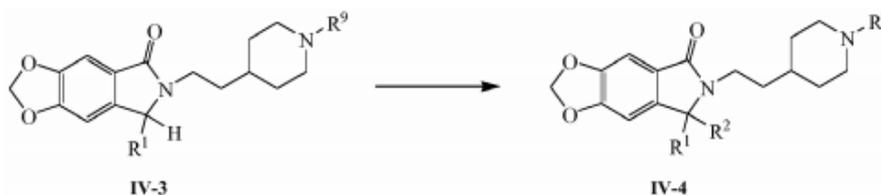
Esquema 2

Un aspecto adicional de la presente invención es proporcionar un método para obtener el compuesto de fórmula (IV-3) usando el compuesto IV-2 como materia prima y llevando a cabo la monoalquilación en la posición de bencilo (es decir, CH₂ grupo en la lactama de 5 miembros) del compuesto representado por la fórmula IV-2 (como se muestra en el siguiente Esquema 3). Este método es adecuado para el compuesto de fórmula (IV) en donde R¹ es metilo o etilo, y R² es hidrógeno. En donde, R⁹ es un grupo protector de amino, preferentemente terc-butoxicarbonilo (Boc).



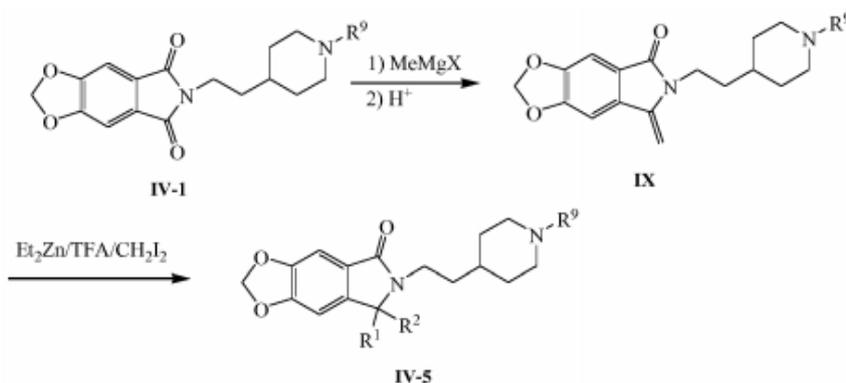
Esquema 3

Un aspecto adicional de la presente invención es proporcionar un método para obtener el compuesto de fórmula (IV-4) usando el compuesto IV-3 como materia prima y llevando a cabo la alquilación en la posición de bencilo (es decir, el átomo de carbono enlazado con R¹) del compuesto representado por la fórmula IV-3 (como se muestra en el siguiente Esquema 4). Este método es adecuado para el compuesto de fórmula (IV) en donde R¹ y R² son cada uno independientemente metilo o etilo. En donde, R⁹ es un grupo protector de amino, preferentemente terc-butoxicarbonilo (Boc).



Esquema 4

Un aspecto adicional de la presente invención es proporcionar un método para obtener el compuesto de fórmula (IV-5) usando el compuesto IV-1 como materia prima y haciendo reaccionar primero el compuesto representado por la fórmula IV-1 con metilo Reactivo de Grignard para formar un alcohol, y luego deshidratar el alcohol resultante a un alqueno en condiciones ácidas, convirtiendo finalmente el doble enlace generado carbono-carbono en un anillo de 3 miembros usando Et₂Zn/TFA/CH₂I₂ (como se muestra en el siguiente Esquema 5). Este método es adecuado para el compuesto de fórmula (IV) en donde R¹ y R² junto con el átomo de carbono que los conecta forman un anillo de carbono de 3 miembros. En donde, R⁹ es un grupo protector de amino, preferentemente terc-butoxicarbonilo (Boc); y X es halógeno.



Esquema 5

A menos que se indique lo contrario, los términos usados en la presente invención tienen significados comunes conocidos en la técnica. Además, los significados de algunos términos usados en la presente invención son los siguientes:

"Halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

"Alquilo", cuando se refiere a un grupo, significa un grupo hidrocarburo alifático saturado lineal o ramificado. (C₁-C₃) alquilo incluye metilo, etilo, n-propilo y 2-propilo.

"Alqueno", cuando se refiere a un grupo, significa grupos hidrocarbonados alifáticos que contienen un doble enlace carbono-carbono, y pueden ser lineales o ramificados. (C₂-C₃) alqueno incluye etenilo, propenilo, isopropenilo y alilo.

"Cicloalquilo" se refiere a un anillo de carbono saturado. (C₃-C₄) cicloalquilo incluye ciclopropilo y ciclobutilo. El anillo de 3 miembros tiene el mismo significado que el anillo de carbono de 3 miembros, y ambos se refieren al anillo de ciclopropilo, es decir, tanto R¹ como R² son CH₂, y están unidos por un enlace simple carbono-carbono.

"Alcoxi" se refiere a un grupo (alquil-O-). En donde alquilo es como se definió anteriormente. (C₁-C₃) alcoxi incluye metoxi, etoxi, n-propoxi e isopropoxi.

Además, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una cierta sal del compuesto mencionado anteriormente, que puede mantener su actividad biológica original y es adecuada para aplicaciones farmacéuticas. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto representado por la fórmula (I) puede ser una sal formada con un ácido adecuado, dicho ácido adecuado incluye ácido inorgánico y ácido orgánico, como ácido acético, ácido

bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etilsulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido isotiónico, ácido láctico, ácido málico, ácido maleico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, etc. Los más preferidos son ácido clorhídrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico.

5

Los inventores han descubierto que los compuestos proporcionados en la presente invención son inhibidores de la acetilcolinesterasa con alta actividad, tienen un efecto significativo de mejorar el aprendizaje y la memoria, y pueden usarse en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

10

La invención se puede ilustrar también por los siguientes ejemplos. Los ejemplos proporcionan la preparación de compuestos representativos representados por la fórmula (I) y los datos de identificación relacionados de sus estructuras. Cabe señalar que los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no limitativos.

15

En los siguientes ejemplos, a menos que se indique lo contrario, toda la temperatura se refiere a grados centígrados, y a menos que se indique lo contrario, todas las materias primas y reactivos se adquieren de fuentes comerciales. Las materias primas y los reactivos adquiridos de fuentes comerciales se usan directamente, sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario.

20

Los vidrios se secaron al horno/o calentando. La reacción se trazó en una placa de gel de sílice de vidrio 60 F254 (0.25 mm)(TLC). Se llevó a cabo una cromatografía de capa fina analítica, y se desarrolló con un solvente con una relación apropiada (v/v). Se determinó que el final de la reacción era el tiempo de agotamiento de las materias primas en TLC.

25

El espectro NMR de ^1H se determinó mediante el instrumento Bruker (400MHz) y el desplazamiento químico se representó mediante ppm. Se usó el patrón interno de Tetrametilsilano (0.00 ppm). Las expresiones en ^1H NMR eran: s = singlete, d = doblete, t = triplete, m = multiplete, br = ancho, y dd = doble doblete. Cuando se proporcionó la constante de acoplamiento, se representa por la unidad Hz.

El espectro de masas se determinó mediante instrumentos LC/MS, y el método de ionización puede ser ESI o APCI.

30

Todos los puntos de fusión no se corrigieron.

35

Los siguientes ejemplos se proporcionan solo para ilustrar la síntesis de compuestos específicos de acuerdo con la presente invención, pero no se pretende que estén limitados a los métodos de síntesis. Los compuestos, que no se enumeran a continuación, también se pueden preparar mediante los mismos esquemas de síntesis y métodos de síntesis que los proporcionados a continuación, con modificaciones apropiadas y bien conocidas, si es necesario, a las condiciones de reacción, eligiendo materiales de partida apropiados.

Descripción de las figuras

40

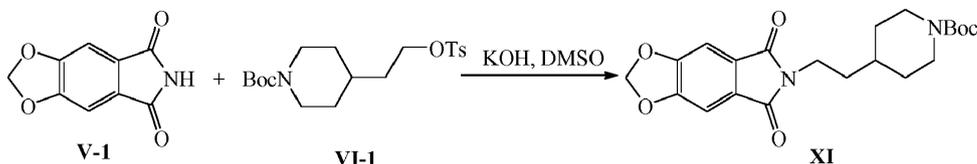
La Figura 1 es la concentración de fármaco en plasma sanguíneo - curva de tiempo en ratas después de la administración oral de clorhidrato de donepezilo, I-33 e I-35 (la abscisa es el tiempo, representado por la unidad h; y la ordenada es la concentración, representada por la unidad nmol/L).

45

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de 4-[2-(5,7-dioxo-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-6-il)etil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto XI)

50



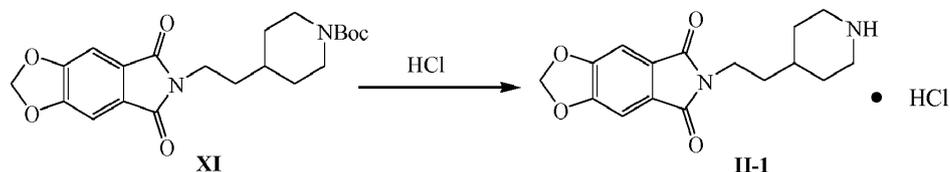
55

A un recipiente de reacción de 1L, 52g (0.27 mol) de [1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-5,7-diona (compuesto V-1, sintetizado de acuerdo al método en las referencias: J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 1371 y J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 473) y se añadieron 320 ml de dimetilsulfóxido, y la mezcla se agitó y calentó a 60°C, se añadieron 110 ml de solución de 23.4 g (0.42 mol) de hidróxido de potasio en etanol después de que el sólido se disolviera por completo, la mezcla resultante se agitó durante 15 min, y luego 160 ml de solución de 117g (0.31 mol) de terc-butil 4-[2-(tosiloxi)etil]piperidina-1-carboxilato (compuesto VI-1, sintetizado de acuerdo con el método descrito en el PCT solicitud WO2007082731) en dimetilsulfóxido, después de la adición, la reacción se mantuvo a 60°C durante 5 h hasta que se completó la reacción, se añadieron 500 ml de acetato de etilo y 300 ml de agua, se llevó a cabo la extracción y la capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio, filtrado, el filtrado se concentró a sequedad y se obtuvieron 102.2 g de producto bruto, se separó por cromatografía en columna y se obtuvieron 72 g del compuesto XI con un rendimiento del 65.8%. ^1H NMR

65

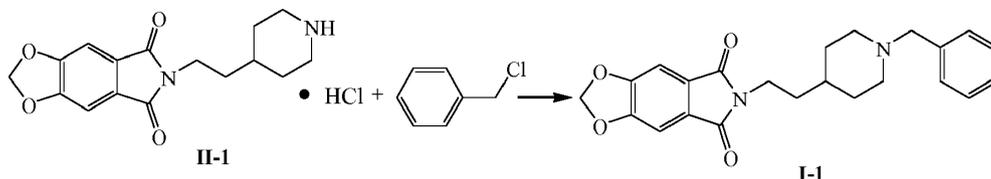
(DMSO- d_6): δ 0.90-1.00 (m, 2 H), 1.36 (s, 10 H), 1.46 (q, 2 H, $J = 7.0$ Hz), 1.66 (d, 2 H, $J = 11.9$ Hz), 2.62 (s, 2 H), 3.51 (t, 2 H, $J = 7.0$ Hz), 3.88 (d, 2 H, $J = 11.5$ Hz), 6.24 (s, 2 H), 7.32 (s, 2 H); MS (ESI): m/z 425 $[M + Na]^+$.

Ejemplo 2: Preparación de hidrocloreto de 6-[2-(4-piperidil)etil]-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-5,7-diona (compuesto II-1)



En un recipiente de reacción de 500 ml, se añadieron 20 g (0.05 mol) del compuesto XI y 400 ml de una solución al 10% de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo, la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 h, se filtró, lavó, se secó en horno, y se obtuvieron 15.5 g del compuesto II-1, con un rendimiento del 92.3%. 1H NMR (D_2O) δ 1.40-1.64 (m, 5 H), 2.02 (d, 2 H, $J = 13.4$ Hz), 2.96-3.03 (m, 2 H), 3.45-3.50 (m, 4 H), 6.12 (s, 2 H), 6.79 (s, 2 H); MS (ESI): m/z 303 $[M-C1]^+$.

Ejemplo 3: Preparación de 6-[2-(1-bencil-4-piperidil)etil]-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-5,7-diona (compuesto I-1)

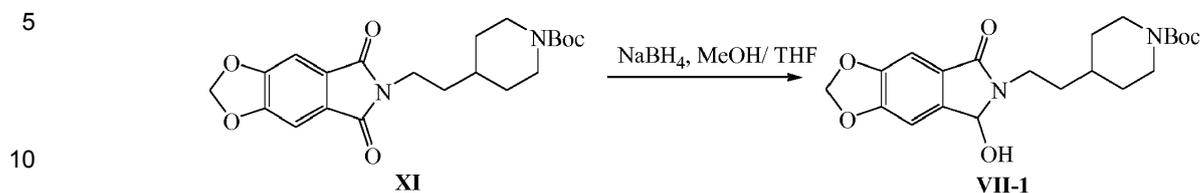


A un recipiente de reacción, se añadieron 5 g (0.015 mol) de compuesto II-1, 1.4 g (0.01 mol) de carbonato de potasio, 100 ml de acetonitrilo y 2.3 ml (0.02 mol) de cloruro de bencilo, la reacción se calentó a 50° C y se mantuvo durante 3-4 h, se añadieron 200 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua, se llevo a cabo la extracción, la capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, el filtrado se concentró a sequedad, se separó por cromatografía en columna, y se obtuvieron 3.5 g del compuesto I-1, con un rendimiento del 60.4%. 1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.08-1.17 (m, 3 H), 1.48 (q, 2 H, $J = 6.6$ Hz), 1.67 (d, 2 H, $J = 10.0$ Hz), 1.85 (t, 2 H, $J = 10.8$ Hz), 2.75 (d, 2 H, $J = 11.4$ Hz), 3.41 (s, 2 H), 3.53 (t, 2 H, $J = 7.1$ Hz), 6.27 (s, 2 H), 7.22-7.32 (m, 5 H), 7.37 (s, 2 H); MS (ESI): m/z 393 $[M + H]^+$.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del ejemplo 3, usando el compuesto II-1 como materia prima y usando los reactivos apropiados:

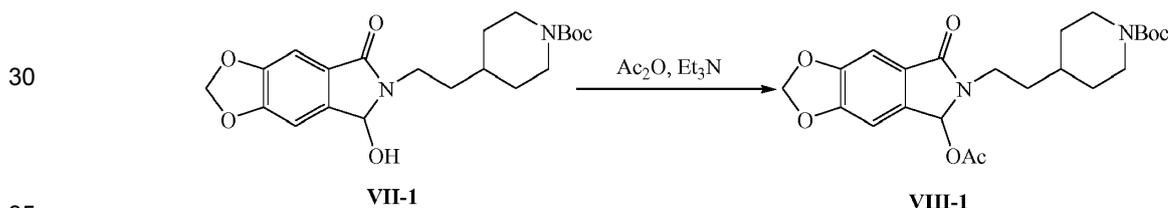
Ejemplo	Estructura	1H NMR (400MHz) y MS (m/z)
4		1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.24-1.32 (m, 3 H), 1.58 (q, 2 H, $J = 7.5$ Hz), 1.75 (d, 2 H, $J = 10.8$ Hz), 2.00 (t, 2 H, $J = 11.0$ Hz), 2.89 (d, 2 H, $J = 11.5$ Hz), 3.57 (s, 2 H), 3.64 (t, 2 H, $J = 7.4$ Hz), 6.15 (s, 2 H), 6.99-7.03 (m, 1 H), 7.07-7.11 (m, 1 H), 7.19 (s, 2 H), 7.21-7.23 (m, 1 H), 7.37 (t, 1 H, $J = 7.1$ Hz); MS (ESI): m/z 411 $[M + H]^+$.
5		1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.27-1.34 (m, 3 H), 1.57-1.62 (m, 2 H), 1.74 (d, 2 H, $J = 9.4$ Hz), 1.93 (t, 2 H, $J = 10.7$ Hz), 2.84 (d, 2 H, $J = 11.3$ Hz), 3.46 (s, 2 H), 3.65 (t, 2 H, $J = 7.2$ Hz), 6.15 (s, 2 H), 6.89-6.94 (m, 1 H), 7.03-7.07 (m, 2 H), 7.19 (s, 2 H), 7.21-7.27 (m, 1 H); MS (ESI): m/z 411 $[M+H]^+$.
6		1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.08-1.20 (m, 3 H), 1.48 (q, 2 H, $J = 6.7$ Hz), 1.67 (d, 2 H, $J = 10.2$ Hz), 1.84 (t, 2 H, $J = 11.0$ Hz), 2.74 (d, 2 H, $J = 11.4$ Hz), 3.39 (s, 2 H), 3.53 (t, 2 H, $J = 7.2$ Hz), 6.27 (s, 2 H), 7.09-7.14 (m, 2 H), 7.28-7.31 (m, 2 H), 7.37 (s, 2 H); MS (ESI): m/z 411 $[M+H]^+$.

Ejemplo 7: Preparación de 4-[2-(5-hidroxi-7-oxo-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-6-il)etil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto VII-1)



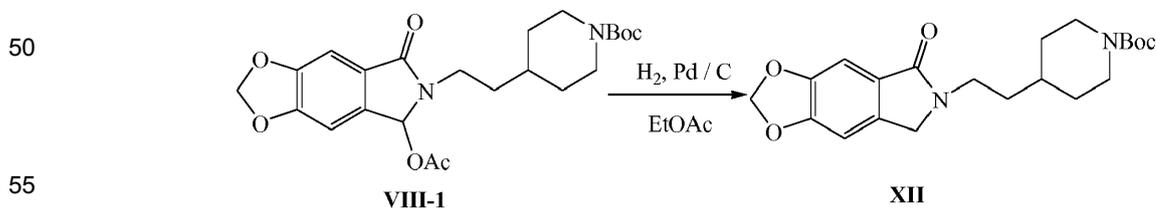
15 A un recipiente de reacción, se añadieron 92 g (0.23 mol) del compuesto XI, 250 ml de metanol y 250 ml de tetrahidrofurano mientras se agitaba, la mezcla se enfrió a 0 ~10°C, 10 g (0.26 moles) se añadió borohidruro sódico, la reacción se mantuvo a 0~10°C durante 20-30 min, se añadieron 100 ml de agua, la mezcla de reacción se concentró para secarse a presión reducida (a 45°C), El residuo se añadió a 500 ml de acetato de etilo y 300 ml de agua, y se extrajo, la capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró en una cantidad menor, se añadieron 300 ml de éter de petróleo, se precipitó un sólido, se filtró, la torta del filtrado se lavó con éter de petróleo, se secó y se obtuvieron 64.7 g del compuesto VII-1, con un rendimiento del 70%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 0.95-1.04 (m, 2 H), 1.39 (s, 10 H), 1.51 (m, 2 H), 1.70 (dd, 2 H, *J* = 25.0, 12.4 Hz), 2.65 (br s, 2 H), 3.23 - 3.30 (m, 1 H), 3.54-3.61 (m, 1 H), 3.90 (d, 2 H, *J* = 10.0 Hz), 5.67 (d, 1 H, *J* = 8.9 Hz), 6.12 (s, 1 H), 6.13 (s, 1 H), 6.50 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 7.08 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H); MS (ESI): *m/z* 427 [M + Na]⁺.

25 Ejemplo 8: Preparación de 4-[2-(5-acetoxi-7-oxo-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-6-il)etil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto VIII-1)



40 A un recipiente de reacción de 500 ml, se añadieron 55 g (0.136 mol) del compuesto VII-1, 385 ml de dicloruro de metileno, 43 ml (0.31 mol) de trietilamina y 1.8 g (0.015 mol) 4-dimetilaminopiridina mientras se agitaba, 31 ml Se añadió anhídrido acético (0.33 moles), la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 h, se añadieron 200 ml de agua, la capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, el filtrado se concentró para secarse y se añadieron aproximadamente 79 g de compuesto. Se obtuvo VIII-1, que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 0.94-1.02 (m, 2 H), 1.39 (s, 10 H), 1.43-1.54 (m, 2 H), 1.67 (t, 2 H, *J* = 9.9 Hz), 2.14 (s, 3 H), 2.65 (br s, 2 H), 3.17-3.24 (m, 1 H), 3.56-3.64 (m, 1 H), 3.90 (d, 2 H, *J* = 10.6 Hz), 6.16 (d, 1 H, *J* = 0.8 Hz), 6.18 (d, 1 H, *J* = 0.6 Hz), 6.90 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H); MS (ESI): *m/z* 469 [M+Na]⁺.

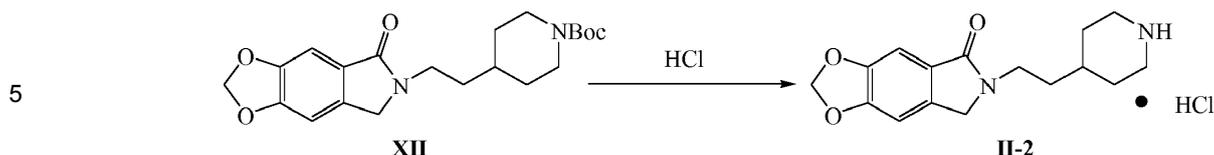
45 Ejemplo 9: Preparación de 4-[2-(7-oxo-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-6-il)etil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto XII)



60 A un recipiente de reacción, se añadieron 79g de compuesto VIII-1, 400 ml de acetato de etilo y 17g de paladio-carbono al 5% que comprendía 50% de agua, la hidrogenación se llevó a cabo a 60°C bajo presión normal durante 7-8 h hasta la reacción se completó, se filtró, el filtrado se concentró en una cantidad menor a presión reducida, se añadió éter de petróleo gota a gota, se enfrió y se precipitó un sólido, se filtró y se obtuvieron 33 g de compuesto XII, con un rendimiento de aproximadamente 62.5% (calculado según el compuesto VII-1). ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 0.94-1.04 (m, 2 H), 1.39 (s, 10 H), 1.47-1.54 (m, 2 H), 1.69 (d, 2 H, *J* = 11.6 Hz), 2.64 (br s, 2 H), 3.50 (t, 2 H, *J* = 7.0 Hz), 3.90 (d, 2 H, *J* = 11.3 Hz), 4.32 (s, 2 H), 6.12 (s, 2 H), 7.08 (s, 1 H), 7.11 (s, 1 H); MS (ESI): *m/z* 411 [M+Na]⁺.

65

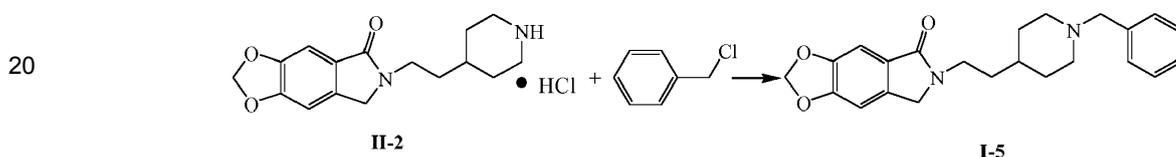
Ejemplo 10: Preparación de hidrocloruro de 6-[2-(4-piperidil)etil]-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7-ona (compuesto II-2)



10
15

A un recipiente de reacción, se añadieron 15 g (0.039 mol) de compuesto XII y 300 ml de solución al 10% de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo, la mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta que la reacción se completó y se concentró hasta secarse a presión reducida, se recrystalizó con la solución mixta de etanol y acetato de etilo, y se obtuvieron 10,5 g del compuesto II-2, con un rendimiento del 84.3%. ¹H NMR (D₂O): δ 1.38-1.49 (m, 2 H), 1.59-1.61 (m, 3 H), 1.98 (d, 2 H, J = 13.5 Hz), 2.91-2.98 (m, 2 H), 3.42 (d, 2 H, J = 12.8 Hz), 3.49 (t, 2 H, J = 7.0 Hz), 4.13 (s, 2 H), 5.97 (s, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 6.76 (s, 1 H); MS (ESI): m/z 289 [M-CI]⁺.

Ejemplo 11: Preparación de 6-[2-(1-bencil-4-piperidil)etil]-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7-ona (compuesto I-5)



25
30

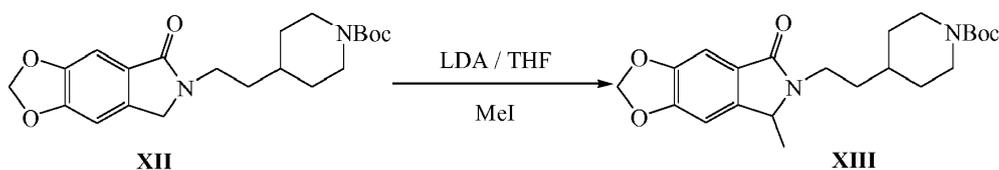
A un recipiente de reacción, se añadieron 5 g (0.015 mol) de compuesto II-2, 1.4 g (0.01 mol) de carbonato de potasio, 100 ml de acetonitrilo y 2.3 ml (0.02 mol) de cloruro de bencilo, se calentó a 50°C y la reacción se mantuvo durante 3-4 h hasta que se completó la reacción, se añadieron 200 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua, se extrajo, la capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, el filtrado se concentró hasta secarse y se separó mediante cromatografía en columna, y se obtuvieron 3.1 g del compuesto I-5, con un rendimiento del 53.4%. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.26-1.36 (m, 3 H), 1.57 (q, 2 H, J = 7.5 Hz), 1.73 (d, 2 H, J = 9.2 Hz), 1.93 (t, 2 H, J = 10.6 Hz), 2.87 (d, 2 H, J = 11.2 Hz), 3.48 (s, 2 H), 3.60 (t, 2 H, J = 7.5 Hz), 4.23 (s, 2 H), 6.04 (s, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.22-7.26 (m, 1 H), 7.29-7.30 (m, 4 H); MS (ESI): m/z 379 [M+H]⁺.

35

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del ejemplo 11, usando el compuesto II-2 como materia prima y usando los reactivos apropiados:

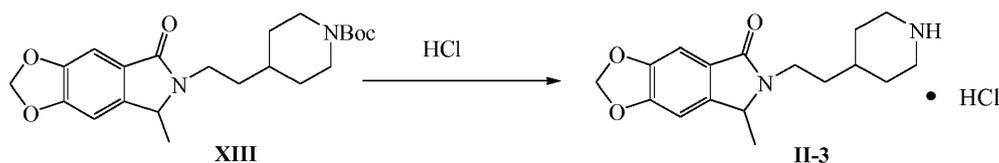
Ejemplo	Estructura	¹ H NMR (400MHz) y MS (m/z)
40 45	<p style="text-align: center;">I-6</p>	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 1.29-1.34 (m, 3 H), 1.57 (q, 2 H, J = 5.4 Hz), 1.74 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 1.99 (t, 2 H, J = 10.2 Hz), 2.88 (d, 2 H, J = 10.7 Hz), 3.56(s, 2 H), 3.59 (t, 2 H, J = 7.2 Hz), 4.22 (s, 2 H), 6.03 (s, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 7.00 (t, 1 H, J = 9.2 Hz), 7.08 (t, 1 H, J = 7.3 Hz), 7.20-7.22 (m, 2 H), 7.35 (t, 1 H, J = 7.1 Hz); MS (ESI): m/z 397 [M+H] ⁺ .
50 55	<p style="text-align: center;">I-7</p>	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 1.12-1.17 (m, 3 H), 1.50 (q, 2 H, J = 5.4 Hz), 1.68(d, 2H, J = 8.5 Hz), 1.87 (t, 2 H, J = 9.4 Hz), 2.75 (d, 2 H, J = 10.6 Hz), 3.43 (s, 2 H), 3.49 (t, 2 H, J = 7.1 Hz), 4.31 (s, 2 H), 6.12 (s, 2 H), 7.03-7.12 (m, 5 H), 7.32-7.37 (m, 1 H); MS (ESI): m/z 397 [M+H] ⁺ .
60 65	<p style="text-align: center;">I-8</p>	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 1.26-1.32 (m, 3 H), 1.57 (q, 2 H, J = 5.0 Hz), 1.72-1.74 (m, 2 H), 1.92 (t, 2 H, J = 10.6 Hz), 2.83 (d, 2 H, J = 10.9 Hz), 3.43 (s, 2 H), 3.60 (t, 2 H, J = 7.4 Hz), 4.23 (s, 2 H), 6.04 (s, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 6.96-7.00 (m, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 7.24-7.27 (m, 2 H); MS (ESI): m/z 397 [M+H] ⁺ .

Ejemplo 15: Preparación de 4-[2-(5-metil-7-oxo-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-6-il)etil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto XIII)



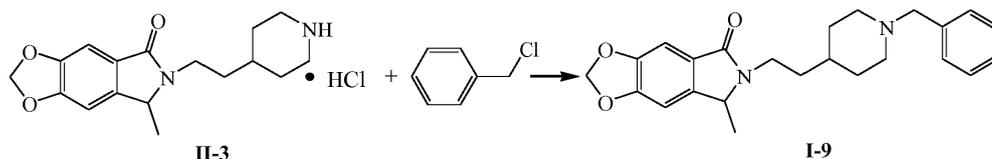
A un recipiente de reacción, se añadieron 30 g (0.077 mol) de compuesto XII y 300 ml de tetrahidrofurano en atmósfera de nitrógeno, la mezcla se enfrió a -10 - -15°C, 78 ml (0.16 mol, 2 mol/L) de la diisopropilamida de litio en n-heptano se añadió gota a gota durante aproximadamente 30 minutos, después de completarse la adición, la reacción se mantuvo a esta temperatura durante 30 minutos, se añadieron 4.8 ml (0.077 mol) de yodometano gota a gota, después de completar la adición, la mezcla calentado a temperatura ambiente y agitado durante 2 h, se añadieron 600 ml de acetato de etilo y 300 ml de agua, se extrajo, la capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, el filtrado se secó a presión reducida, se separó por cromatografía en columna y se obtuvo 14.5g del compuesto XIII, con un rendimiento del 46.7%. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.07-1.21 (m, 2 H), 1.41 (d, 3 H, J = 6.7 Hz), 1.45 (s, 10 H), 1.55 (q, 2 H, J = 7.4 Hz), 1.66-1.69 (m, 1 H), 1.80-1.83 (m, 1 H), 2.64-2.71 (m, 2 H), 3.17-3.24 (m, 1 H), 3.92-4.00 (m, 1 H), 4.06-4.09 (m, 2 H), 4.41 (q, 1 H, J = 6.7 Hz), 6.05 (s, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H); MS (ESI): m/z 403 [M+H]⁺.

Ejemplo 16: Preparación de hidrocloreto de 5-metil-6-[2-(4-piperidil) etil]-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7-ona (compuesto II-3)



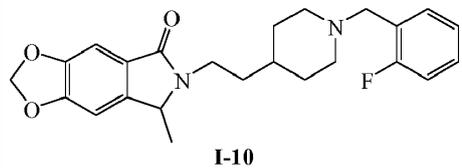
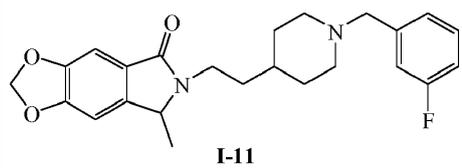
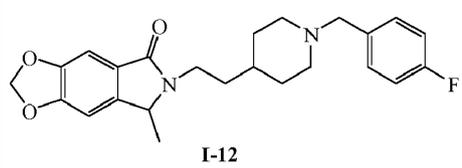
A un recipiente de reacción, se añadieron 5 g (0.012 mol) del compuesto XIII, 30 ml de etanol y 100 ml de solución al 10% de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo, la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1-1,5 h, se filtró, la torta del filtrado se lavó con acetato de etilo, se secó y se obtuvieron 3.4 g del compuesto II-3, con un rendimiento del 81%. ¹H NMR (D₂O): δ 1.24 (d, 3 H, J = 7.0 Hz), 1.44-1.58 (m, 5 H), 1.98 (m, 2 H), 2.96 (m, 2 H), 3.21-3.25 (m, 1 H), 3.44 (d, 2 H, J = 12.4 Hz), 3.64-3.72 (m, 1 H), 4.34 (q, 1 H, J = 6.6 Hz), 5.94 (s, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H); MS (ESI): m/z 303 [M+H]⁺.

Ejemplo 17: Preparación de 6-[2-(1-bencil-4-piperidil)etil]-5-metil-SH-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7-ona (compuesto I-9)

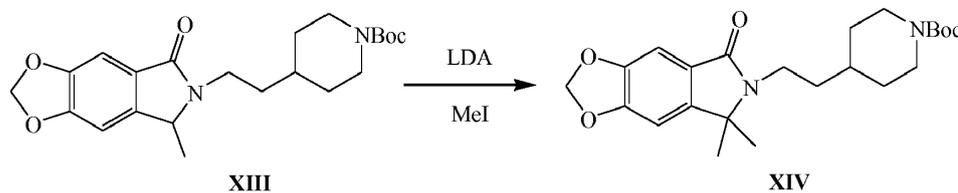


A un recipiente de reacción, se añadieron 2 g (0.006 mol) del compuesto II-3 y 40 ml de acetonitrilo, se agitó, 2.4 g (0.017 mol) de carbonato de potasio, 1.2 ml (0.0087 mol) de trietilamina y se añadieron 1.5 ml (0.013 mol) de cloruro de bencilo. La mezcla se calentó a 50°C, la reacción se mantuvo durante 1.5 h, se añadieron 200 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua, se extrajo, la capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, el filtrado se concentró hasta secarse, se separó por cromatografía en columna, y se obtuvieron 1.1 g del compuesto I-9, con un rendimiento del 47.4%. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.34-1.42 (m, 3 H), 1.46 (d, 3 H, J = 6.7 Hz), 1.59-1.64 (m, 2 H), 1.72-1.75 (m, 1 H), 1.86-1.89 (m, 1 H), 1.97-2.04 (m, 2 H), 2.94 (t, 2 H, J = 9.1 Hz), 3.21-3.28 (m, 1 H), 3.55 (s, 2 H), 3.97-4.05 (m, 1 H), 4.46 (q, 1 H, J = 6.7 Hz), 6.09 (s, 2 H), 6.87 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.29-7.32 (m, 1 H), 7.34-7.37 (m, 4 H); MS (ESI): m z 393 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del ejemplo 17, usando el compuesto II-3 como materia prima y usando reactivos apropiados:

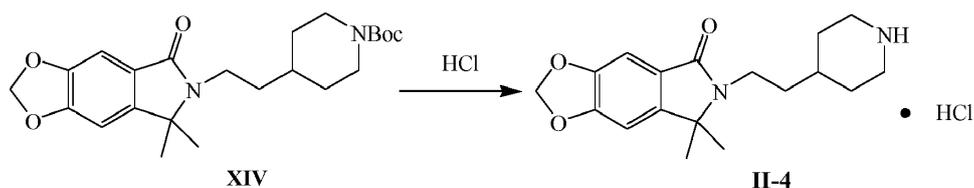
Ejemplo	Estructura	¹ H NMR (400MHz) y MS (m/z)
18		¹ H NMR (CDCl ₃): δ 1.36-1.42 (m, 3 H), 1.46 (d, 3 H, J = 6.7 Hz), 1.58-1.63 (m, 2 H), 1.73-1.76 (m, 1 H), 1.87-1.89 (m, 1 H), 2.05-2.10 (m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 3.20-3.27 (m, 1 H), 3.63 (s, 2 H), 3.98-4.05 (m, 1 H), 4.46 (q, 1 H, J = 6.6 Hz), 6.10 (s, 2 H), 6.87 (s, 1 H), 7.07 (t, 1 H, J = 9.1 Hz), 7.16 (t, 1 H, J = 7.4 Hz), 7.26-7.35 (m, 2 H), 7.43 (t, 1 H, J = 7.1 Hz); MS (ESI): m/z 411 [M+H] ⁺ .
19		¹ H NMR (CDCl ₃): δ 1.34-1.42 (m, 3 H), 1.46 (d, 3 H, J = 6.8 Hz), 1.59-1.64 (m, 2 H), 1.72-1.75 (m, 1 H), 1.87-1.89 (m, 1 H), 1.99-2.04 (m, 2 H), 2.92 (t, 2 H, J = 8.9 Hz), 3.21-3.28 (m, 1 H), 3.54 (s, 2 H), 3.97-4.05 (m, 1 H), 4.47 (q, 1 H, J = 6.7 Hz), 6.10 (s, 2 H), 6.88 (s, 1 H), 6.96-7.01 (m, 1 H), 7.10-7.15 (m, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.30-7.34 (m, 1 H); MS (ESI): m/z 411 [M+H] ⁺ .
20		¹ H NMR (CDCl ₃): δ 1.32-1.40 (m, 3 H), 1.46 (d, 3 H, J = 6.7 Hz), 1.59-1.64 (m, 2 H), 1.73-1.75 (m, 1 H), 1.86-1.88 (m, 1 H), 1.95-2.00 (m, 2 H), 2.90 (t, 2 H, J = 8.2 Hz), 3.21-3.28 (m, 1 H), 3.50 (s, 2 H), 3.98-4.05 (m, 1 H), 4.47 (q, 1 H, J = 6.7 Hz), 6.10 (s, 2 H), 6.88 (s, 1 H), 7.02-7.06 (m, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.31-7.34 (m, 2 H); MS (ESI): m/z 411 [M+H] ⁺ .

Ejemplo 21: Preparación de 4-[2-(7,7-dimetil-5-oxo-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-6-il) etil] piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (compuesto XIV)



A un recipiente de reacción, se añadieron 10 g (0.025 mol) de compuesto XIII y 100 ml de tetrahidrofurano, se agitó, bajo nitrógeno, la mezcla se enfrió a -10 - -15 ° C, 48 ml (0.096 mol, 2 mol/L) se añadió una solución de diisopropilamida de litio en n-heptano gota a gota durante aproximadamente 30 min, después de la adición era completa, la reacción se mantuvo durante 30 min, y luego gota a gota se añadió 1.6 ml (0.026 mol) de yodometano, después de la adición fue completa, la la mezcla se calentó a temperatura ambiente y luego se agitó durante 1 h, después de completar la reacción, se añadieron 300 ml de acetato de etilo y 150 ml de agua, se extrajo y se lavó, la capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró hasta se secó a presión reducida, se separó por cromatografía en columna, y se obtuvieron 5.6 g del compuesto XIV, con un rendimiento del 54.2%. MS(ESI): m/z 417 [M+H]⁺.

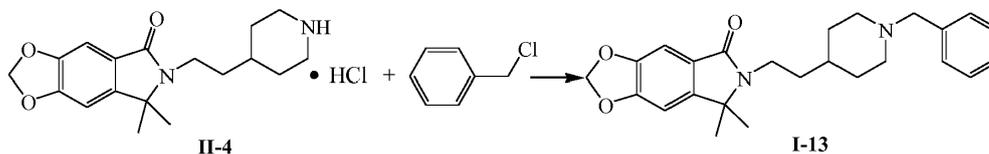
Ejemplo 22: Preparación de hidrocloreto de 7,7-dimetil-6-[2-(4-piperidil) etil]-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-5-ona (compuesto II-4)



A un recipiente de reacción, se añadieron 2 g (0.0048 mol) de compuesto XIV, 10 ml de etanol y 50 ml de solución al 10% de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo, la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1-1.5 h, se filtró, la torta del filtrado se lavó con acetato de etilo, se secó y se obtuvieron 1.2 g del compuesto II-4, con un rendimiento del 71%. ¹H NMR (D₂O): δ 1.27 (s, 6 H), 1.45 (m, 2 H), 1.56 (q, 2 H, J = 6.9 Hz), 1.69 (br s, 1 H), 2.00 (d, 2

H, $J = 13.9$ Hz), 3.00 (t, 2 H, $J = 12.6$ Hz), 3.37 (t, 2 H, $J = 7.6$ Hz), 3.45 (d, 2 H, $J = 12.3$ Hz), 5.96 (s, 2 H), 6.79 (s, 1 H), 6.86 (s, 1 H); MS (ESI): m/z 317 $[M-Cl]^+$.

Ejemplo 23: Preparación de 6-[2-(1-bencil-4-piperidil)etil]-7,7-dimetil-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-5-ona (compuesto I-13)

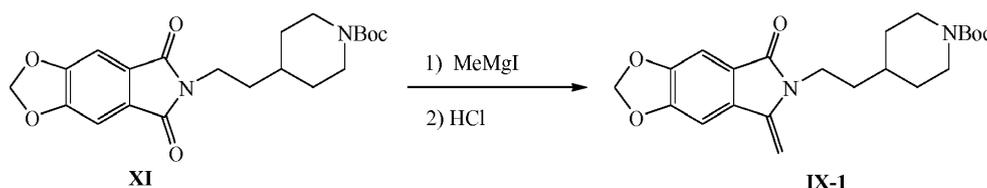


A un recipiente de reacción, se añadieron 2.3 g (0.0065 moles) del compuesto II-4 y 46 ml de acetonitrilo mientras se agitaba. 6g (0.043 mol) de carbonato de potasio, 1.3 ml (0.0094 mol) de trietilamina y 1.7 ml (0.015 mol) de cloruro de bencilo, la mezcla se calentó a 50°C, la reacción se mantuvo durante 2-3 h, se añadieron 200 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua, se extrajeron y se lavaron, la capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, el filtrado se concentró a sequedad, se separó por cromatografía en columna y se añadieron 1.8 g del compuesto I-13 obtenido, con rendimiento del 67.7%. 1H RMN (DMSO- d_6): δ 1.18-1.23 (m, 2 H), 1.26-1.33 (m, 1 H), 1.40 (s, 6 H), 1.50-1.56 (m, 2 H), 1.70 (d, 2 H, $J = 11.2$ Hz), 1.89 (t, 2 H, $J = 10.4$ Hz), 2.77 (d, 2 H, $J = 11.2$ Hz), 3.35 (t, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 3.42 (s, 2 H), 6.12 (s, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 7.21-7.25 (m, 2 H), 7.27-7.33 (m, 4 H); MS (ESI): m/z 407 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del ejemplo 23, usando el compuesto II-4 como materia prima y usando los reactivos apropiados:

Ejemplo	Estructura	1H NMR (400MHz) y MS (m/z)
24		1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.13-1.22 (m, 2 H), 1.23-1.28 (m, 1H), 1.39 (s, 6 H), 1.48-1.54 (m, 2 H), 1.70 (d, 2 H, $J = 11.6$ Hz), 1.94 (t, 2 H, $J = 10.9$ Hz), 2.78 (d, 2 H, $J = 11.2$ Hz), 3.33 (t, 2 H, $J = 7.7$ Hz), 3.48 (s, 2 H), 6.10 (s, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 7.12-7.18 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.27-7.32 (m, 1 H), 7.39 (t, 1 H, $J = 7.4$ Hz); MS (ESI): m/z 425 $[M+H]^+$.
25		1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.15-1.24 (m, 2 H), 1.25-1.31 (m, 1 H), 1.40 (s, 6 H), 1.50-1.55 (m, 2 H), 1.71 (d, 2 H, $J = 10.8$ Hz), 1.91 (t, 2 H, $J = 11.2$ Hz), 2.77 (d, 2 H, $J = 11.5$ Hz), 3.35 (t, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 3.45 (s, 2 H), 6.11 (s, 2 H), 7.03-7.14 (m, 4 H), 7.25 (s, 1 H), 7.32-7.38 (m, 1 H); MS (ESI): m/z 425 $[M+H]^+$.
26		1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.13-1.22 (m, 2 H), 1.25-1.29 (m, 1 H), 1.41 (s, 6 H), 1.50-1.55 (m, 2 H), 1.70 (d, 2 H, $J = 11.2$ Hz), 1.89 (t, 2 H, $J = 10.7$ Hz), 2.76 (d, 2 H, $J = 11.2$ Hz), 3.35 (t, 2 H, $J = 7.7$ Hz), 3.40 (s, 2 H), 6.12 (s, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 7.12 (t, 2 H, $J = 8.9$ Hz), 7.25 (s, 1 H), 7.29-7.33 (m, 2 H); MS (ESI): m/z 425 $[M+H]^+$.

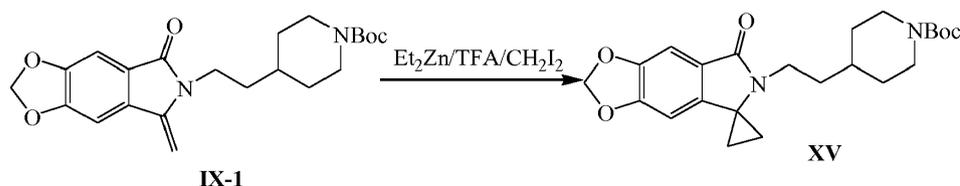
Ejemplo 27: Preparación de 4-[2-(5-metilen-7-oxo-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-6-il)etil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto IX-1)



A un recipiente de reacción, se añadieron 75 g (0.19 mol) del compuesto XI y 500 ml de tetrahidrofurano mientras se agitaba bajo nitrógeno. La mezcla se enfrió a 0-10°C, se añadieron lentamente 400 ml de una solución de 1.2N de yoduro de metilmagnesio/éter etílico al recipiente de reacción, la reacción se mantuvo durante 1 h, se añadió una cantidad menor de agua hasta que no se formó burbuja, se añadió ácido clorhídrico concentrado para ajustar el pH a

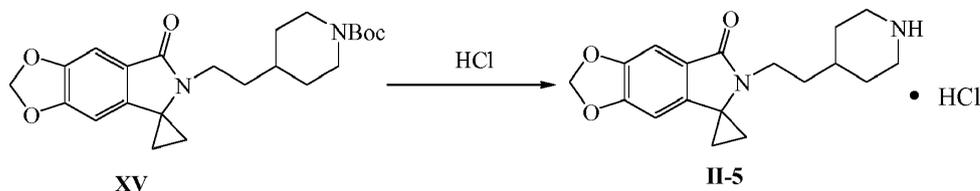
ácido, la reacción se mantuvo durante 15 minutos, 500 ml de acetato de etilo y 300 ml de agua se añadieron, se extrajeron, se lavaron, la capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, el filtrado se concentró a una cantidad menor, se añadió éter de petróleo, se precipitó el sólido, se filtró, se secó y se mezcló 47,6 g de compuesto IX-1 se obtuvo, con un rendimiento del 63.8%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 0.95-1.05 (m, 2 H), 1.38 (s, 10 H), 1.48 (q, 2 H, *J* = 7.0 Hz), 1.71 (d, 2 H, *J* = 12.2 Hz), 2.65 (br s, 2 H), 3.70 (t, 2 H, *J* = 7.2 Hz), 3.90 (d, 2 H, *J* = 11.6 Hz), 4.95 (s, 1 H), 5.34 (s, 1 H), 6.17 (s, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H); MS (ESI): *m/z* 423 [M+Na]⁺.

Ejemplo 28: Preparación de 4-[2-(5-oxospiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-6-il)etil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto XV)



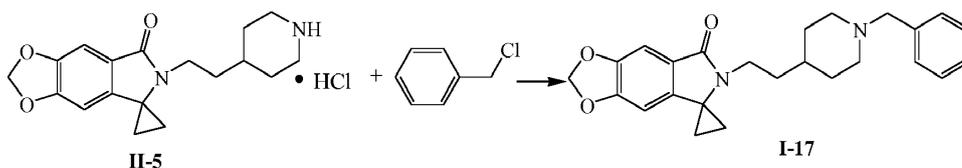
A un recipiente de reacción, se añadieron 300 ml de dicloruro de metileno y 300 ml (IN) de dietilzinc en hexano en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a 0-10°C, solución de 200ml que contenía 23.1ml (0.31 mol) de ácido trifluoroacético en dicloruro de metileno se añadió gota a gota durante aproximadamente 20 minutos, después de completarse la adición, la reacción se mantuvo durante 20 minutos, se añadieron gota a gota 200 ml de solución que contenía 24ml (0.3 mol) de diyoduro de metileno en dicloruro de metileno, después de completarse la reacción, la reacción se mantuvo durante 20 minutos, y luego se añadieron 300 ml de solución de 60g (0.15 mol) del compuesto IX-1 en dicloruro de metileno gota a gota, después de completar la adición, la mezcla se calentó a 30°C, la reacción se mantuvo durante 3-4 h, se añadieron 500 ml de agua, el pH se ajustó a neutro con cloruro de hidrógeno IN, las capas se separaron, la capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, el filtrado se concentró a sequedad a presión reducida y se obtuvo el compuesto XV, fue sometido a la siguiente reacción directamente. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.08-1.19 (m, 2 H), 1.28 (dd, 2 H, *J* = 6.2, 7.4 Hz), 1.45 (s, 9 H), 1.48-1.57 (m, 5 H), 1.72 (d, 2 H, *J* = 12.7 Hz), 2.69 (t, 2 H, *J* = 11.6 Hz), 3.20 (t, 2 H, *J* = 7.6 Hz), 4.07 (d, 2 H, *J* = 13.1 Hz), 6.03 (s, 2 H), 6.43 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H); MS (ESI): *m/z* 437 [M+Na]⁺.

Ejemplo 29: Preparación de hidrocloreto de 6-[2-(4-piperidil)etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (compuesto II-5)



A un recipiente de reacción, se añadieron todos los compuestos XV obtenidos en la etapa anterior y se añadieron 750 ml de etanol. La mezcla se calentó hasta disolución completa, se añadieron 36 ml de ácido clorhídrico concentrado, la reacción se mantuvo a aproximadamente 50-55°C durante 5h, se concentró a aproximadamente 200 ml a presión reducida, se añadieron 900 ml de acetato de etilo gota a gota, se enfrió y se filtró, la torta del filtrado se lavó y se secó, y se obtuvieron 24.3 g del compuesto II-5, con un rendimiento del 46.2% (calculado según el compuesto IX-1). ¹H NMR (D₂O): δ 1.06 (t, 2 H, *J* = 6.7 Hz), 1.32-1.46 (m, 6 H), 1.60 (m, 1 H), 1.91 (d, 2 H, *J* = 13.5 Hz), 2.91-3.03 (m, 4 H), 3.39 (d, 2 H, *J* = 12.8 Hz), 5.90 (s, 2 H), 6.18 (s, 1 H), 6.68 (s, 1 H); MS (ESI): *m/z* 315 [M-Cl]⁺.

Ejemplo 30: Preparación de 6-[2-(1-bencil-4-piperidil)etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (compuesto I-17)



A un recipiente de reacción, se añadieron 2 g (0.006 mol) del compuesto II-5 y 40 ml de acetonitrilo mientras se agitaba, 1.2 g (0.008 mol) de carbonato de potasio, 1 ml (0.007 mol) de trietilamina y 2 ml (0.017 mol) de cloruro de bencilo se añadieron. La mezcla se calentó a 60°C, la reacción se mantuvo durante 2.5 h, se añadieron 200 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua, se extrajo, se lavó, la capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se

concentró para secar, se separó por cromatografía en columna y se obtuvieron 1.5 g del compuesto I-17, con un rendimiento del 65.2%. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.24-1.33 (m, 5 H), 1.49-1.57 (m, 4 H), 1.72 (d, 2 H, $J = 9.6$ Hz), 1.96 (t, 2 H, $J = 10.8$ Hz), 2.87 (d, 2 H, $J = 11.4$ Hz), 3.19 (t, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 3.49 (s, 2 H), 6.03 (s, 2 H), 6.42 (s, 1 H), 7.22-7.25 (m, 2 H), 7.28-7.32 (m, 4 H); MS (ESI): m/z 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del ejemplo 30, usando el compuesto II-5 como materia prima y usando los reactivos apropiados:

10

15

20

25

30

35

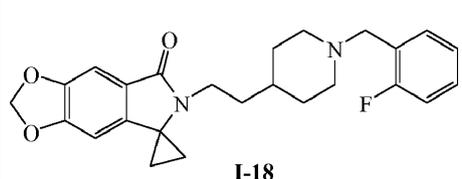
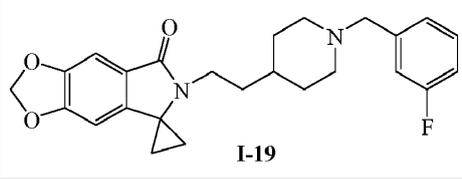
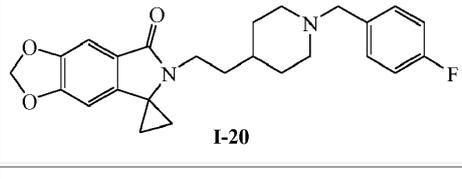
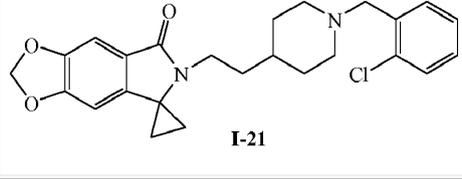
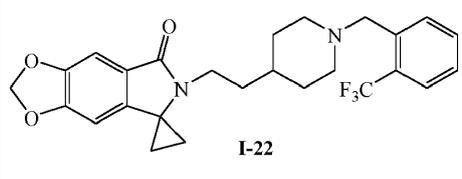
40

45

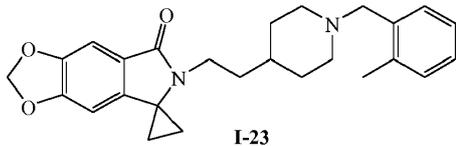
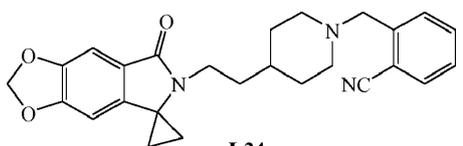
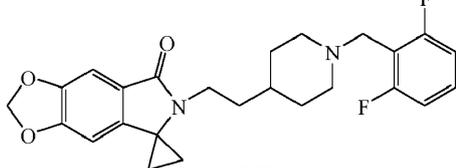
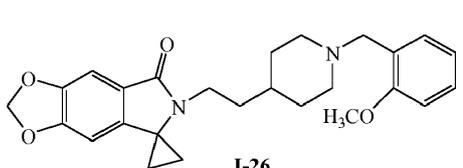
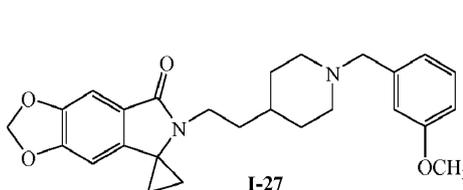
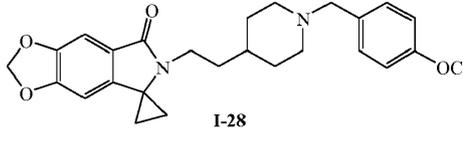
50

55

60

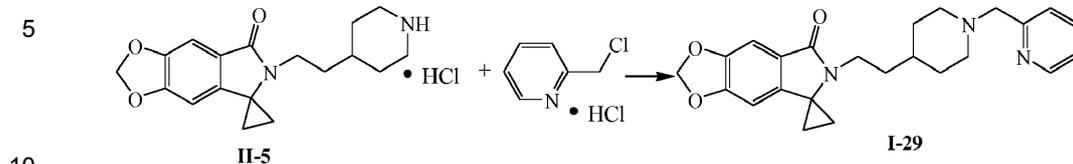
Ejemplo	Estructura	$^1\text{H NMR}$ (400MHz) y MS (m/z)
31	 I-18	$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.23-1.31 (m, 5 H), 1.48-1.55 (m, 4 H), 1.72 (d, 2 H, $J = 9.2$ Hz), 2.02 (t, 2 H, $J = 10.3$ Hz), 2.88 (d, 2 H, $J = 11.2$ Hz), 3.18 (t, 2 H, $J = 7.9$ Hz), 3.56 (s, 2 H), 6.02 (s, 2 H), 6.41 (s, 1 H), 6.99-7.03 (m, 1 H), 7.07-7.11 (m, 1 H), 7.19-7.25 (m, 2 H), 7.35-7.39 (m, 1 H); MS(ESI): m/z 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
32	 I-19	$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.24-1.32 (m, 5 H), 1.49-1.56 (m, 4 H), 1.71 (d, 2 H, $J = 10.2$ Hz), 1.95 (t, 2 H, $J = 10.7$ Hz), 2.83 (d, 2 H, $J = 11.2$ Hz), 3.19 (t, 2 H, $J = 7.7$ Hz), 3.45 (s, 2 H), 6.02 (s, 2 H), 6.41 (s, 1 H), 6.89-6.93 (m, 1 H), 7.03-7.07 (m, 2 H), 7.21-7.27 (m, 2 H); MS(ESI): m/z 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
33	 I-20	$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.24-1.32 (m, 5 H), 1.49-1.56 (m, 4 H), 1.72 (d, 2 H, $J = 10.7$ Hz), 1.94 (t, 2 H, $J = 10.7$ Hz), 2.84 (d, 2 H, $J = 11.4$ Hz), 3.18 (t, 2 H, $J = 7.9$ Hz), 3.44 (s, 2 H), 6.02 (s, 2 H), 6.42 (s, 1 H), 6.95-7.01 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.25-7.28 (m, 2 H); MS(ESI): m/z 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
34	 I-21	$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.26-1.36 (m, 5 H), 1.52-1.59 (m, 4 H), 1.75 (d, 2 H, $J = 9.9$ Hz), 2.09 (t, 2 H, $J = 10.3$ Hz), 2.91 (d, 2 H, $J = 11.2$ Hz), 3.21 (t, 2 H, $J = 7.9$ Hz), 3.61 (s, 2 H), 6.05 (s, 2 H), 6.44 (s, 1 H), 7.16-7.21 (m, 1 H), 7.23-7.29 (m, 2 H), 7.3 (dd, 1 H, $J = 7.8, 1.1$ Hz), 7.50 (d, 1 H, $J = 7.1$ Hz); MS (ESI): m/z 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
35	 I-22	$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.24-1.34 (m, 5 H), 1.50-1.58 (m, 4 H), 1.72 (d, 2 H, $J = 10.2$ Hz), 2.04 (t, 2 H, $J = 10.8$ Hz), 2.83 (d, 2 H, $J = 11.3$ Hz), 3.19 (t, 2 H, $J = 7.9$ Hz), 3.62 (s, 2 H), 6.02 (s, 2 H), 6.42 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.30 (t, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.50 (t, 1 H, $J = 7.5$ Hz), 7.60 (d, 1 H, $J = 7.9$ Hz), 7.80 (d, 1 H, $J = 7.7$ Hz); MS(ESI): m/z 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

36	 <p style="text-align: center;">I-23</p>	$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$ 1.26-1.37 (m, 5 H), 1.51-1.58 (m, 4 H), 1.71 (d, 2 H, J = 11.8 Hz), 1.99 (t, 2 H, J = 11.0 Hz), 2.37 (s, 3 H), 2.87 (d, 2 H, J = 11.0 Hz), 3.21 (t, 2 H, J = 7.6 Hz), 3.43 (s, 2 H), 6.04 (s, 2 H), 6.44 (s, 1 H), 7.16 (s, 3 H), 7.26-7.29 (m, 2 H); MS(ESI): m/z 419[M+H] $^+$.
37	 <p style="text-align: center;">I-24</p>	$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$ 1.25-1.33 (m, 5 H), 1.49-1.57 (m, 4 H), 1.72 (d, 2 H, J = 10.7 Hz), 2.09 (t, 2 H, J = 10.8 Hz), 2.85 (d, 2 H, J = 11.1 Hz), 3.19 (t, 2 H, J = 7.8 Hz), 3.67 (s, 2 H), 6.03 (s, 2 H), 6.42 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.31-7.35 (m, 1 H), 7.52-7.55 (m, 2 H), 7.62 (d, 1 H, J = 7.7 Hz); MS(ESI): m/z 430 [M+H] $^+$.
38	 <p style="text-align: center;">I-25</p>	$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$ 1.24-1.27 (m, 5 H), 1.49-1.51 (m, 4 H), 1.71 (d, 2 H, J = 9.0 Hz), 2.04 (t, 2 H, J = 10.4 Hz), 2.91 (d, 2 H, J = 10.4 Hz), 3.17 (t, 2 H, J = 7.8 Hz), 3.68 (s, 2 H), 6.02 (s, 2 H), 6.41 (s, 1 H), 6.87 (t, 2 H, J = 7.5 Hz), 7.22 (m, 2 H); MS(ESI): m/z 441 [M+H] $^+$.
39	 <p style="text-align: center;">I-26</p>	$^1\text{H NMR (DMSO-}d_6\text{): } \delta$ 1.14-1.24 (m, 3 H), 1.33 (t, 2 H, J = 7.2 Hz), 1.40 (q, 2 H, J = 6.5 Hz), 1.57 (t, 2 H, J = 7.7 Hz), 1.66 (d, 2 H, J = 11.2 Hz), 1.86 (t, 2 H, J = 10.8 Hz), 2.76 (d, 2 H, J = 11.1 Hz), 3.13 (t, 2 H, J = 7.6 Hz), 3.37 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 6.11 (s, 2 H), 6.79-6.81 (m, 1 H), 6.84-6.86 (m, 2 H), 6.88 (s, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.21 (t, 1 H, J = 7.9 Hz); MS(ESI): m/z 435 [M+H] $^+$.
40	 <p style="text-align: center;">I-27</p>	$^1\text{H NMR (DMSO-}d_6\text{): } \delta$ 1.12-1.20 (m, 3 H), 1.33 (t, 2 H, J = 6.4 Hz), 1.40 (q, 2 H, J = 6.4 Hz), 1.57 (t, 2 H, J = 7.7 Hz), 1.66 (d, 2 H, J = 11.0 Hz), 1.90 (t, 2 H, J = 10.4 Hz), 2.78 (d, 2 H, J = 11.3 Hz), 3.13 (t, 2 H, J = 7.7 Hz), 3.41 (s, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 6.10 (s, 2 H), 6.88 (s, 1 H), 6.91 (d, 1 H, J = 7.4 Hz), 6.95 (s, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.21 (t, 1 H, J = 7.3 Hz), 7.29 (d, 1 H, J = 7.4 Hz); MS(ESI): m/z 435 [M+H] $^+$.
41	 <p style="text-align: center;">I-28</p>	$^1\text{H NMR (DMSO-}d_6\text{): } \delta$ 1.13-1.16 (m, 2 H), 1.23 (br s, 1 H), 1.39 (t, 2 H, J = 6.9 Hz), 1.38 (q, 2 H, J = 6.6 Hz), 1.57 (t, 2 H, J = 7.5 Hz), 1.65 (d, 2 H, J = 11.4 Hz), 1.83 (t, 2 H, J = 11.0 Hz), 2.74 (d, 2 H, J = 11.1 Hz), 3.12 (t, 2 H, J = 7.6 Hz), 3.34 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 6.10 (s, 2 H), 6.86 (d, 2 H, J = 8.5 Hz), 6.88 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.17 (d, 2 H, J = 8.4 Hz); MS(ESI): m/z 435 [M+H] $^+$.

55

Ejemplo 42: Preparación de 6-[2-[1-(2-piridilmetil)-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (compuesto I-29)



15

20

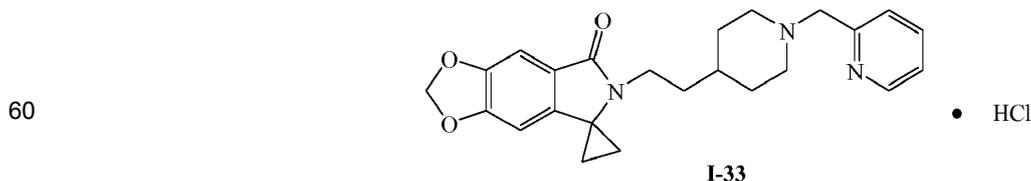
A un recipiente de reacción, se añadieron 24.3 g (0.069 mol) de compuesto II-5, 36.5 g (0.26 mol) de carbonato de potasio, 243ml de etanol, 6.1ml (0.044 mol) de trietilamina. La mezcla se calentó a aproximadamente 50°C, se añadieron 750 ml de agua, se precipitó el sólido, se filtró, la torta del filtrado se lavó con agua, se secó y se obtuvieron 17.8 g del compuesto I-29, con un rendimiento del 63.4%. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.26 (dd, 2 H, J = 6.1, 7.6 Hz), 1.35 (br s, 3 H), 1.49-1.57 (m, 4 H), 1.72 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 2.08 (t, 2 H, J = 10.4 Hz), 2.89 (d, 2 H, J = 10.7 Hz), 3.19 (t, 2 H, J = 7.9 Hz), 3.64 (s, 2 H), 6.03 (s, 2 H), 6.42 (s, 1 H), 7.15 (dd, 1 H, J = 5.2, 6.7 Hz), 7.24 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 7.64 (td, 1 H, J = 7.6, 1.8 Hz), 8.55 (d, 1 H, J = 4.2 Hz); MS (ESI): m/z 406 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método en el ejemplo 42, usando el compuesto II-5 como materia prima y usando reactivos apropiados:

Ejemplo	estructura	¹ H NMR (400MHz) y MS (m/z)
25 30	<p style="text-align: center;">I-30</p>	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 1.25-1.36 (m, 5 H), 1.50-1.56 (m, 4 H), 1.73 (d, 2 H, J = 11.8 Hz), 1.99 (t, 2 H, J = 10.6 Hz), 2.84 (d, 2 H, J = 11.3 Hz), 3.19 (t, 2 H, J = 7.7 Hz), 3.49 (s, 2 H), 6.03 (s, 2 H), 6.43 (s, 1 H), 7.23-7.29 (m, 2 H), 7.67 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 8.50 (d, 1 H, J = 4.7 Hz), 8.52 (s, 1 H); MS(ESI): m/z 406 [M+H] ⁺ .
35 40	<p style="text-align: center;">I-31</p>	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 1.25-1.34 (m, 5 H), 1.50-1.57 (m, 4 H), 1.73 (d, 2 H, J = 9.9 Hz), 1.99 (t, 2 H, J = 11.2 Hz), 2.82 (d, 2 H, J = 11.6 Hz), 3.19 (t, 2 H, J = 7.8 Hz), 3.47 (s, 2 H), 6.03 (s, 2 H), 6.43 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.26 (d, 2 H, J = 5.9 Hz), 8.53 (d, 2 H, J = 6.0 Hz); MS(ESI): m/z 406 [M+H] ⁺ .
45 50	<p style="text-align: center;">I-32</p>	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 1.27 (t, 2 H, J = 6.4 Hz), 1.32-1.40 (m, 3 H), 1.43-1.57 (m, 4 H), 1.72 (d, 2 H, J = 10.0 Hz), 2.12 (t, 2 H, J = 10.9 Hz), 2.95 (d, 2 H, J = 11.4 Hz), 3.19 (t, 2 H, J = 7.9 Hz), 3.79 (s, 2 H), 6.03 (s, 2 H), 6.42 (s, 1 H), 7.19 (t, 1 H, J = 4.9 Hz), 7.24 (s, 1 H), 8.73 (d, 2 H, J = 4.9 Hz); MS(ESI): m/z 407 [M+H] ⁺ .

55

Ejemplo 46: Preparación de 6-[2-[1-(2-piridilmetil)-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona hidrocloreto (compuesto I-33)

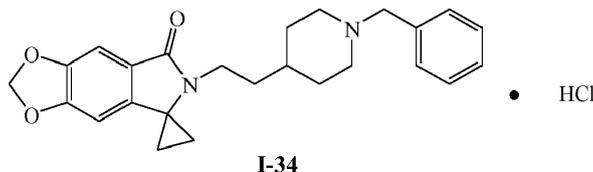


65

A un recipiente de reacción, se añadieron 5 g (0.012 mol) de compuesto I-29 y 25 ml de etanol, se calentó a 50°C con agitación hasta que se disolvió completamente, se añadió 1 ml (0.012 mol) de ácido clorhídrico concentrado, 1 g de

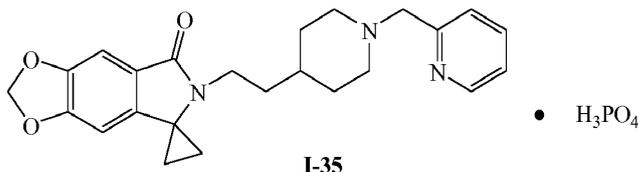
carbón activado se añadió y se decoloró durante 20 minutos, se filtró, el filtrado se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 50 ml de éter isopropílico gota a gota, se precipitó el sólido, se agitó durante 1 h, se filtró, la torta del filtrado se lavó con una cantidad menor de éter isopropílico. se secó y se obtuvieron 5 g del compuesto I-33, con un rendimiento del 91.7%. Puede refinarse adicionalmente con etanol/éter isopropílico, con un rendimiento de aproximadamente 90%.
¹H NMR (D₂O): δ 1.14 (t, 2 H, J = 7.0 Hz), 1.38-1.70 (m, 7 H), 1.96 (d, 2 H, J = 13.3 Hz), 2.99-3.14 (m, 4 H), 3.50 (d, 2 H, J = 11.0 Hz), 4.37 (s, 2 H), 5.93 (s, 2 H), 6.28 (s, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 7.47 (dd, 1 H, J = 5.6, 7.5 Hz), 7.55 (d, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.91 (td, 1 H, J = 7.8, 1.7Hz), 8.58 (d, 1 H, J = 4.4 Hz); MS (ESI): m/z 406 [M-CI]⁺.

Ejemplo 47: Preparación de hidrocloreto de 6-[2-(1-bencil-4-piperidil)etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (compuesto I-34)



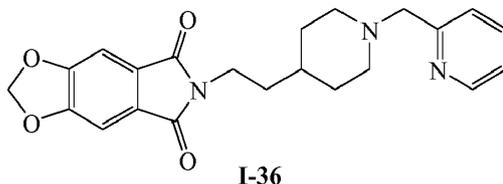
El compuesto I-34 se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 46, usando 6-[2-(1-bencil-4-piperidil)etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (compuesto I-17) como materia prima. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.27 (dd, 2 H, J = 6.2, 7.5 Hz), 1.48-1.66 (m, 5 H), 1.95-2.10 (m, 4 H), 2.62 (ddd, 2 H, J = 4.6, 12.4, 22.2 Hz), 3.25 (t, 2 H, J = 6.7 Hz), 3.43 (d, 2 H, J = 11.3 Hz), 4.11 (d, 2 H, J = 5.0 Hz), 6.04 (s, 2 H), 6.43 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.41-7.46 (m, 3 H), 7.62 (dd, 2 H, J = 2.3, 5.9 Hz), 12.31 (br s, 1 H); MS (ESI): m/z 405 [M-CI]⁺.

Ejemplo 48: Preparación de 6-[2-[1-(2-piridilmetil)-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona fosfato (compuesto I-35)



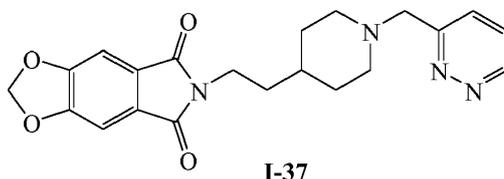
A un recipiente de reacción, se añadieron 2g (0.0049 moles) de compuesto I-29 y 40 ml de etanol, se calentó a 60°C con agitación hasta que se disolvió completamente, se añadieron 0.57 g (0.0049 mol) de ácido fosfórico al 85%, se agitó, se precipitó el sólido, se añadieron 40ml de acetato de etilo gota a gota, se enfrió a temperatura ambiente, se agitó durante 1h, se filtró, la torta del filtrado se lavó con una cantidad menor de acetato de etilo, se secó y se obtuvieron 2.1 g del compuesto I-35, rendimiento del 84.7%. ¹H NMR (D₂O): δ 1.10 (t, 2 H, J = 7.2 Hz), 1.33-1.64 (m, 7 H), 1.92 (d, 2 H, J = 13.4 Hz), 2.95-3.09 (m, 4 H), 3.46 (d, 2 H, J = 10.7 Hz), 4.34 (s, 2 H), 5.89 (s, 2 H), 6.20 (s, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 7.45 (dd, 1 H, J = 5.2, 7.4 Hz), 7.53 (d, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.88 (td, 1 H, J = 7.7, 1.2 Hz), 8.54 (d, 1 H, J = 4.6 Hz).

Ejemplo 49: Preparación de 6-[2-[1-(2-piridilmetil)-4-piperidil]etil]-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-5,7-diona (compuesto I-36)



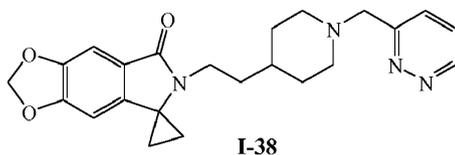
El Compuesto I-36 se preparó de acuerdo con el método del ejemplo 3, usando 6-[2-(4-piperidil)etil]-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindole-5,7-diona hidrocloreto (compuesto II-1) y clorhidrato de 2-clorometilpiridina como las materias primas: ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.12-1.19(m, 3 H), 1.48(q, 2 H, J = 6.1 Hz), 1.67(d, 2 H, J = 9.4 Hz), 1.94(t, 2 H, J = 10.3 Hz), 2.76(d, 2 H, J = 11.2 Hz), 3.54(m, 4 H), 6.27(s, 2 H), 7.24(dd, 1 H, J = 6.8, 5.4 Hz), 7.38(s, 2 H), 7.42(d, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.74(td, 1 H, J = 7.7, 1.4 Hz), 8.64(d, 1 H, J = 4.2 Hz); m/z 394 [M+H]⁺.

Ejemplo 50: Preparación de 6-[2-[1-(piridazin-3-ilmetil)-4-piperidil]etil] -[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-5,7-diona (compuesto I-37)



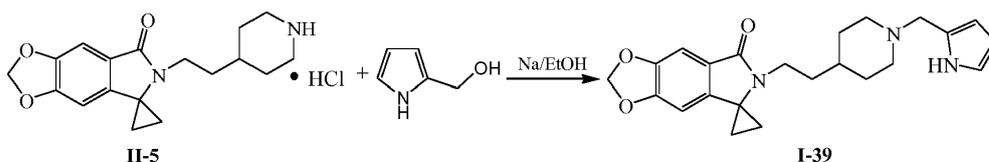
El compuesto I-37 se preparó de acuerdo con el método del ejemplo 3, usando 6-[2-(4-piperidil)etil]-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-5,7-diona hidrocloreto (compuesto II-1) y 3-bromometilpiridazina hidrobromuro como las materias primas: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.26-1.32(m, 3 H), 1.58(q, 2 H, $J = 5.0$ Hz), 1.75(d, 2 H, $J = 8.9$ Hz), 2.12(t, 2 H, $J = 10.6$ Hz), 2.81(d, 2 H, $J = 11.1$ Hz), 3.65(t, 2 H, $J = 7.2$ Hz), 3.84(s, 2 H), 6.15(s, 2 H), 7.19(s, 2 H), 7.45(dd, 1 H, $J = 8.4, 4.9$ Hz), 7.66(dd, 1 H, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 9.07(dd, 1 H, $J = 4.8, 1.6$ Hz): m/z 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 51: Preparación de 6-[2-[1-(piridazin-3-ilmetil)-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (compuesto I-38)



El compuesto I-38 se preparó de acuerdo con el método del ejemplo 42, usando 6-[2-(4-piperidil)etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona hidrocloreto (compuesto II-5) y 3-bromometilpiridazina hidrobromuro como materia prima: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.25-1.37(m, 5 H), 1.49-1.58(m, 4 H), 1.73(d, 2 H, $J = 11.2$ Hz), 2.14(t, 2 H, $J = 10.7$ Hz), 2.82(d, 2 H, $J = 11.6$ Hz), 3.19(t, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 3.85(s, 2 H), 6.03(s, 2 H), 6.43(s, 1 H), 7.23(s, 1 H), 7.46(dd, 1 H, $J = 8.4, 4.9$ Hz), 7.67(d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 9.08(dd, 1 H, $J = 4.8, 1.4$ Hz): m/z 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

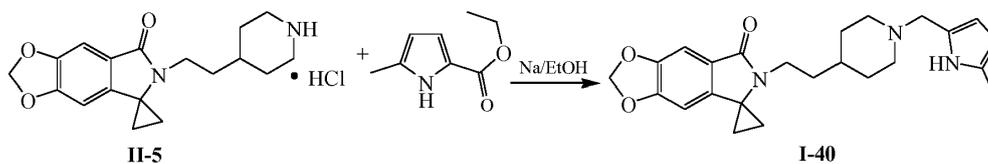
Ejemplo 52: Preparación de 6-[2-[1-(1H-pirrol-2-ilmetil)-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (compuesto I-39)



A un recipiente de reacción, se añadieron 100 ml de etanol anhidro y 1.4 g (0.061 mol) de sodio. Una vez completa la reacción, se añadieron 4.2g (0.043 mol) de 1H-pirrol-2-ilmetanol y 2.5 g (0.0071 mol) de compuesto II-5. La mezcla se calentó a reflujo durante 3h hasta que se completó la reacción, se añadieron acetato de etilo y agua, se extrajo, se lavó, la capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, el filtrado se concentró a sequedad, se separó por cromatografía en columna y 1.5 g de compuesto I-39 fue obtenido. $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 1.10-1.19(m, 3 H), 1.33-1.40(m, 4 H), 1.57(t, 2 H, $J = 6.6$ Hz), 1.64(d, 2 H, $J = 11.7$ Hz), 1.81(t, 2 H, $J = 11.1$ Hz), 2.74(d, 2 H, $J = 10.9$ Hz), 3.13(t, 2 H, $J = 7.6$ Hz), 3.34(s, 2 H), 5.83(s, 1 H), 5.90(s, 1 H), 6.10(s, 2 H), 6.61(s, 1 H), 6.88(s, 1 H), 7.10(s, 1 H), 10.60(s, 1 H): m/z 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

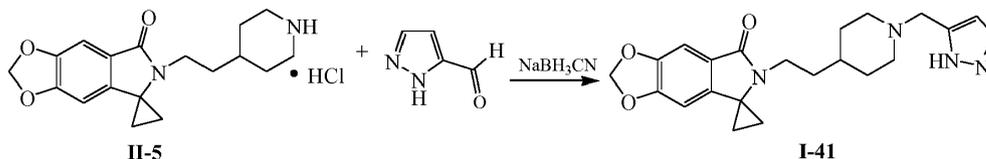
Nota: Se puede preparar 1H-pirrol-2-ilmetanol a partir de 1H-pirrol-2-carboxaldehído por reducción con borohidruro de sodio.

Ejemplo 53: Preparación de 6-[2-[1-[(5-metil-1H-pirrol-2-il)metil]-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (compuesto I-40)



A un recipiente de reacción, se añadieron 300ml de etanol anhidro, 10 g (0.029 mol) del compuesto II-5 y 20g (0.13 mol) de 5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente, se añadieron 30g (1.30 mol) de sodio en lotes, después de que se completara la adición, la mezcla se calentó a 60~70°C y la reacción se mantuvo durante 5-6 h, después de completar la reacción, se añadieron acetato de etilo y agua, se extrajo, se lavó, la capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, el filtrado se concentró para secar, se separó por cromatografía en columna y 2 g de compuesto I-40 se obtuvo. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.08-1.22(m, 3 H), 1.32-1.42(m, 4H), 1.57(t, 2 H, *J* = 7.0 Hz), 1.65(d, 2 H, *J* = 11.5 Hz), 1.84(t, 2 H, *J* = 9.1 Hz), 2.13(s, 3 H), 2.78(d, 2 H, *J* = 10.2 Hz), 3.13(t, 2 H, *J* = 7.5 Hz), 3.31(s, 2 H), 5.57(s, 1 H), 5.69(s, 1 H), 6.10(s, 2 H), 6.88(s, 1 H), 7.10(s, 1 H), 10.35(s, 1 H); *m/z* 408 [M+H]⁺.

Ejemplo 54: Preparación de 6-[2-[1-(1H-pirazol-5-ilmetil)-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (compuesto I-41)



A un recipiente de reacción, se añadieron 10g (0.029 mol) de compuesto II-5, 3.4 g (0.035 mol) de 1H-pirazol-5-carbaldehído y 150 ml de metanol anhidro mientras se agitaba, 3.6 ml (0.063 mol) se añadió ácido acético, se agitó durante 30 min, se añadieron 2.5 g (0.040 mol) de cianoborohidruro sódico, la reacción se mantuvo a 50-60°C durante 6 h, se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 150 ml de agua, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 8-9 con hidróxido de sodio, y luego se añadieron 300 ml de agua gota a gota, se precipitó el sólido blanco, se filtró y se obtuvieron 8.1g del compuesto I-41. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.09-1.21(m, 3 H), 1.33(t, 2 H, *J* = 7.1 Hz), 1.40(q, 2 H, *J* = 7.8 Hz), 1.57(t, 2 H, *J* = 7.5 Hz), 1.65(d, 2 H, *J* = 11.4 Hz), 1.89(t, 2 H, *J* = 10.8 Hz), 2.77(d, 2 H, *J* = 10.4 Hz), 3.12(t, 2 H, *J* = 7.6 Hz), 3.45(s, 2 H), 6.10(s, 3 H), 6.88(s, 1 H), 7.11(s, 1 H), 7.56(br s, 1 H), 12.58(br s, 1 H); *m/z* 395 [M+H]⁺.

La exploración farmacodinámica de los compuestos de acuerdo con la presente invención se llevó a cabo de acuerdo con los siguientes procedimientos.

I. Cribado farmacodinámico *in vitro*

Método de Ellman modificado (Alvin V. y col. JWS-USC-75-IX Improves Information Processing and Cognitive Function in Animal Models [J]. Journal of Pharmacology and experimental therapeutics, 2010, 336(3):751) se usó en la prueba para probar el efecto de inhibición de una serie de compuestos de fórmula (I) sobre acetilcolinesterasa, de modo que los AChEI activos se seleccionaron y su actividad se evaluó a través del IC₅₀ valor de inhibición de la serie de compuestos de fórmula (I) en la enzima. Los resultados se mostraron en la tabla 1:

Tabla 1 Datos de la actividad de inhibición del compuesto (I) en la acetilcolinesterasa

Compuesto	IC ₅₀ (nM)	Compuesto	IC ₅₀ (nM)
DPH	94	I-21	653
I-1	86	I-22	>2000
I-2	80	I-23	959
I-3	269	I-24	>2000
I-4	167	I-25	249
I-5	502	I-26	> 2000

	I-6	483	I-27	> 2000
	I-7	486	I-28	> 2000
5	I-8	658	I-29	903
	I-9	601	I-30	>2000
	I-10	239	I-31	>2000
10	I-11	889	I-32	>2000
	I-12	> 2000	I-33	950
	I-13	> 2000	I-34	197
15	I-14	> 2000	I-35	601
	I-15	> 2000	I-36	161
	I-16	> 2000	I-37	905
20	I-17	202	I-38	>2000
	I-18	154	I-39	>2000
	I-19	376	I-40	>2000
25	I-20	706	I-41	990

Donepezil clorhidrato (DPH) se usó en prueba de detección farmacodinámica *in vitro* como el fármaco de control positivo, y los resultados mostraron que los compuestos I-1 e I-2 tienen una potencia ligeramente más alta que el control positivo fármaco en niveles de enzimología; e I-3, I-4, I-10, I-17, I-18, I-25, I-34 e I-36 tienen una potencia ligeramente menor que el fármaco de control positivo; I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-11, I-19, I-20, I-21, I-23, I-29, I-33, I-35, I-37 e I-41 son aún más bajos; e I-12, I-13, I-14, I-15, I-16, I-22, I-24, I-26, I-27, I-28, I-30, I-31, I-32, I-38, I-39 e I-40 tienen una actividad relativamente baja.

II. Cribado farmacodinámico *in vivo*

A. Mejora de una serie de compuestos de fórmula (I) en el trastorno de aprendizaje y memoria de ratones inducidos por escopolamina.

La escopolamina es un antagonista competitivo del colinoceptor central M, y puede bloquear el receptor M1 y el receptor M2, causando un trastorno de la memoria, y se convierte en un modelo de demencia senil. Se llevó a cabo un cribado farmacodinámico de una serie de compuestos de fórmula (I), usando hidrocloreuro de donepezilo (DPH) como fármaco de control positivo. La prueba del laberinto acuático de Morris se realizó en animales después de la administración durante 3-5 días.

Materiales de prueba:

1. Animales de prueba:

Ratones C57 machos, 22±2 g. Los animales fueron alimentados en luz: ciclo oscuro (10h/14h) en un nivel de limpieza de la habitación de los animales, *ad lib*. Las pruebas se realizaron después de 1 semana de aclimatación;

2. Instrumento de prueba:

Laberinto acuático de Morris.

3. Fármaco de prueba:

Escopolamina, clorhidrato de donepezilo (DPH), una serie de compuestos de fórmula (I).

Método de prueba:

1. Agrupación de animales y régimen de dosificación:

Los animales se dividieron aleatoriamente en grupos (15 animales por grupo) por peso, que incluyen grupo normal, grupo escopolamina, grupo de hidrocloreuro de donepezilo (DPH) y grupos de una serie de compuestos de fórmula (I).

Los animales se dosificaron por vía intragástrica (10 ml/kg). El grupo normal y el grupo modelo recibieron dosis iguales de disolvente.

2. Prueba de laberinto acuático Morris:

2.1 Método y procedimiento de prueba:

El laberinto acuático de Morris consta de un conjunto circular y un sistema automático de captura y procesamiento de imágenes. El dispositivo de monitoreo se inició cuando el animal ingresó al agua, se registró la ruta de movimiento y los parámetros relacionados se analizaron y se reportaron automáticamente después de que el experimento se completó.

El espacio interior de la piscina redonda en el laberinto acuático de Morris se dividió en 4 cuadrantes que son de igual tamaño. Se colocó una plataforma en la parte central del cuadrante I, y la posición de la plataforma permanece sin cambios a lo largo de la prueba de comportamiento. Se añadió una cantidad apropiada de agua 1 día antes del experimento, de manera que la plataforma estaba sumergida 1 cm bajo el agua. Se añadió colorante blanco comestible (2 g/L) antes del experimento, de modo que el agua de la piscina se vuelva de color leche (el agua de la piscina se refrescó todos los días durante el experimento). La etapa de entrenamiento del experimento duró 5 días, dos veces al día. Durante el entrenamiento, se inyectó escopolamina (1 mg/kg) por vía intraperitoneal 30 minutos antes del entrenamiento. Se colocaron ratones en la piscina, mirando hacia la pared, en el cuadrante III, se registró el tiempo requerido para que los ratones encuentren la plataforma oculta y se pare en él después de haber sido puesto en el agua, como período de latencia, representado por segundo (S). Los ratones se vieron obligados a pararse en la plataforma durante 10 segundos, después de encontrar la plataforma. Si los ratones no encontraron la plataforma 60s después de ponerla en agua, el período de latencia se registró como 60s, y los ratones se arrastraron suavemente sobre la plataforma y se forzaron a reposar durante 10s.

2.2 Proyectos de experimento

1. Prueba de navegación del lugar:

Se aplicó para la prueba de la capacidad de los ratones para conocer el aprendizaje y la memoria del laberinto acuático. En la prueba, se registró el período requerido para que los ratones encontraran la plataforma y treparan sobre ella, así como la hoja de ruta, es decir, se registró el período de latencia.

2. Prueba de sonda espacial:

Se aplicó para la prueba de la capacidad de los ratones para mantener el recuerdo de la posición espacial de la plataforma, después de que los ratones aprendieron a encontrar la plataforma. Una vez completada la prueba de sonda espacial, se quitó la plataforma. Se colocaron ratones en el agua en la misma posición, y se registró el período requerido para que los ratones alcanzaran la posición original de la plataforma por primera vez, y los tiempos de cruce a través de la plataforma original.

2.3 Determinación de los indicadores bioquímicos de los tejidos cerebrales:

Después de completar la prueba de comportamiento, se sacrificaron los ratones, se recogieron los tejidos cerebrales (operados en una placa de hielo) y se prepararon en 10% de homogenizado de tejido con solución salina fisiológica preenfriada, se centrifugaron (3000 rpm, 10 min) y el sobrenadante se sometió a ensayo de malonaldehído (MDA) siguiendo los kits.

Resultados de la prueba:

(1) Efectos terapéuticos de I-17, I-18 e I-19 en modelos de ratones con demencia senil inducidos por escopolamina

La prueba se dividió en grupo normal, grupo escopolamina (1 mg/kg), grupo clorhidrato de donepezilo (DPH) (5 mg/kg), grupo I-17 (5 mg/kg), grupo I-18 (5 mg/kg), y grupo I-19 (5 mg/kg). Los resultados de la prueba del laberinto acuático de Morris se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2. Resultados de la prueba del laberinto acuático de Morris de I-17, I-18 e I-19 (x±SD)

5	Grupo	N	periodo de latencia (s)					tiempos de cruce de la plataforma
			día1	día2	día3	día4	día5	
	normal	15	59.0±3.7	57.0±8.6	52.0±12.1	44.5±9.7	47.7±16.9	1.8±3.2
10	modelo	15	58.3±6.7	60±0	55.1±13.6	59.6±1.5	57.1±7.8	0.5±0.6
	DPH	15	60±0	60±0	51.3±15.6	60±0	57.7±6.6	1.3±1.5*
	I-17	15	56.8±8.6	60±0	48.7±15.7	56.7±8.1	47.2±13.4*	1.8±2.5*
15	I-18	15	60±0	60±0	53.1±10.4	56.9±8.2	56.8±8.6	0.5±0.6
	I-19	15	60±0	60±0	55.2±11.8	57.3±10.4	53.9±12.4	0.8±1.4

*P<0.05. en comparación con el grupo modelo.

20 Los resultados mostraron que, en comparación con el grupo modelo, **I-17** acorta significativamente el período de latencia de los animales para subir a la plataforma, mientras aumenta los tiempos de cruce de la plataforma de los animales. Puede mejorar el trastorno de aprendizaje y memoria de los animales inducido por escopolamina, y es superior al grupo de hidrocloreto de donepezilo. **I-18** e **I-19** pueden acortar el período de latencia de los animales para subir a la plataforma, al tiempo que aumentan los tiempos de cruce de la plataforma de los animales. Pueden mejorar el trastorno de aprendizaje y memoria de los animales inducidos por la escopolamina.

(2) Efectos terapéuticos de I-3 e I-18 en el modelo de ratones con demencia senil inducida por escopolamina

30 La prueba se dividió en grupo normal, grupo escopolamina (1 mg/kg), grupo clorhidrato de donepezilo (DPH) (5 mg/kg), grupo **I-3** (10 mg/kg), grupo **I-3** (5 mg/kg), grupo **I-18** (10 mg/kg) y grupo **I-18** (5 mg/kg). Los resultados de la prueba del laberinto acuático de Morris se muestran en la Tabla 3:

Tabla 3: Resultados de la prueba del laberinto acuático de Morris de I-3 e I-18 (x±SD)

35	Grupo	n	periodo de latencia (s)					tiempos de cruce de la plataforma
			día1	día2	día3	día4	día5	
	normal	15	55.3±9.0	49.3±12.4	35.1±11.1	18.6±14.6	22.7±14.0	3.1±1.8
40	modelo	14	59.9±0.3	58.2±6.8	59.4±2.3	49.7±13.3	48.0±13.5	1.4±1.2
	DPH	15	57.1±7.7	59.5±2.1	58.2±7.1	42.9±19.2	45.5±17.4	1.8±1.1
45	I-3 (10 mg/kg)	15	59.3±2.6	56.3±9.7	55.5±9.5	49.4±15.7	45.0±15.0	1.1±1.1
	I-3 (5 mg/kg)	13	56.5±8.5	56.5±8.6	60±0	43.9±15.4	34.0±19.5*	1.9±1.5
	I-18 (10 mg/kg)	14	56.0±9.9	52.4±12.4	60±0	48.8±15.4	49.2±15.9	1.5±1.2
50	I-18 (5 mg/kg)	15	55.0±10.3	55.9±9.0	60±0	51.8±15.6	35.6±15.4	1.5±1.7

*P<0.05, en comparación con el grupo modelo.

55 Los resultados mostraron que, en la prueba del laberinto acuático de Morris, el período de latencia de cada grupo tenía la tendencia de disminuir con el tiempo, en donde, en comparación con el grupo modelo, el del grupo I-3 decrece significativamente y se cerró a o superior al grupo de hidrocloreto de donepezilo. El compuesto I-3 podría tener la potencia de mejorar el trastorno de aprendizaje y memoria de ratones inducidos por escopolamina.

(3) Efectos terapéuticos de I-14, I-15, I-23 e I-29 en modelos de ratones con demencia senil inducidos por escopolamina

60 La prueba se dividió en grupo normal, grupo escopolamina (1 mg/kg), grupo clorhidrato de donepezilo (DPH) (5 mg/kg), grupo I-14 (5 mg/kg), grupo I-15 (5 mg kg), grupo I-23 (5 mg/kg) y grupo I-29 (5 mg/kg). Los resultados de la prueba del laberinto acuático de Morris se muestran en la Tabla 4, y los resultados de las pruebas bioquímicas se muestran en la Tabla 5:

Tabla 4: Resultados de la prueba del laberinto acuático de Morris de I-14, I-15, I-23 y I-29 (x±SD)

		periodo de latencia (s)					tiempos de cruce de la plataforma
Grupo	n	día1	día2	día3	día4	día5	
normal	15	57.5±5.8	50.3±18.0	47.4±15.1	43.1±16.9	36.0±18.5	2.4±2.6
modelo	15	59.7±1.2	57.5±6.9	56.8±8.4	53.5±12.2	55.6±12.5	0.8±0.9
DPH	15	60±0	59.6±1.4	57.0±8.0	57.2±7.5	53.7±11.5	1.6±1.7*
I-14	15	57.1±7.6	60±0	60±0	54.2±8.9	49.9±14.7	1.3±1.8
I-15	15	60±0	58.9±4.4	56.5±8.3	57.8±5.3	51.1±10.9	1.9±1.5*
I-23	13	57.8±5.4	57.7±7.1	55.5±8.8	43.9±14.1*	51.8±10.9	1.5±1.5*
I-29	15	59.3±2.7	54.6±12.5	48.0±15.8*	46.0±16.3	40.4±21.6*	1.5±1.4*

En comparación con el grupo modelo. *P<0.05.

Tabla 5. Los resultados de las pruebas bioquímicas del compuesto I-14, I-15, I-23 e I-29

Grupo	n	Dosificación (mg/kg)	MDA(nmol/mgprot)
normal	15	-	7.85±2.3
modelo	15	-	10.12±4.7
DPH	15	5	8.44±3.09
I-14	15	5	7.36±1.3*
I-15	15	5	7.41±2.1*
I-23	13	5	6.53±2.3*
I-29	15	5	6.66±1.75*

*P<0.05. en comparación con el grupo modelo.

Los resultados mostraron que, en comparación con el grupo modelo, en la prueba de laberinto acuático de Morris, el período de latencia de cada grupo para subir a la plataforma se acorta por el tiempo y los tiempos de cruce de la plataforma, especialmente para el grupo I-29 fueron a menudo mucho más que o cerrado al grupo de hidrocloreto de donepezilo. Mientras tanto, cada grupo puede reducir el contenido de MDA en el cerebro de los animales. Entre otros, el compuesto I-29 tiene un efecto antioxidante significativo y podría tener un impacto en la mejora del trastorno de aprendizaje y memoria de ratones inducidos por escopolamina.

(4) Efectos terapéuticos de I-9 y I-17 en el modelo de ratones con demencia senil inducida por escopolamina

La prueba se dividió en grupo normal, grupo escopolamina (1 mg/kg), grupo clorhidrato de donepezilo (DPH) (5 mg/kg), grupo I-9 (10 mg/kg), grupo I-9 (5 mg/kg), grupo I-17 (10 mg/kg) y grupo I-17 (5 mg/kg). Los resultados de la prueba del laberinto acuático de Morris se muestran en la Tabla 6:

Tabla 6. Resultados de la prueba del laberinto acuático de Morris de I-9 e I-17 ($x \pm SD$)

Grupo	n	periodo de latencia (s)					tiempos de cruce de la plataforma
		día1	día2	día3	día4	día5	
5 normal	15	55.7±6.2	45.0±18.8	44.6±15.0	35.9±16.8	28.0±16.6	2.60±2.10
modelo	15	58.4±5.5	59.7±1.3	55.3±8.3	52.8±10.3	50.6±16.0	1.33±1.23
DPH	15	58.8±4.8	60±0	54.4±8.4	47.0±14.7	48.1±14.4	1.40±1.40
10 I-9(10 mg/kg)	15	58.3±6.5	56.6±9.1	56.5±6.3	51.1±11.6	49.2±16.9	1.80±1.74
I-9(5 mg/kg)	15	58.9±4.0	60±0	51.2±11.0	53.4±11.8	51.1±11.5	1.27±1.44
I-17(10 mg/kg)	15	59.9±0.3	58.1±6.2	51.1±12.0	42.1±15.5*	39.3±16.7*	2.60±1.96
15 I-17(5 mg/kg)	15	57.3±6.7	56.3±9.1	52.5±10.4	46.4±16.6	43.7±11.8	2.00±1.41

*P<0.05, en comparación con el grupo modelo.

20 Los resultados mostraron que, en comparación con el grupo modelo, en la prueba de navegación del lugar del laberinto acuático de Morris, el período de latencia de cada grupo para subir a la plataforma tenía la tendencia de disminuir con el tiempo. En donde el del grupo I-17 (10 mg/kg) fue superior al grupo de hidrocóloruro de donepezilo y tuvo un efecto significativo. En la prueba de sonda espacial del laberinto acuático de Morris, los tiempos de la plataforma de cruce del grupo I-9 (10 mg/kg), el grupo I-17 (10 mg/kg), y el grupo I-17 (5 mg/kg) fue más que el grupo hidrocóloruro de donepezilo. En la prueba del laberinto acuático de Morris, el período de latencia de los animales para subir a la plataforma y los tiempos de la plataforma de cruce del grupo I-17 (10 mg/kg) fueron superiores al grupo de hidrocóloruro de donepezilo. El compuesto I-17 tuvo el efecto de mejorar el trastorno de aprendizaje y memoria de ratones inducidos por escopolamina

30 B. Mejora del hidrocóloruro (1-33) del compuesto I-29 en el trastorno de aprendizaje y memoria de ratones inducido por inyección intracerebroventricular de A β 1-42.

35 El modelo de trastorno de aprendizaje y memoria inducido después de la inyección intracerebroventricular de A β 1-42 es el modelo animal más común para evaluar si un compuesto tiene el efecto de mejorar el aprendizaje y la memoria. Este modelo animal rompe significativamente la capacidad de aprendizaje y la función de memoria de un animal, y se conoce su mecanismo para influir en la memoria, el resultado es repetible y no tiene un efecto no específico distinto. La prueba del laberinto acuático de Morris y el modelo de aprendizaje y desorden de la memoria inducida por la inyección intracerebroventricular de A β 1-42 fueron empleados en la presente investigación, y los efectos de la mejora de la I-33 en el aprendizaje y la memoria de las múltiples concentraciones (0.7 mg/Kg, 3.5 mg/Kg, y 7 mg/Kg) fueron evaluados.

40 Materiales de prueba y agrupamiento:

1. Animales de prueba:

45 SD, macho (220±20 g), los animales fueron alimentados en ciclo de luz:oscuridad (12h/12h) en un nivel de limpieza de la habitación de los animales, *ad lib*. Las pruebas se realizaron después de 3 días de aclimatación en la habitación de los animales. A β 1-42 se formuló a 2 μ g/ μ l de acuerdo con las instrucciones de la especificación.

50 2. Agrupación

- (1) Grupo normal: inyección intracerebroventricular de solución salina fisiológica
- (2) Grupo modelo con inyección intracerebroventricular de A β 1-42: inyección intracerebroventricular de A β 1-42
- (3) Grupo control clorhidrato de donepezilo: clorhidrato de donepezilo (DPH)(3mg/Kg) + inyección intracerebroventricular de A β 1-42
- (4) I-33 (grupo de baja concentración): I-33 (0.7 mg/Kg) + inyección intracerebroventricular de A β 1-42
- (5) I-33 (grupo de concentración media): I-33 (3.5 mg/Kg) + inyección intracerebroventricular de A β 1-42
- (6) I-33 (grupo de alta concentración): I-33 (7 mg/Kg) + inyección intracerebroventricular de A β 1-42

60 3. Instrumento de prueba:

Instrumento de laberinto acuático de Morris de rata y aparato estereotáxico cerebral.

4. Reactivos de prueba:

65 A β 1-42, clorhidrato de donepezilo (DPH) e I-33.

Método de prueba:

Las ratas SD fueron divididas aleatoriamente en el grupo de control normal, grupo modelo con inyección intracerebroventricular de A β 1-42, grupo de control positivo (clorhidrato de donepezilo, 3 mg/kg) y el grupo de prueba de fármaco I-33 (grupos de 0.7 mg/kg, 3.5 mg/kg y 7 mg/kg). Cada rata en el grupo de control normal recibió una inyección intracerebroventricular de 5 μ l de solución salina fisiológica, cada rata en los otros grupos recibió inyección intracerebroventricular de 5 μ l de A β 1-42. Después de la operación, las ratas recibieron las siguientes pruebas después del período de recuperación de 1 semana. Se administró el solvente correspondiente a las ratas en el grupo control normal y al grupo modelo con inyección intracerebroventricular de A β 1-42 a un tiempo fijo por la mañana todos los días, mediante administración intragástrica; y las ratas en los grupos I-33 y el grupo de control de donepezil clorhidrato se administraron con la cantidad correspondiente de los fármacos, dependiendo del peso corporal. Los fármacos se administraron durante 8 días, el entrenamiento para la prueba de laberinto acuático se inició el 5to día y la prueba de laberinto acuático se inició formalmente el 9no.

Resultados de las pruebas se muestran en la Tabla 7.

- (1) No existe una diferencia estadísticamente significativa de la velocidad de nado de la rata en cada grupo, lo que indica que las ratas tienen el mismo estado.
- (2) Después de la inyección intracerebroventricular de A β 1-42 (10 μ g/rata) en ratas, el período requerido para alcanzar la plataforma por primera vez (período de latencia) se prolongó significativamente. El clorhidrato de donepezilo (DPH) (3 mg/Kg) puede combatir el efecto de A β 1-42 y acortar significativamente el período requerido para alcanzar la plataforma por primera vez. Todas las diversas dosis de I-33 que se prueban pueden acortar significativamente el período requerido para alcanzar la plataforma por primera vez (período de latencia).
- (3) Después de la inyección intracerebroventricular de A β 1-42 (10 μ g/rata) en ratas, los tiempos de cruce de la plataforma disminuyeron significativamente. El clorhidrato de donepezil (DPH) (3 mg/Kg) puede luchar contra el efecto de A β 1-42 y aumenta significativamente los tiempos de cruce de la plataforma. Todas las diversas dosis de I-33 que se prueban pueden aumentar significativamente los tiempos de cruce de la plataforma.

Tabla 7. Mejora de I-33 en el trastorno de aprendizaje y memoria inducido por la inyección intracerebroventricular de A β 1-42 ($x \pm SD$)

Grupo	Velocidad de natación	El período de alcanzar la plataforma por primera vez (período de latencia)	Tiempos de cruce de la plataforma
normal	32.95 \pm 1.56	20.03 \pm 4.16*	3.23 \pm 0.50*
grupo A β	31.25 \pm 2.00	50.10 \pm 7.96	1.58 \pm 0.36
DPH+grupo A β	30.07 \pm 2.48	23.94 \pm 4.84*	3.22 \pm 0.55*
I-33 baja concentración + grupo A β	27.27 \pm 3.63	21.37 \pm 3.64*	3.00 \pm 0.33*
I-33 concentración media + grupo A β	32.13 \pm 2.06	18.10 \pm 6.54*	3.40 \pm 0.43*
I-33 alta concentración + grupo A β	34.07 \pm 2.93	14.87 \pm 3.62*	3.20 \pm 0.36*

*P<0.05, en comparación con el grupo A β .

Los resultados mostraron que, en el laberinto acuático de Morris, todas las diversas dosificaciones de I-33 que se están probando pueden mejorar significativamente el trastorno de aprendizaje y memoria de las ratas inducidas por inyección intracerebroventricular de A β 1-42, y es dependiente de la dosis.

Prueba de toxicidad aguda

Se realizó una prueba preliminar de toxicidad aguda en ratones blancos para analizar el hidrocloreuro (I-33) de un compuesto representativo de acuerdo con la presente invención, es decir, el compuesto I-29 y el hidrocloreuro (I-34) de un compuesto representativo de acuerdo con la presente invención, es decir, el compuesto I-17, con referencia a Guiding Principles on Acute Toxicity Test Technic of Chemical Drugs.

Métodos de prueba:

En primer lugar, se realizaron pruebas preliminares para determinar la concentración de cada compuesto, con solo 0% de mortalidad o solo 100% de mortalidad, antes de comenzar las pruebas formales. Los animales se dividieron en grupos por peso, se administraron varias dosificaciones de fármacos entre 0%-100%. Volumen de dosificación: 10 ml/kg. Modo de dosificación: inyección intravenosa o administración intragástrica.

A. Prueba de toxicidad aguda de clorhidrato de donepezilo

1. Inyección intravenosa:

5 Los animales se dividieron en 6 grupos, con 5 animales por grupo. Las dosificaciones para los 6 grupos fueron 4.00 mg/kg, 3.60 mg/kg, 3.24 mg / kg, 2.92 mg/kg, 2.62 mg/kg y 2.36 mg/kg, respectivamente. Cada animal se inyectó una vez en la vena de la cola, y se observó por 1 semana.

2. Administración intragástrica:

10 Los animales se dividieron en 6 grupos, con 5 animales por grupo. Las dosificaciones para los 6 grupos fueron 64.80 mg/kg, 58.32 mg/kg, 42.51 mg/kg, 38.27 mg/kg, 34.44 mg/kg y 30.99 mg/kg, respectivamente. Cada animal fue ayunado 12 h antes de la administración. Cada animal recibió administración intragástrica una vez, y se observó por 1 semana.

15 B. Prueba de toxicidad aguda de I-33

1. Inyección intravenosa:

20 Los animales se dividieron en 6 grupos, con 5 animales por grupo. Las dosificaciones para los 6 grupos fueron 50.00 mg/kg, 40.00 mg/kg, 32.00 mg/kg, 25.60 mg/kg, 20.48 mg/kg y 16.18 mg/kg, respectivamente. Cada animal se inyectó una vez en la vena de la cola, y se observó por 1 semana.

2. Administración intragástrica:

25 Los animales se dividieron en 6 grupos, con 5 animales por grupo. Las dosificaciones para los 6 grupos fueron 500.00 mg/kg, 450.00 mg/kg, 295.25 mg/kg, 265.72 mg/kg, 239.15 mg/kg y 215.23 mg/kg, respectivamente. Cada animal fue ayunado 12 h antes de la administración. Cada animal recibió administración intragástrica una vez, y se observó por 1 semana.

30 C. Prueba de toxicidad aguda de I-34

1. Inyección intravenosa:

35 Los animales se dividieron en 5 grupos, con 5 animales por grupo. Las dosificaciones para los 5 grupos fueron de 25.60 mg/kg, 23.04 mg/kg, 20.25 mg/kg, 18.23 mg/kg y 16.40 mg/kg, respectivamente. Cada animal se inyectó una vez en la vena de la cola, y se observó por 1 semana.

2. Administración intragástrica:

40 Los animales se dividieron en 5 grupos, con 5 animales por grupo. Las dosificaciones para los 5 grupos fueron 300.00 mg/kg, 240.00 mg/kg, 192.00 mg/kg, 153.60 mg/kg y 122.88 mg/kg, respectivamente. Cada animal fue ayunado 12 h antes de la administración. Cada animal recibió administración intragástrica una vez, y se observó por 1 semana.

Indicadores observados:

45 Se observó la reacción tóxica y la muerte de los animales después de la administración, y se contó la mortalidad. Los resultados se analizaron con el software de procesamiento de datos LD50.

Los resultados de las pruebas se muestran en la Tabla 8.

50

Tabla 8 Resultados de prueba de pruebas de toxicidad aguda de I-33 y I-34

Compuesto	Rutas de administración	dosificación (mg/kg)	Número de animales	Número de muerte	Mortalidad (%)	Dosis letal media LD50 (mg/kg)	95% de Confianza LD50 (mg/kg)
clorhidrato de donepezilo	Inyección intravenosa	4.00	5	5	100	3.07	3.02≤LD50≤3.13
		3.60	5	4	60		
		3.24	5	3	60		
		2.92	5	2	40		
		2.62	5	1	20		
	2.36	5	0	0			
	Administración intragástrica	64.80	5	5	100	42.52	30.13≤LD50≤60.00
		58.32	5	4	80		
		42.51	5	3	60		
		38.27	5	2	40		
34.44		5	1	40			
30.99	5	0	0				
I-33	Inyección intravenosa	50.00	5	5	100	31.30	8.77≤LD50≤111.69
		40.00	5	4	80		
		32.00	5	3	60		
		25.60	5	1	20		
		20.48	5	0	0		
	16.18	5	0	0			
	Administración intragástrica	500.00	5	5	100	303.13	176.25<LD50<521.34
		450.00	5	4	80		
		295.25	5	3	60		
		265.72	5	2	40		
239.15		5	1	0			
215.23	5	0	0				
I-34	Inyección intravenosa	25.60	5	5	100	20.14	8.06<LD50<50.51
		23.04	5	4	80		
		20.25	5	3	60		
		18.23	5	1	20		
		16.40	5	0	0		
	Intragástrico	300.00	5	5	100	171.20	96.23≤LD50≤304.59
administración	240.00	5	4	80			
	192.00	5	3	60			
	153.60	5	2	40			
	122.88	5	0	0			

Los resultados de las pruebas preliminares demostraron que la mediana de la dosis letal de I-33 por administración oral y por vía intravenosa fue 8-10 veces superior a la del clorhidrato de donepezilo, respectivamente; y la mediana de la dosis letal de I-34 por administración oral y por vía intravenosa fue de 4 a 7 veces mayor que la del clorhidrato de donepezilo, respectivamente. Tanto I-33 como I-34 mostraron una toxicidad menor que el clorhidrato de donepezilo, tenían una mejor seguridad.

Investigaciones sobre farmacocinética

Se llevaron a cabo investigaciones sobre la farmacocinética oral en plasma del hidrocloreuro (I-33) de un compuesto representativo según la presente invención, es decir, el compuesto I-29 y fosfato del mismo (I-35) en rata, con referencia a Guiding Principles on Preclinical Researches on Pharmacokinetics.

Métodos de prueba y resultados:

Se administraron varios fármacos por vía oral a ratas, incluido el grupo dosificado con clorhidrato de donepezilo, el grupo dosificado con I-35 y el grupo dosificado con I-33, respectivamente, la dosis fue de 5 mg/kg y el volumen de dosificación fue de 10 ml/kg. Se obtuvo sangre venosa del plexo venoso postocular de ratas, 0.083, 0.167, 0.333, 0.666, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12, 24, 36, 48, 72 y 96h después de la administración, se usaron 6 ratas en cada punto de tiempo. Se recogieron 0.3 ml de sangre completa en el punto de tiempo correspondiente, se anticoagularon con heparina, se centrifugaron a 4000rpm durante 10min, se separó el plasma, se recogieron 50 µL de la muestra de plasma de ratas y se añadieron 100µL de acetonitrilo (que contenía 0.1% de ácido fórmico), mezclado bajo vórtice durante 1 minuto, centrifugado (12000 rpm) durante 10 minutos, se recogió el sobrenadante, se analizó con cromatografía líquida-

espectrómetro de masas, se registró el área de picos y se usó para calcular la concentración de fármaco en sangre y la curva de fármaco-tiempo fue trazada. Mientras tanto, se ajustó automáticamente con el software de farmacocinética DAS 2.0 de la Chinese Pharmacological Society, los parámetros de farmacocinética correspondientes se muestran en la Tabla 9 y en la Figura 1:

Tabla 9. Resultados de la prueba de farmacocinética en plasma de rata después de la administración oral de I-33 y I-35

Parámetros	clorhidrato de donepezilo (5 mg/kg)	I-33(5 mg/kg)	I-35(5 mg/kg)
AUC(0-t)	1370.709±311.367	4933.099±1397.72	5165.211±441.415
AUC(0-∞)	1415.126±337.151	4990.306±1423.91	5222.684±433.165
MRT(0-t)	2.734±0.251	2.212±0.389	2.343±0.206
MRT(0-∞)	3.119±0.404	2.352±0.373	2.483±0.265
tl/2z	2.473±0.449	2.085±0.392	1.965±0.296
Tmax	0.389±0.136	0.305±0.068	0.555±0.172
Cmáx	638.5±127.792	2463.333±385.73	2111.667±331.748

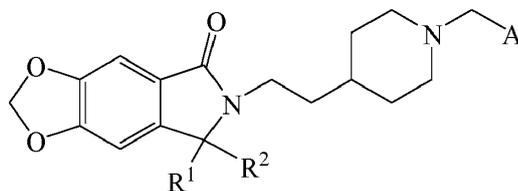
Los resultados mostraron que, a la misma dosis, en comparación con el clorhidrato de donepezilo, el grado de absorción (AUC) y la concentración máxima (Cmáx) de I-33 e I-35 fueron significativamente más altos que los del clorhidrato de donepezilo.

En conclusión, entre los compuestos proporcionados en la presente invención, I-1, I-2, I-4 y I-17 o hidrocloreuro (I-34) de los mismos tienen actividad de inhibición comparable en acetilcolinesterasa con clorhidrato de donepezilo. En comparación con el clorhidrato de donepezilo, en el laberinto acuático de Morris, I-17 y I-29 o hidrocloreuro (I-33) de los mismos exhibieron efectos más fuertes de mejora de aprendizaje y memoria, y exhibió una mejor eficacia in vivo. I-29 o hidrocloreuro (I-33) de los mismos son de particular atención, aunque la actividad de inhibición de este compuesto sobre acetilcolinesterasa es relativamente débil in vitro, es decir, aproximadamente 10% de clorhidrato de donepezilo, tiene una eficacia in vivo mucho mayor que el clorhidrato de donepezilo, y tiene un efecto antioxidante más fuerte en comparación con el clorhidrato de donepezilo, lo que indica que el efecto de mejora del aprendizaje y la memoria de I-29 podría ser inducido por otras vías, además a su efecto sobre la acetilcolinesterasa. Otro resultado emocionante de la prueba es: en pruebas preliminares de toxicidad aguda en ratas blancas, el clorhidrato (I-33) de I-29 exhibió toxicidad mucho menor, incluso hasta una décima parte de la toxicidad del clorhidrato de donepezilo, y por lo tanto este compuesto tiene un gran potencial, y los dolores causados por los efectos tóxicos y adversos causados por los fármacos actuales pueden reducirse significativamente, mostrando la perspectiva prometedora del compuesto I-29.

Debe apreciarse que, después de leer los contenidos anteriores de la presente invención, una persona experta en la técnica puede realizar diversos cambios o modificaciones a la presente invención. El alcance de la presente invención se define en las reivindicaciones anexas.

Reivindicaciones

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

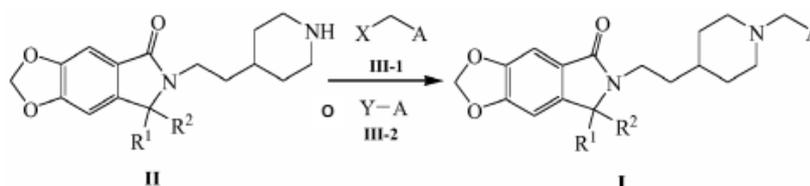


(I)

- o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde:
 R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo; R¹ y R² juntos pueden ser = O; también, R¹ y R² junto con el átomo de carbono que los conecta pueden formar un anillo de carbono de 3 miembros;
 A se selecciona del grupo que consiste en fenilo, fenilo sustituido con R³, piridinilo, piridinilo sustituido con R⁴, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido con R⁵, pirrolilo, pirrolilo sustituido con R⁶, piridazinilo, piridazinilo sustituido con R⁷, pirazolilo y pirazolilo sustituido con R⁸;
 R³ es 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, (C₁-C₃) alquilo, (C₂-C₃) alquenilo, (C₃-C₄) cicloalquilo, (C₁-C₃) alcoxi, trifluorometilo y ciano;
 R⁴ es 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, (C₁-C₃) alquilo, (C₂-C₃) alquenilo, (C₃-C₄) cicloalquilo, (C₁-C₃) alcoxi, trifluorometilo y ciano;
 R⁵ es 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, (C₁-C₃) alquilo, (C₂-C₃) alquenilo, (C₃-C₄) cicloalquilo, (C₁-C₃) alcoxi, trifluorometilo y ciano;
 R⁶ es 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en (C₁-C₃) alquilo, (C₂-C₃) alquenilo y (C₃-C₄) cicloalquilo;
 R⁷ es 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, (C₁-C₃) alquilo, (C₂-C₃) alquenilo, (C₃-C₄) cicloalquilo, (C₁-C₃) alcoxi, trifluorometilo y ciano;
 R⁸ es 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en (C₁-C₃) alquilo, (C₂-C₃) alquenilo y (C₃-C₄) cicloalquilo.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A se selecciona de fenilo, fenilo sustituido con R³, piridinilo, piridinilo sustituido con R⁴, pirimidinilo o pirimidinilo sustituido con R⁵.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde, R¹ y R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno o metilo; R¹ y R² juntos son = O; o R¹ y R² junto con el átomo de carbono que los conecta forman un anillo de carbono de 3 miembros.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R¹ y R² junto con el átomo de carbono que los conecta forman un anillo de carbono de 3 miembros.
5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde A se selecciona de fenilo, fenilo sustituido con R³, piridinilo, piridinilo sustituido con R⁴, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido con R⁵, pirrolilo, pirrolilo sustituido con R⁶, piridazinilo, piridazinilo sustituido con R⁷, pirazolilo o pirazolilo sustituido con R⁸; en donde R³ es 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, (C₁-C₃) alquilo, (C₁-C₃) alcoxi, trifluorometilo y ciano; R⁴ es 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, (C₁-C₃) alquilo, (C₁-C₃) alcoxi, trifluorometilo y ciano; R⁵ es 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, (C₁-C₃) alquilo, (C₁-C₃) alcoxi, trifluorometilo y ciano; R⁶ es 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de (C₁-C₃) alquilo; R⁷ es 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, (C₁-C₃) alquilo, (C₁-C₃) alcoxi, trifluorometilo y ciano; y R⁸ es 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de (C₁-C₃) alquilo.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde A se selecciona de fenilo, fenilo sustituido con R³, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirrolilo sustituido con R⁶, piridazinilo, o pirazolilo; en donde R³ es 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, (C₁-C₃) alquilo, (C₁-C₃) alcoxi, trifluorometilo y ciano; y R⁶ es 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de (C₁-C₃) alquilo.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde A se selecciona de fenilo.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde A se selecciona de fenilo sustituido con R³, preferentemente 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, o 2,6-difluorofenilo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde A se selecciona de piridinilo, preferentemente 2-piridinilo o 3-piridinilo.
- 5 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde A se selecciona de pirimidinilo, preferentemente pirimidin-2-ilo.
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde A se selecciona de pirrolilo, preferentemente pirrol-2-ilo.
- 10 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde A se selecciona de pirrolilo sustituido con R⁶, preferentemente 5-metilpirrol-2-ilo.
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde A se selecciona de piridazinilo, preferentemente piridazin-3-ilo.
- 15 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde A se selecciona de pirazolilo, preferentemente 1H-pirazol-5-ilo.
- 20 15. El compuesto, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
6-[2-(1-bencil-4-piperidil)etil]-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-5,7-diona (I-1);
6-[2-[1-[(2-fluorofenil)metil]-4-piperidil]etil]-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-5,7-diona (I-2);
6-[2-[1-[(3-fluorofenil)metil]-4-piperidil]etil]-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-5,7-diona (I-3);
6-[2-[1-[(4-fluorofenil)metil]-4-piperidil]etil]-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindole-5,7-diona (I-4);
25 6-[2-(1-bencil-4-piperidil)etil]-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7-ona (I-5);
6-[2-[1-[(2-fluorofenil)metil]-4-piperidil]etil]-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7-ona (I-6);
6-[2-[1-[(3-fluorofenil)metil]-4-piperidil]etil]-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7-ona (I-7);
6-[2-[1-[(4-fluorofenil)metil]-4-piperidil]etil]-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7-ona (I-8);
6-[2-(1-bencil-4-piperidil)etil]-5-metil-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7-ona (I-9);
30 6-[2-[1-[(2-fluorofenil)metil]-4-piperidil]etil]-5-metil-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7-ona (I-10);
6-[2-[1-[(3-fluorofenil)metil]-4-piperidil]etil]-5-metil-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7-ona (I-11);
6-[2-[1-[(4-fluorofenil)metil]-4-piperidil]etil]-5-metil-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7-ona (I-12);
6-[2-(1-bencil-4-piperidil)etil]-7,7-dimetil-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-5-ona (I-13);
6-[2-[1-[(2-fluorofenil)metil]-4-piperidil]etil]-7,7-dimetil-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-5-ona (I-14);
35 6-[2-[1-[(3-fluorofenil)metil]-4-piperidil]etil]-7,7-dimetil-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-5-ona (I-15);
6-[2-[1-[(4-fluorofenil)metil]-4-piperidil]etil]-7,7-dimetil-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-5-ona (I-16);
6-[2-(1-bencil-4-piperidil)etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-17);
6-[2-[1-[(2-fluorofenil)metil]-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-18);
6-[2-[1-[(3-fluorofenil)metil]-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-19);
40 6-[2-[1-[(4-fluorofenil)metil]-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-20);
6-[2-[1-[(2-clorofenil)metil]-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-21);
6-[2-[1-[(2-trifluorometil)fenil]metil]-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-22);
6-[2-[1-(o-tolilmetil)-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-23);
6-[2-[1-[(2-cianofenil)metil]-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-24);
45 6-[2-[1-[(2,6-difluorofenil)metil]-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-25);
6-[2-[1-[(2-metoxifenil)metil]-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-26);
6-[2-[1-[(3-metoxifenil)metil]-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindole-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-27);
6-[2-[1-[(4-metoxifenil)metil]-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-28);
6-[2-[1-(2-piridilmetil)-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-29);
50 6-[2-[1-(3-piridilmetil)-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-30);
6-[2-[1-(4-piridilmetil)-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-31);
6-[2-[1-(pirimidin-2-ilmetil)-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-32);
6-[2-[1-(2-piridilmetil)-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona clorhidrato (I-33);
6-[2-(1-bencil-4-piperidil)etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7, r-ciclopropano]-5-ona clorhidrato (I-34));
55 6-[2-[1-(2-piridilmetil)-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isomdol-7,1'-ciclopropano]-5-ona fosfato (I-35);
6-[2-[1-(2-piridilmetil)-4-piperidil]etil]-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-5,7-diona (I-36);
6-[2-[1-(piridazin-3-ilmetil)-4-piperidil]etil]-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-5,7-diona (I-37);
6-[2-[1-(piridazin-3-ilmetil)-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-38);
6-[2-[1-(1H-pirrol-2-ilmetil)-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-39);
60 6-[2-[1-[(5-metil-1H-pirrol-2-il)metil]-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-40);
6-[2-[1-(1H-pirazol-5-ilmetil)-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-41);
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es:
65 6-[2-[1-(2-piridilmetil)-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-29)
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

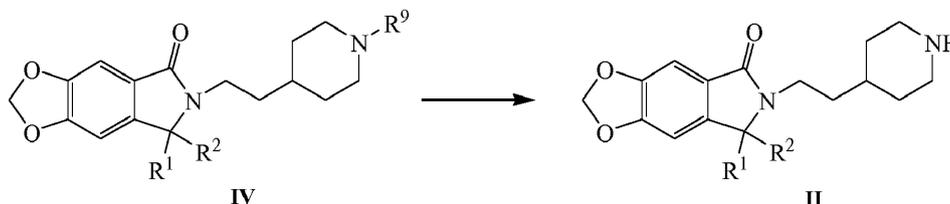
17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en donde dicho compuesto es:
 6-[2-[1-(2-piridilmetil)-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona (I-29);
 6-[2-[1-(2-piridilmetil)-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona clorhidrato (I-33); o
 6-[2-[1-(2-piridilmetil)-4-piperidil]etil]espiro[[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-7,1'-ciclopropano]-5-ona fosfato (I-35).
18. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17.
19. Uso del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades asociadas con inhibidores de acetilcolinesterasa.
20. Uso del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer.
21. Un método para preparar el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula II o una sal del mismo con un compuesto representado por la fórmula III-1 o III-2:



en donde,

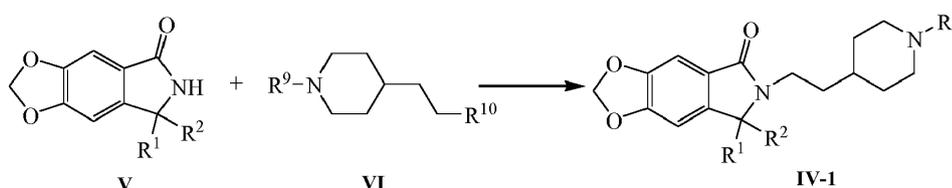
R¹, R² y A son como se definen en la reivindicación 1; X es halógeno o hidroxilo; y Y es formilo o alcoxicarbonilo.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo se prepara de acuerdo con el siguiente método, que comprende la eliminación del grupo protector de amino en el compuesto representado por la fórmula IV:



en donde, R¹ y R² son como se definen en la reivindicación 1; R⁹ es un grupo protector de amino, preferentemente terc-butoxicarbonilo (Boc).

23. El método de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el compuesto de fórmula IV en donde R¹ y R² juntos son = O, es decir, el compuesto de fórmula IV-1, se prepara de acuerdo con el siguiente método, que comprende hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula V y el compuesto representado por la fórmula VI:

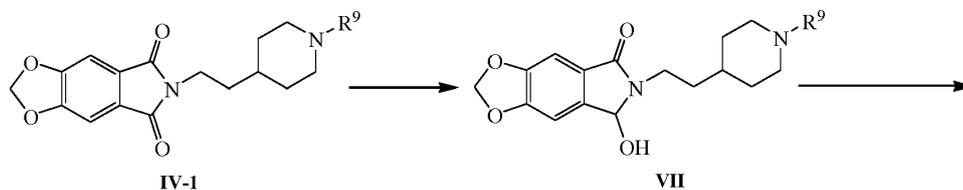


en donde, R¹ y R² juntos son = O; R⁹ es un grupo protector de amino, preferentemente terc-butoxicarbonilo (Boc); y R¹⁰ es halógeno o tosiloxi.

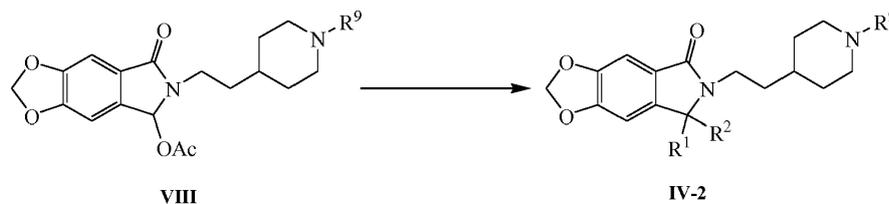
24. El método de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el compuesto de fórmula IV en donde R¹ y R² son cada uno hidrógeno, es decir, el compuesto de fórmula IV-2, es preparado de acuerdo con el siguiente método, que comprende reducir primero el compuesto representado por la fórmula IV-1 a un alcohol, y luego convertir el

hidroxilo resultante en un grupo acetoxi de fácil eliminación, y finalmente eliminar el grupo acetoxi por hidrogenolisis catalítica:

5



10



15

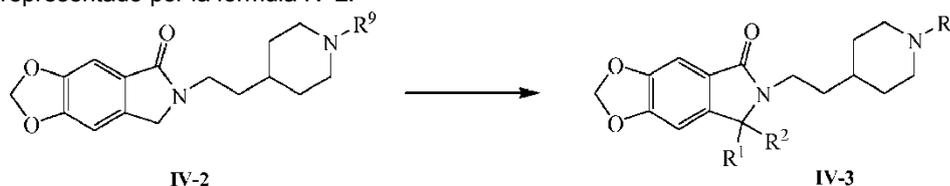
20

en donde, R^1 y R^2 son cada uno hidrógeno; R^9 es un grupo protector de amino, preferentemente terc-butoxicarbonilo (Boc).

25

25. El método de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el compuesto de fórmula IV en donde R^1 es metilo o etilo, y R^2 es hidrógeno, es decir, el compuesto de fórmula IV-3, se prepara de acuerdo con el siguiente método, que comprende llevar a cabo la monoalquilación del grupo metileno en la lactama de 5 miembros en el compuesto representado por la fórmula IV-2:

25



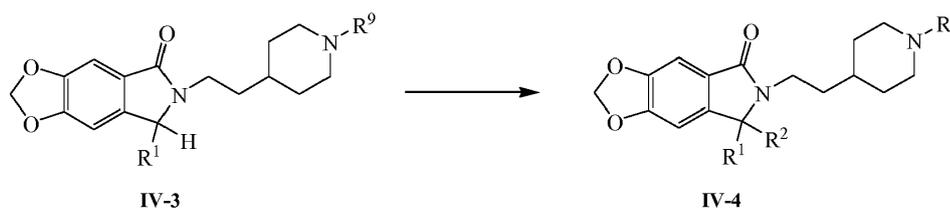
30

en donde, R^1 es metilo o etilo, y R^2 es hidrógeno; R^9 es un grupo protector de amino, preferentemente terc-butoxicarbonilo (Boc).

35

26. El método de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el compuesto de fórmula IV en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente metilo o etilo, es decir, el compuesto de fórmula IV-4, se prepara de acuerdo con el siguiente método, que comprende llevar a cabo una alquilación adicional del átomo de carbono que conecta R^1 en el compuesto representado por la fórmula IV-3:

35



40

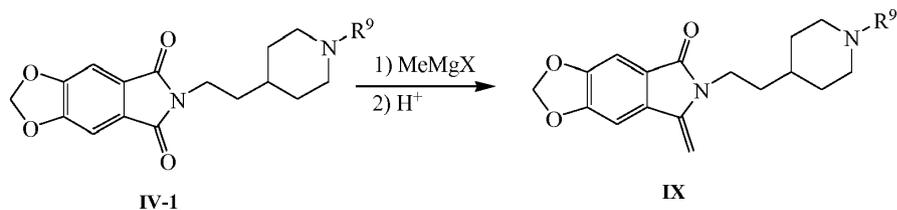
en donde, R^1 y R^2 son cada uno independientemente metilo o etilo; R^9 es un grupo protector de amino, preferentemente terc-butoxicarbonilo (Boc).

45

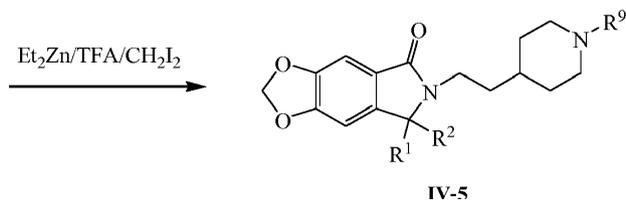
27. El método de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el compuesto de fórmula IV en donde R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono que los conecta forman un anillo de carbono de 3 miembros, es decir, el compuesto de fórmula IV-5, se prepara según el siguiente método, que comprende hacer reaccionar primero el compuesto representado por la fórmula IV-1 con reactivo de Grignard metílico para formar un alcohol, y luego deshidratar el alcohol resultante a un alqueno en condiciones ácidas, finalmente convirtiendo el doble enlace generado carbono-carbono en un anillo de 3 miembros usando $\text{Et}_2\text{Zn/TFA/CH}_2\text{I}_2$:

50

5



10

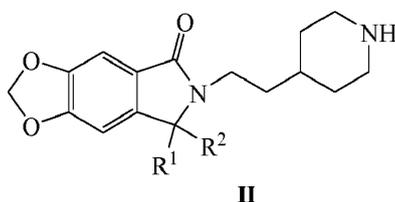


15

en donde, R¹ y R² junto con el átomo de carbono que los conecta forman un anillo de carbono de 3 miembros; R⁹ es un grupo protector de amino, preferentemente terc-butoxicarbonilo (Boc); X es halógeno.

28. Un compuesto representado por la fórmula II o una sal del mismo:

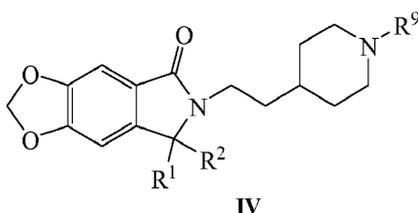
25



en donde, R¹ y R² son como se definen en la reivindicación 1.

29. Un compuesto representado por la fórmula IV:

35



40

en donde, R¹ y R² son como se definen en la reivindicación 1; R⁹ es tert-butoxicarbonilo (Boc).

30. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para uso en el tratamiento o prevención de enfermedades asociadas con inhibidores de la acetilcolinesterasa.

31. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para uso en el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer.

50

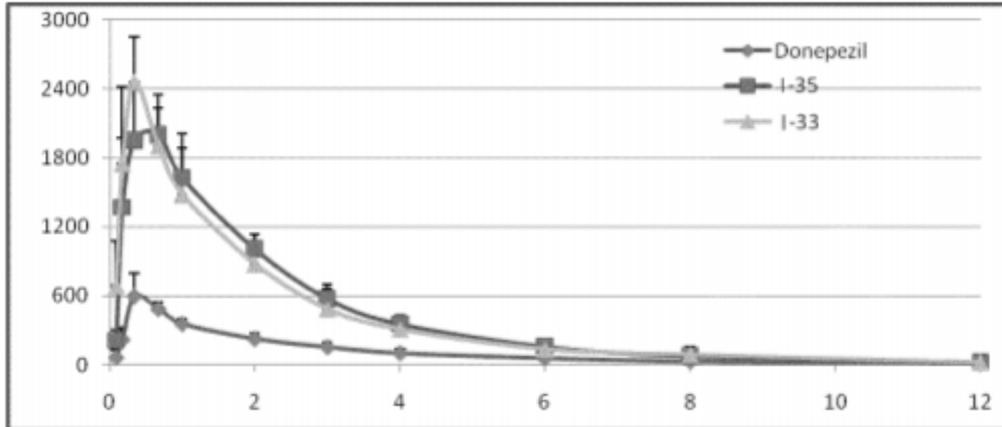


Figura 1