



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

- ENTRADA EN FASE NACIONAL PCT -

21. EXPEDIENTE No.

05-60606

54. TÍTULO

"DERIVADOS DE ISOINDOLINA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

MARUISHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO

3-5, Fushimi-machi 2-Chome, Chuo-ku, Osaka-Shi, Osaka-fu, JAPON

74. APODERADO

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

22. BOGOTÁ, D. C.,

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

26-06-05

SOLICITUD DE

①



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre MARUISHI PHARMACEUTICAL CO., LTD

Dirección 3-5, Fushimi-machi 2-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka-fu, JAPON
Nacionalidad o Domicilio: Osaka - JAPON

Lugar de Constitución Osaka - JAPON

Teléfono

Fax

E-mail

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro

Cual



Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO (74)

Nombre MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección CALLE 94A No. 7A-09

Teléfono. 610 74 80 Fax 610 07 06

E-mail mail@alvarocastellanos.com

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro

Cual



Número

39779854 TPA 70819

④

INVENTOR (ES) (72)

Nombre (VER ANEXO 1)

Dirección (VER ANEXO 1)

Nacionalidad o Domicilio JAPONÉS

Folio 3

⑤

PCT (88)

Solicitud Internacional No PCT/JP2003/014986

Fecha

26/11/2003

Publicación Internacional No WO 2004/048332

Fecha

10/06/2004

⑥

Título (84)

"DERIVADOS DE ISOINDOLINA"

⑦

Clasificación Internacional (81)

C07D 209/48

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

JP

26/11/2002

2002-342399

⑨

Comprobante de pago No

05 - 37,008

Fecha

Mayo 18 de 2005

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

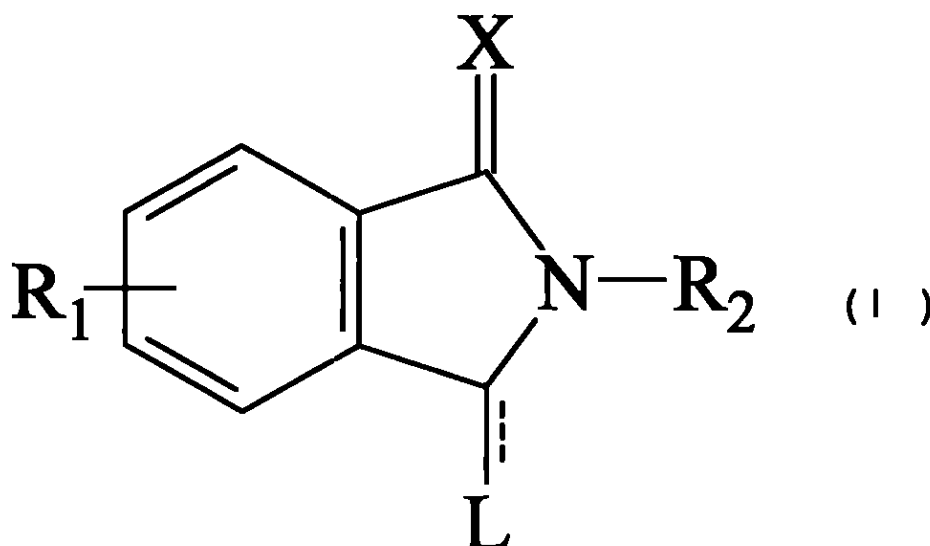
10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
☐ Declaraciones.
☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA). (No aplicable).
☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA, junto con anexos (No Aplicable).
☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
☒ Arte final 12x12
☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
☒ Otros: Tarjeta archivo propietarios, tarjeta archivo temático, y extracto para la publicación.
 Diskette con Reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA:

C.C. No. 59.779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página. - MCA/mad/4989-FNPCT

21 JUN. 2005

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
A B O G A D O S
Calle 84A No. 7A-08
Apartado 8348
Bogotá, D.C. - COLOMBIA

ANEXO No. 1

INVENTORES

NOMBRE	DIRECCION	NACIONALIDAD
1. TOYOOKA, Kouhei	1-12-13-307 Yokozutsumi, Tsurumi-Ku, Osaka-Shi, Osaka 538-0052	JAPONÉS
KANAMITSU, Norimasa	2-13-11, Gotenyama, Takarazuka-shi, Hyogo 665-0841	JAPONÉS
3. YOSHIMURA, Masakazu	1-1-3-215, Mayakaigandori, Nada-Ku Kobe-Shi, Hyogo 657-0855	JAPONÉS
4. KURIYAMA, Haruo	2-15-1, Ikuno Katano-Shi, Osaka 576-0054	JAPONÉS
5. TAMURA, Takashi	3-11-12, Kawanishi-Cho, Takatsuki-Chi, Osaka 589-1133	JAPONÉS

4
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 85829125 85829125
Fecha (FEB): 2005-05-21 15:43:05 Folios: 234
Tramite : 011 PCT-PATENT 376 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2320 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 37,008
FECHA : MAYO 18 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	41477830	18/05/2005	1,646,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
A B O G A D O S
Calle 84 A No. 7 A-09
Apartado 6349
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

Ref.: **PODER** conferido por la sociedad **MARUISHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.**

Yo, **XIMENA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, atentamente manifiesto a Uds. que sustituyo en la Dra. **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, el poder que me confirió la sociedad **MARUISHI PHARMACEUTICAL CO., LTD**, con domicilio en 3-5, Fushimi-machi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-fu, JAPON, debidamente legalizado por Apostilla, bajo el No. 1753 el día **24 de Mayo de 2005**, con las mismas facultades que me fueron conferidas, para tramitar la solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional, en Colombia, para: **"DERIVADOS DE ISOINDOLINA"**

Del Señor Jefe,

Acepto


Ximena Castellanos Abondano
C.C. No. 39.773.330 de Usaquén
T.P.A. No. 58.236 del C.S.J.
Calle 94A No. 7A-09 – Bogotá, D.C.
Teléfonos: 6107420 – 6107480


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.654 de Usaquén
T.P.A. No. 70.819 del C.S.J.
Calle 94A No. 7A-09 – Bogotá, D.C.
Teléfonos: 6107420 – 6107480

Bogotá, D.C.
XCA/MCA/mad/4988-FNPCT

AUTENTICACION DE FIRMA
MEDIANTE COMPARECENCIA PERSONAL
 (Art. 84 C.R.C. mod. Decr. 2282 de 1989, art. 1 mod. 36)
 Ante el Notario Cuarenta y Uno (41) del círculo de esta ciudad compareció personalmente:
[Firma]
 identificado con C.C. **[C.C. 23.433.233]**
 expedida en: **[Lugar]** y tarjeta profesional de abogado(a) No. **[No. 12345]** del Consejo Superior de la Judicatura, con documento de identidad **[D.N.I. 123456789]**
 y declaró que la firma puesta en este escrito es suya.

[Firma]
 Firma del declarante

En Bogotá D.C. a **[Fecha]**
 AUTORIZO ESTA DILIGENCIA EL SUSCRITO NOTARIO



AUTENTICACION DE FIRMA
MEDIANTE COMPARECENCIA PERSONAL
 (Art. 84 C.R.C. mod. Decr. 2282 de 1989, art. 1 mod. 36)
 Ante el Notario Cuarenta y Uno (41) del círculo de esta ciudad compareció personalmente:
[Firma]
 identificado con C.C. **[C.C. 23.433.233]**
 expedida en: **[Lugar]** y tarjeta profesional de abogado(a) No. **[No. 12345]** del Consejo Superior de la Judicatura, con documento de identidad **[D.N.I. 123456789]**
 y declaró que la firma puesta en este escrito es suya.

[Firma]
 Firma del declarante

En Bogotá D.C. a **[Fecha]**
 AUTORIZO ESTA DILIGENCIA EL SUSCRITO NOTARIO



PODER

POWER OF ATTORNEY

El(los) suscrito(a)
MARUISHI PHARMACEUTICAL CO., LTD. ✓

I (we) the undersigned
MARUISHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

.....
domiciliado(a) en 3-5, Fushimi-machi.....
2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka-fu,
JAPON

.....
of 3-5, Fushimi-machi 2-chome....
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka-fu,....
Japan

.....
 nombra por el presente a Ximena Castilla
nos A. y/o Margarita Castellanos A.
abogados, con oficinas en .Carrera 9.No..
93-09.....Bogotá, Colombia
para

.....
hereby grant(s) Power of Attorney to Ximena
Castellanos A. y/o Margarita Castilla -
nos A.
attorneys residing at Carrera 9.No. 93-09
..... Bogotá, COLOMBIA to.....

.....
y para obtener la protección de mi (nues-
tra) propiedad industrial y con este fin au-
torizamos a dichos apoderados para que nos
representen ante cualesquiera autoridades o
personas de los órdenes administrativo, con-
tencioso-administrativo y judicial en todo lo
relacionado con los siguientes actos y gestio-
nes: a) Obtención de patentes de invención,
modelos y dibujos industriales; registro de
marcas de fábrica, de servicio, colectivas o
defensivas; depósito de nombres y enseñas
comerciales; su renovación, prórroga, incrip-
ción de su traspaso y cambio de nombre o
domicilio, cancelación voluntaria y al registro
de licencia de uso de esos derechos; b) accio-
nes de oposición, cancelación, nulidad, medi-
das cautelares y en general los juicios civiles,
penales, administrativos o contencioso-admi-
nistrativos que promovamos o se nos promue-
van, pudiendo en todos los actos y gestiones
arriba determinados sustituir este mandato,
transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar,
aceptar notificaciones y nombrar apoderados
judiciales y extrajudiciales.

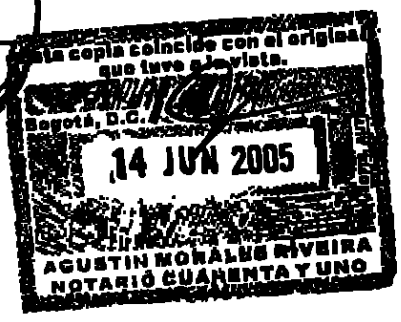
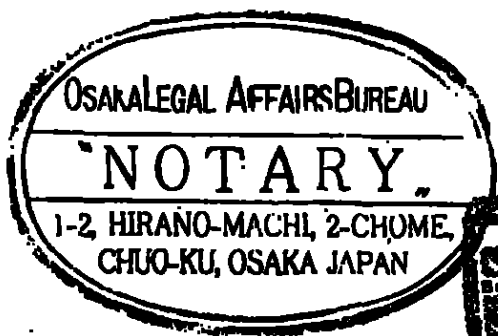
.....
and to obtain the protection of my (our) in-
dustrial property, for wich purpose we autho-
rize the said attorneys to represent us before
any authorities or persons, specially those,
administrative, administrative contentious and
judicial, in all matters concerning the follo-
wing: a) Obtainment of patents, models and
designs; the registration of trademarks, ser-
vice, collective and defensive marks; the de-
posit of commercial names and ensigns; its
renewal, extension, recordal of assignments,
change of name or domicile, voluntary cance-
llation; and the registration of licences of use
of the above rights; b) Actions of opposition,
cancellation, nullity, infringement, granting of
licences; and in general the civil, penal an ad-
ministrative suits relating to those rights; ac-
tions and suits instituted by us or against us;
and that in all the above matters they may
substitute this Power of Attorney, compromi-
se, desist, cancel, receive, renounce, accept no-
tifications and appoint attorneys-infact in or
out of Court.

.....
Dado y firmado hoy 12 de Abril del 2005
.....
en Osaka, JAPON

.....
Given and signed this 12th day of
April, 2005
.....
in Osaka, Japan

MARUISHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
.....
By: Nobuyuki INOUE, President

(Notary should execute on other side)
(Consider legalization necessary)



登簿平成17年第



嘱託人 丸石製薬株式会社

代表取締役 井上信之 は、代理人稲本暢子
を通じ当公証人の面前で、別紙編綴の証書に
ある上記嘱託人の署名は同嘱託人がしたもの
であることを自認する旨陳述した。 _____

上記の会社は日本国大阪府大阪市中央区伏見町二丁目3番
5号に所在し日本の法律に基づいて設立された会社であり、
井上信之は同会社の代表取締役である。 _____
よってこれを認証する。 _____

平成17年5月20日 _____

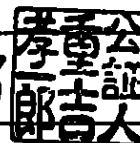
公証人重吉孝一郎役場において。 _____

大阪市中央区平野町2丁目1番2号（沢の鶴ビル内）

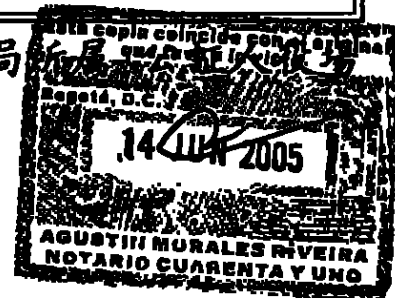
大阪法務局所属

公証人

重吉孝一郎



大阪法務局





総第 1423 号



証 明

大阪法務局所属公証人 重吉孝一郎

平成 17 年 5 月 20 日付

平成 17 年 登録 第 63 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 17 年 5 月 24 日
平成 年 月 日

大阪法務局長 梅 津 和

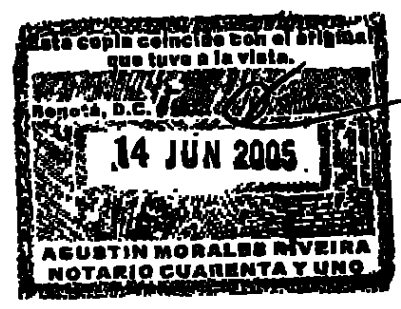


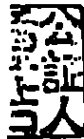
CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 05. 5. 24

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau





NOTARIAL ATTESTATION

REGISTER NUMBER:

6.3 / 2005

This is to certify that Nobuko INAMOTO, an agent of Nobuyuki INOUE, has stated in my very presence that said Nobuyuki INOUE acknowledged himself to have signed the attached Power of Attorney in compliance with the authority bestowed on him as the President of MARUISHI PHARMACEUTICAL CO., LTD., a corporation organized and existing under the laws of Japan and having a principal place of business at 3-5, Fushimi-machi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka-fu, Japan.

At the Office of Koichiro SHIGEYOSHI, Osaka, Japan
On 20th day of May, 2005

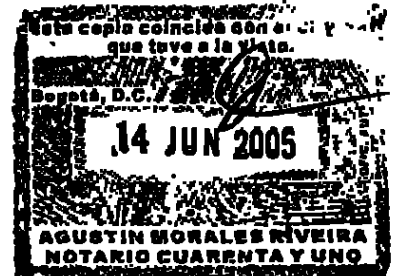
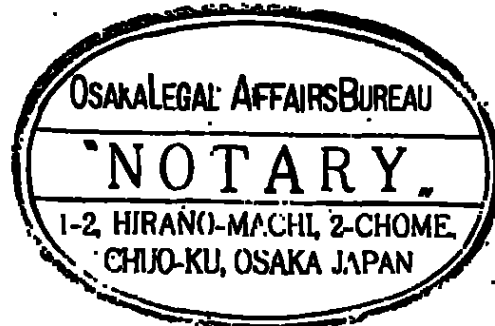
Koichiro Shigeyoshi

Koichiro SHIGEYOSHI

Notary attached to

The Osaka Legal Affairs Bureau

c/o Sawanotsuru Building
1-2, Hirano-machi 2-chome
Chuo-ku, Osaka, Japan





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

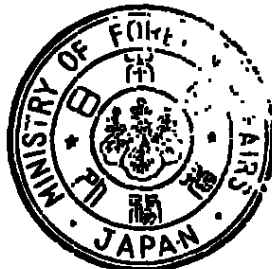
1. Country: **JAPAN**

This public document

- 1. has been signed by **Koichiro SHIGEYOSHI**
- 3. acting in the capacity of **Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau**
- 4. bears the seal/stamp of **Koichiro SHIGEYOSHI, Notary Public**

Certified

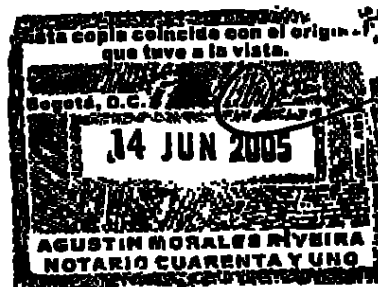
- 5. at **Osaka**
- 6. **MAY. 24. 2005**
- 7. by the **Ministry of Foreign Affairs**
- 8. No. **01753**
- 9. Seal/stamp:



10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs



11

3

—————TRADUCCION OFICIAL No. 05-0601—————

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el sello de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/658 y 01144/97 de Minjusticia, al igual que la presente.—————

(Anexos a un documento de poder otorgado por Maruishi Pharmaceutical Co., Ltd.)

REGISTRO No. 63/2005

CERTIFICADO NOTARIAL

Por medio del presente certifico que Nobuko INAMOTO, agente de Nobuyuki INOUE ha manifestado en mi propia presencia que dicho Nobuyuki INOUE reconoció el mismo haber firmado el Poder adjunto en cumplimiento con la autoridad conferida a él como Presidente de MARUISHI PHARMACEUTICAL CO., LTD., una sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón y con domicilio principal de negocios en 3-5, Fushimi-machi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka-fu, Japón.

En la oficina de Koichiro SHIGEYOSHI, Osaka, Japón

El día 20 de Mayo de 2005

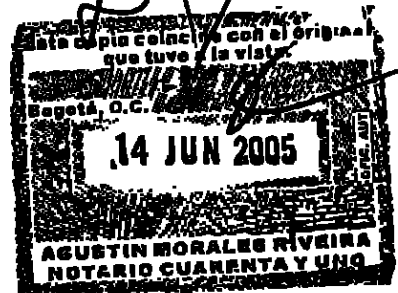
(fdo) Koichiro SHIGEYOSHI

Koichiro SHIGEYOSHI

Notario adjunto a la

Oficina de Asuntos Legales de Osaka

c/o Sawanotsuru Building



1-2, Hirano-machi 2-chome

Chuo-ku, Osaka, Japón

(Sello) Oficina de Asuntos legales de Osaka

NOTARIO

1-2, Hirano-machi 2-chome

Chuo-ku, Osaka, Japón

CERTIFICADO

Certificamos por la presente que el Certificado Notarial anexo ha sido otorgado por Notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 05.5.24

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: JAPON

Este documento público

2. ha sido firmado por Koichiro SHIGEYOSHI

3. actuando en el cargo de Notario de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

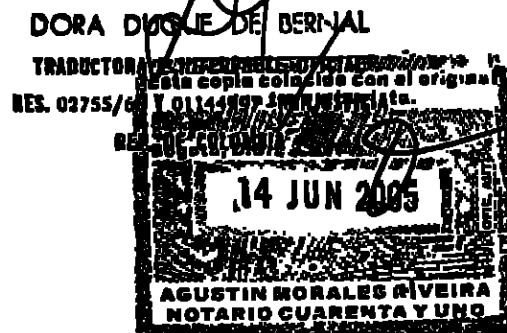
4. lleva el sello de Koichiro SHIGEYOSHI

Certificado

5. en Osaka

6. el 24 de Mayo de 2005

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores



8. No. 01753

9. Sello: (del Ministerio de Relaciones Exteriores)

10. Firma:

Tsutomu HIGUCHI

Tsutomu HIGUCHI

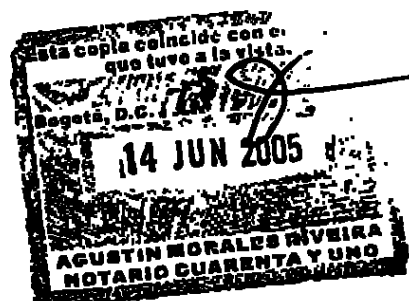
Por el Ministerio de Relaciones Exteriores

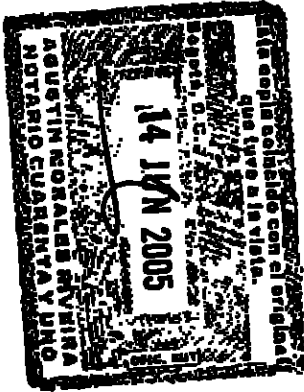
ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, a la cual me remito,

Bogotá, D. C., Junio 1, 2005.



DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/00 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA





MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

374719
Dora Osque
Cuya firma aparece en el
documento desempeña
las funciones indicadas

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUN -9 A D 14

ms
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

P A T E N T S

CESI N

ASSIGNMENT

El (los) suscrito (s)

Kouhei TOYOOKA, Norimasa KANAMITSU,
Masakazu YOSHIMURA, Haruo KURIYAMA
y Takashi TAMURA

en consideración al pago de la suma de

(US\$ 1.00.....), que he(mos)
recibido, por el presente documento cedo
(cedemos) a

MARUISHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

una compañía constituida de conformidad con las
leyes de Japón

con oficinas en

3-5, Fushimi-machi 2-chome, Chuo-ku,
Osaka-shi, Osaka-fu, JAPONTodos los derechos y títulos sobre la invención
denominada "DERIVADOS DE ISOINDOLINA".

The undersigned

Kouhei TOYOOKA, Norimasa KANAMITSU,
Masakazu YOSHIMURA, Haruo KURIYAMA
and Takashi TAMURAIn consideration of the sum of one dollar
(US\$1.00.....), the receipt of whichis hereby acknowledged, by these presents do sell,
assign and transfer unto

MARUISHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

a corporation organized under the laws of Japan

having a place of business at

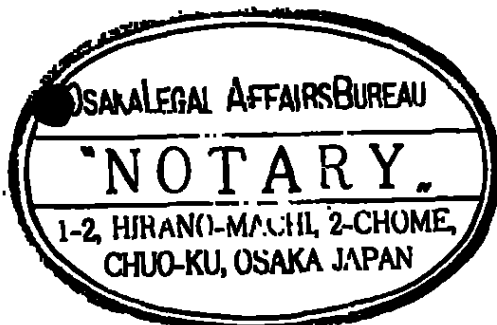
3-5, Fushimi-machi 2-chome, Chuo-ku,
Osaka-shi, Osaka-fu, Japan;all rights and title to the invention related to
ISOINDOLINE DERIVATIVESEL CESIONARIO firma también el presente y
declara que acepta dicha cesiónTHE ASSIGNEE signs these presents and declares
that accepts the aforesaid assignment

Dado y firmado hoy 12 de Abril del 2005

Given and signed this 12th day of April, 2005

en Osaka, Japón

In Osaka, Japan



K. Toyooka
Kouhei TOYOOKA
N. Kanamitsu
Norimasa KANAMITSU
Masakazu Yoshimura
Masakazu YOSHIMURA

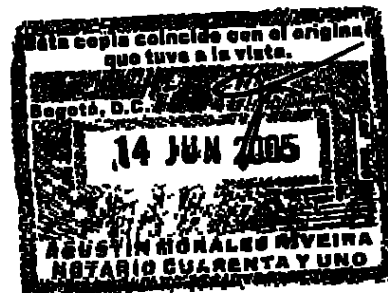
Assignee MARUISHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

M. Inoue
Nobuyuki INOUE, President

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.

ABOGADOS COLOMBIA

Carretera 9 No. 63-69 - P.O. Box 3340 - Bogotá, Colombia
Tels.: (071) 610 74 27 / 00 / 00 - Fax (071) 610 07 08 - e-mail: avcastellanos@lapost.net.co



公証人

登簿平成17年第 64 号



嘱託人 丸石製薬株式会社

代表取締役 井上信之

豊岡康平 金光範昌 吉村昌和 栗山晴夫

及び 田村 隆 は、代理人稲本暢子を通じ

当公証人の面前で、別紙編綴の証書にある上

記嘱託人の署名は同嘱託人がしたものである

ことを自認する旨陳述した。

よってこれを認証する。

平成17年5月20日

公証人重吉孝一郎役場において。

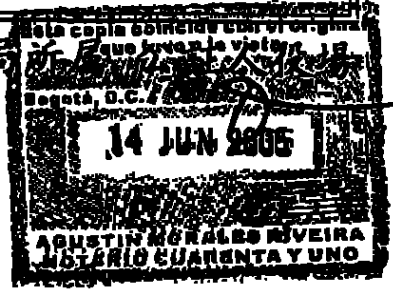
大阪市中央区平野町2丁目1番2号（沢の鶴ビル内）

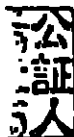
大阪法務局所属

公証人 重吉孝一郎



大阪法務局





NOTARIAL ATTESTATION

REGISTER NUMBER: 64 / 2005

This is to certify that Nobuko INAMOTO, an agent of Nobuyuki INOUE who is the President of MARUISHI PHARMACEUTICAL CO., LTD., Kouhei TOYOOKA, Norimasa KANAMITSU, Masakazu YOSHIMURA, Haruo KURIYAMA and Takashi TAMURA, have stated in my very presence that said Nobuyuki INOUE, Kouhei TOYOOKA, Norimasa KANAMITSU, Masakazu YOSHIMURA, Haruo KURIYAMA and Takashi TAMURA acknowledged themselves to have signed the attached Assignment.

At the Office of Koichiro SHIGEYOSHI, Osaka, Japan
on the 20th day of May, 2005

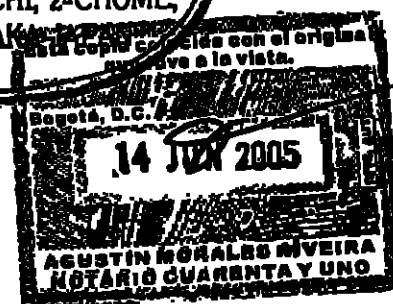
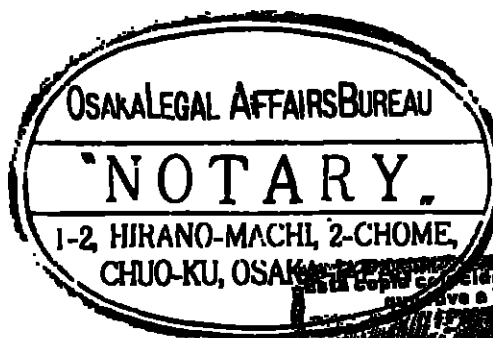
Koichiro Shigeyoshi

Koichiro SHIGEYOSHI

Notary attached to

The Osaka Legal Affairs Bureau

c/o Sawanotsuru Building
1-2, Hirano-machi 2-chome
Chuo-ku, Osaka, Japan



第 1424 号

証 明

大阪法務局所属公証人

重吉孝一郎

平成 17 年 5 月 20 日付

平成 17 年 登録 第 64 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 17 年 5 月 24 日

平成 年 月 日

大阪法務局長 梅 津 和 宏

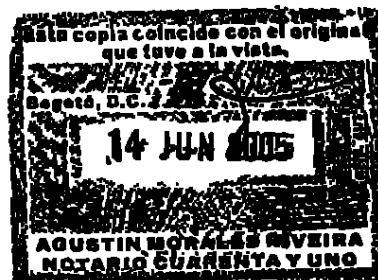


CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 05. 5. 24

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

- 1. has been signed by Koichiro SHIGEYOSHI
- 3. acting in the capacity of Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau
- 4. bears the seal/stamp of Koichiro SHIGEYOSHI, Notary Public

Certified

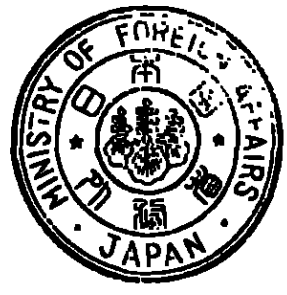
5. at Osaka 6. MAY. 24. 2005

7. by the Ministry of Foreign Affairs

01754

8. No.

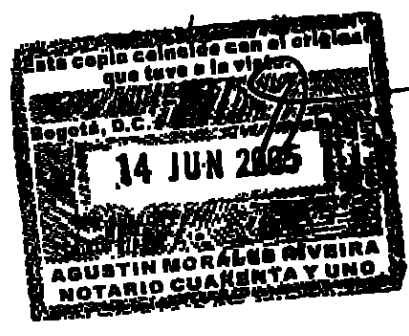
9. Seal/stamp:



10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs



_____**TRADUCCION OFICIAL No. 05-0802**_____

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el sello de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/658 y 01144/97 de Minjusticia, al igual que la presente._____

(Anexos a un documento de cesión otorgado por Kouhei TOYOOKA, Haruo KURIYAMA, Norimasa KANAMITSU, Takashi TAMURA, Masakazu YOSHIMURA a favor de Maruishi Pharmaceutical Co., Ltd.)

REGISTRO No. 64/2005

CERTIFICADO NOTARIAL

Por medio del presente certifico que Nobuko INAMOTO, agente de Nobuyuki INOUE quien es el presidente de MARUISHI PHARMACEUTICAL CO., LTD. Kouhei TOYOOKA, Norimasa KANAMITSU, Masakazu YOSHIMURA, Haruo KURIYAMA y Takashi TAMURA ha manifestado en mi propia presencia que dicho Nobuyuki INOUE, Kouhei TOYOOKA, Norimasa KANAMITSU, Masakazu YOSHIMURA, Haruo KURIYAMA y Takashi TAMURA reconocieron ellos mismos haber firmado la Cesión adjunta.

En la oficina de Koichiro SHIGEYOSHI, Osaka, Japón

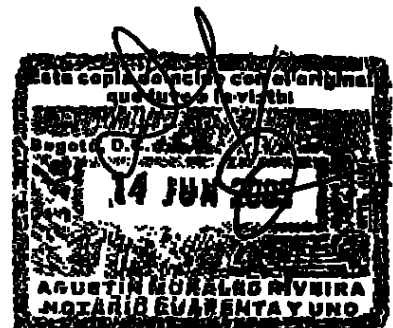
El día 20 de Mayo de 2005

(fdo) Koichiro SHIGEYOSHI

Koichiro SHIGEYOSHI

Notario adjunto a la

Oficina de Asuntos Legales de Osaka



c/o Sawanotsuru Building

1-2, Hirano-machi 2-chome

Chuo-ku, Osaka, Japón

(Sello) Oficina de Asuntos legales de Osaka

NOTARIO

1-2, Hirano-machi 2-chome

Chuo-ku, Osaka, Japón

CERTIFICADO

Certificamos por la presente que el Certificado Notarial anexo ha sido otorgado por Notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 05.5.24

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: JAPON

Este documento público

2. ha sido firmado por Koichiro SHIGEYOSHI

3. actuando en el cargo de Notario de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

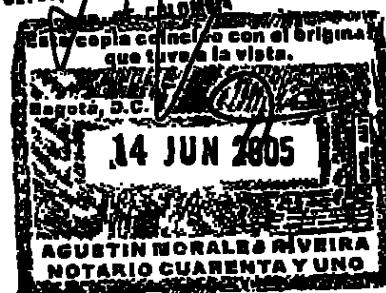
4. lleva el sello de Koichiro SHIGEYOSHI

Certificado

5. en Osaka

6. el 24 de Mayo de 2005

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA e INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/67 y 01144/97 - MINJUSTICIA



7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. No. 01754

9. Sello: (del Ministerio de Relaciones Exteriores)

10. Firma:

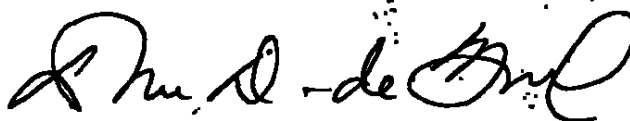
Tsutomu HIGUCHI

Tsutomy HIGUCHI

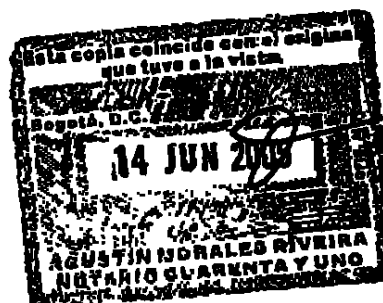
Por el Ministerio de Relaciones Exteriores

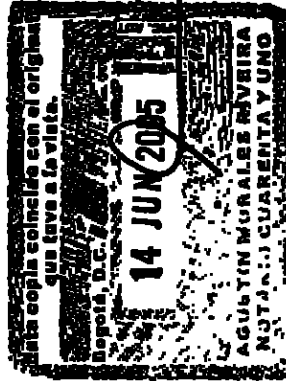
ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, a la cual me remito,

Bogotá, D. C., Junio 1, 2005.



DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 03755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA





MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

374720
Dora Dugue
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPESA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUN -9 A D 14

1100
JEFE DE LEGALIZACIONES
BUSTO D.C.

(12) 許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 6 月 10 日 (10.06.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/048332 A1

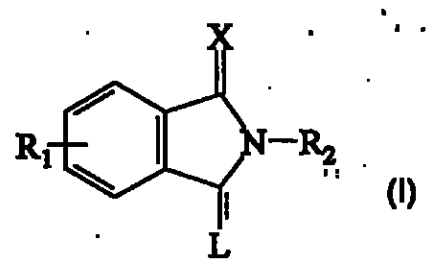
- (51) 国際特許分類: C07D 209/46, 209/64, 209/70, 401/04, 401/06, 401/12, 401/14, 403/04, 403/12, 405/14, 417/12, 491/048, 491/056, A61K 31/4035, 31/4439, 31/44, 31/4545, 31/496, 31/506, 31/551, A61P 23/00, 25/20
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/014986
- (22) 国際出願日: 2003 年 11 月 25 日 (25.11.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2002-342399
2002 年 11 月 26 日 (26.11.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 丸石製薬株式会社 (MARUISHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-0044 大阪府 大阪市 中央区伏見町 2 丁目 3 番 5 号 Osaka (JP).

- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 豊岡 康平 (TOYOOKA, Kouhei) [JP/JP]; 〒538-0052 大阪府 大阪市鶴見区 横堤 1-1 2-1 3-3 0 7 Osaka (JP). 金光 純昌 (KANAMITSU, Norimasa) [JP/JP]; 〒661-0002 兵庫県 尼崎市 塚口町 5-3 0-1-3 0 1 Hyogo (JP). 宮村 昌和 (YOSHIMURA, Masakazu) [JP/JP]; 〒657-0855 兵庫県 神戸市灘区 摩耶海岸通 1-1-3-2 1 5 Hyogo (JP). 栗山 晴夫 (KURIYAMA, Haruo) [JP/JP]; 〒576-0054 大阪府 交野市 豊野 2-1 5-1 Osaka (JP). 田村 隆 (TAMURA, Takashi) [JP/JP]; 〒569-1133 大阪府 高槻市 川西町 3-1 1-1 2 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 河宮 治, 外 (KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒540-0001 大阪府 大阪市 中央区城見 1 丁目 3 番 7 号 IMP ビル 青山特許事務所 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,

(続業者)

(54) Title: ISOINDOLINE DERIVATIVE

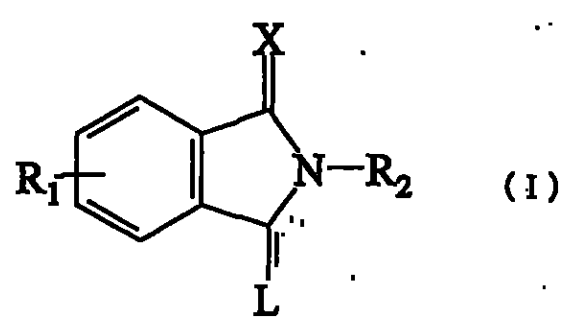
(54) 発明の名称: イソインドリン誘導体



(57) Abstract: A novel isoindoline compound represented by the formula (I). (I) The compound has sedative activity. The compound leads mammals to sedation and is hence useful as a narcotic drug.

(57) 要約:

本発明は式 (I)



で表される、新規イソインドリン化合物を提供する。本発明の化合物は、鎮静作用を有する。さらに、本発明の化合物は、哺乳動物において鎮静を誘導することにより、麻酔薬として有用である。

WO 2004/048332 A1



DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SI, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SI, SL, SK, TR), OAPI 許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SI, SL, SK, TR), OAPI 許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

DESCRIPTION

ISOINDOLINE DERIVATIVES

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to novel isoindoline
5 derivatives. The derivatives of the invention are useful
for manufacturing pharmaceutical compositions, especially
anesthetics.

RELATED ART

Many compounds having isoindoline structure have been
10 reported to have effects on central nerves system. Most of
those reports aimed for developing tranquilizers,
antispasmodics or anxiolytics (Japanese Patent Application
Laid Open Nos. 47-12322 and 58-189163). Heretofore, no
isoindoline derivative having anesthetic property has been
15 reported.

As for agents affecting on the CNS, especially
intravenous anesthetics, rapid induction and recovery from
anesthesia are desired. In order to prepare an injectable
dosage form, the anesthetic compounds are also desired to
20 be water-soluble. However, clinically used anesthetic
compounds, for example propofol (2,6-diisopropylphenol),
are slightly water-soluble and thus, the clinically used
intravenous anesthetics are provided in the form of
emulsion with soy-oil, glycerin and purified egg
25 phospholipid. Due to the formulation, the clinical

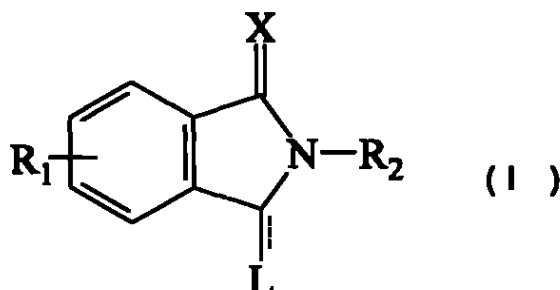
intravenous products have side effects such as venous pain during injection and lipid deposition as well as high susceptibility to microbial infection.

Heretofore, no CNS active agent that is enough soluble or miscible in water as well as induces no or little side effect has been reported.

SUMMARY OF THE INVENTION

One object of the present invention is to provide a water-soluble or water-miscible novel compound useful for manufacturing an anesthetic, especially intravenous anesthetic.

The present invention provides a compound represented by formula (I):



wherein R_1 s are the same or different 1-3 groups, each of them is selected from the group consisting of C1-3 alkyl and C1-3 alkoxy, or when R_1 s are two adjacent groups, the two R_1 s taken together may form a saturated or unsaturated 5- or 6- membered cyclic group which may have 1 or 2 hetero atoms selected from the group consisting of sulfur, nitrogen and oxygen:

X is oxygen or sulfur:

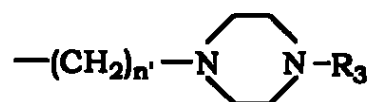
R₂ is selected from the group consisting of phenyl, benzyl, pyridyl, pyridylmethyl, pyrimidinyl, cyclohexyl, methylpiperazinyl, indanyl and naphthyl, all of which may optionally be substituted; provided that when R₂ is phenyl, the 3- and 4- positions of the phenyl moiety are not substituted by alkoxy groups at the same time:

----- represents a single bond or double bond: and

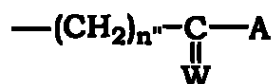
L is

10 $-(CH_2)_n-H$

wherein n is an integer of 1-8;

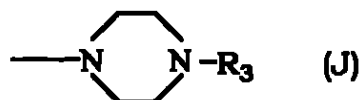


wherein R₃ is selected from the group consisting of hydrogen, linear or branched C1-8 alkyl, C1-3 alkyl substituted by at least one fluorine atoms, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclohexylmethyl, benzyl, 2-pyridyl and 2-pyrimidinyl groups, n' is an integer of 1-3;



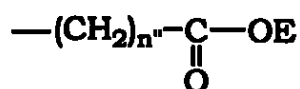
wherein W is oxygen or sulfur atom, A is selected from the group consisting of linear or branched C1-5 alkyl, 2-dimethylaminoethylamino, 2-thiazolylamino, 4-methylhomopiperazinyl, 4-piperidinopiperidino, dimethylaminoanilino, pyridylamino, piperidino, 4-

ethoxycarbonyl piperidino, 4-carboxypiperidino and a group represented by formula (J)

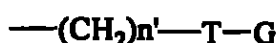


wherein R_3 is as defined above,

5 n'' is an integer of 0-3;

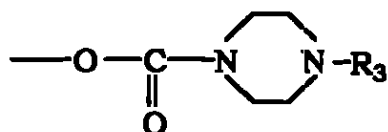


wherein E is selected from the group consisting of hydrogen, linear or branched C1-6 alkyl or alkenyl, C1-3 alkyl substituted by at least one fluorine atoms, 2-methoxyethyl, 2-methylthioethyl, 2-dimethylaminoethyl, phenyl, pyridyl, 10 benzyl, pyridylmethyl, cyclopentyl, cyclohexyl, tetrahydro-2H-pyranyl, cyclohexylmethyl, 1-methyl-4-piperidyl, indanyl, 1,3-benzodioxolyl and 1H-indolyl, wherein phenyl and pyridyl may optionally be substituted by the group consisting of halogen, methyl, methoxy, isopropyl and allyl, 15 provided that when R_1 is 7-methoxy and R_2 is phenyl, E is not alkyl, n'' is an integer of 0-3;

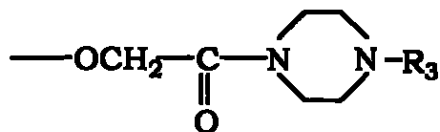


wherein T is oxygen, sulfur or NH, G is selected from the group consisting of hydrogen, linear or branched C1-5 alkyl, 20 C1-3 alkyl substituted by at least one fluorine atoms, 2-methoxyethyl and alkylcarbonyl, n' is an integer of 1-3;

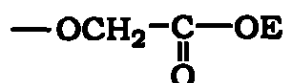
5



wherein R₃ is as defined above;

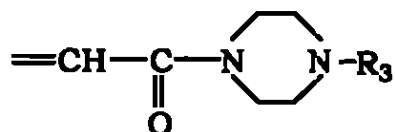


wherein R₃ is as defined above;

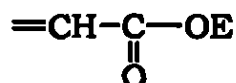


5

wherein E is as defined above;



wherein R₃ is as defined above; or



10 wherein E is as defined above

or a salt thereof.

The compound of the present invention can induce an excellent sedative action in a mammalian subject and therefore, is preferably used for manufacturing an
15 anesthesia.

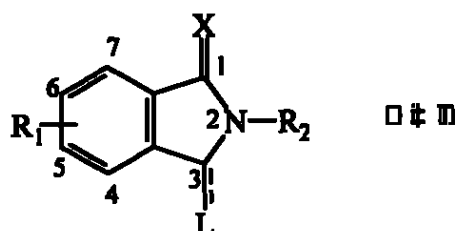
The present invention further provides anesthetic composition for inducing sedative effect and anesthesia in a mammal comprising the compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a
20 pharmaceutically acceptable vehicle. The anesthetic

composition of the invention is especially useful as an intravenous anesthesia.

Still further, the present invention provides use of the compound of formula (I) or a pharmaceutical salt thereof for manufacturing a pharmaceutical composition for inducing sedative effect and anesthesia in a mammal.

Furthermore, the present invention provides a method for providing anesthesia in a mammalian subject in need of anesthesia, comprising administering an effective amount of compound formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof to the subject.

In the present specification and claims, the compound is described using the numbering system of the isoindoline skeleton (I) shown below unless there is specific indication.



In the present specification and claims, the definitions of L are described with or without the bonding between the isoindoline skeleton. The definition with the bonding defines "-----L", and that without the bonding defines "L".

Detailed Description of the Invention.

In a preferred embodiment of the instant invention, R_1 s of formula (I) may be one or two groups, which may be same or different, and selected from the group consisting of methyl, ethyl and methoxy. The number of R_1 is preferably 2. Especially 5,6-dimethyl compound, i.e. compound of formula (I) wherein both of the 5 and 6 positions are substituted by methyl. In another preferable embodiment of the invention, two R_1 s on 5,6 positions of the isoindoline structure taken together form 5-membered cyclic group which may have one or two oxygen atoms.

X represents oxygen or sulfur, and oxygen is preferable.

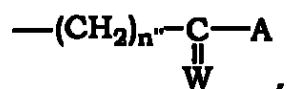
R_2 is selected from the group consisting of phenyl, benzyl, pyridyl, pyridylmethyl, pyrimidinyl, cyclohexyl, methylpiperazinyl, indanyl and naphthyl, all of which may optionally be substituted. When R_2 is phenyl, the 3- and 4- positions of the phenyl are not substituted by alkoxy groups at the same time. For R_2 , optionally substituted phenyl and optionally substituted pyridyl are especially preferable.

R_2 may optionally have 1-3, more preferably 1 or 2 substituents. Examples of the substituents may include halogen such as fluorine, chlorine, bromine and iodine, hydroxy, C1-4 alkyl such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl and isobutyl, C1-4 alkoxy such as methoxy,

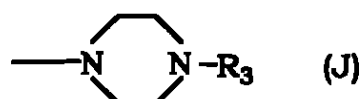
ethoxy, propoxy, isopropoxy and butoxy, trifluoromethyl, C1-3 alkyl substituted by at least one fluorine atoms, such as trifluoromethoxy, trifluoroethoxy and trifluoropropoxy, amide, carboxy, cyano, C1-4 alkylthio such as methylthio, ethylthio, propylthio and butylthio, nitro, amino, methylamino, dimethylamino, dimethylaminomethyl, dipropylaminomethyl, methylenedioxy, phenoxy, benzyloxy, C2-5 alkanoyloxy such as acetoxy, propionyloxy and butyryloxy, C1-3 ω-hydroxyalkyl such as hydroxymethyl and hydroxyethyl, C2-5 alkanoyloxy-C1-3 alkyl such as acetyloxymethyl, acetyloxyethyl and propionyloxymethyl; C2-5 alkanoylamino such as acetylamino and propionylamino; alkoxy-carbonyl such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl and butoxycarbonyl, phenoxy-carbonyl and benzyloxycarbonyl.

When R_2 has a substituent, the substituent may be at any position of R_2 . When R_2 is phenyl, the phenyl moiety preferably has no substituent or has a substituent of fluorine at 3- or 4- position, of C1-4 alkoxy at 4-position, of alkoxy-carbonyl, methylamino or dimethylamino at 3-position. When R_2 is pyridine, no substituent is preferable.

According to the present invention, when L is

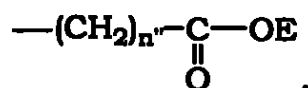


W represents oxygen or sulfur and oxygen is preferable.
 A is selected from the group consisting of linear or
 branched C1-5 alkyl, 2-dimethylaminoethylamino, 2-
 thiazolylamino, 4-methylhomopiperazinyl, 4-
 5 piperidinopiperidino, dimethylaminoanilino, pyridylamino,
 piperidino, 4-ethoxycarbonyl piperidino, 4-
 carboxypiperidino and a group of formula (J)



When A is (J), examples of R₃ may include hydrogen,
 10 linear or branched C1-8 alkyl, C1-3 alkyl substituted by at
 least one fluorine atoms such as 3,3,3-trifluoropropyl,
 cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclohexylmethyl,
 benzyl, 2-pyridyl and 2-pyrimidinyl. Preferred A is C1-5
 alkyl, especially, linear alkyl, or the group of formula
 15 (J), especially the group (J) wherein R₃ is methyl or
 isopropyl. n is preferably 1 or 2, and especially 1.

According to the instant invention, when L is



E is selected from the group consisting of hydrogen,
 20 linear or branched C1-6 alkyl or alkenyl, C1-3 alkyl
 substituted by at least one fluorine atoms such as 3,3,3-
 trifluoropropyl, 2-methoxyethyl, 2-methylthioethyl, 2-
 dimethylaminoethyl, phenyl, pyridyl, benzyl, pyridylmethyl,

cyclopentyl, cyclohexyl, tetrahydro-2H-pyranyl, cyclohexylmethyl, 1-methyl-4-piperidyl, indanyl, 1,3-benzodioxolyl and 1H-indolyl. When R_1 is methoxy at 7-position of the isoindoline structure (7-methoxy) and R_2 is phenyl, E is not an alkyl.

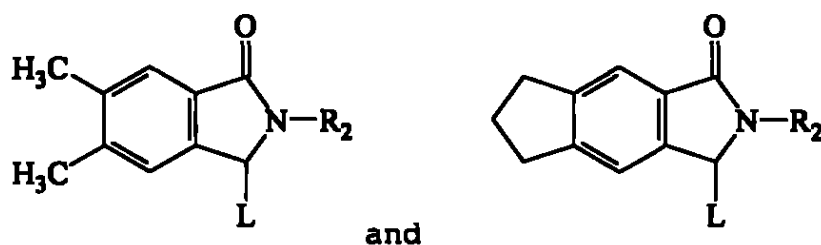
When E is phenyl or pyridyl, it may be substituted by halogen, methyl, methoxy, isopropyl or allyl. When E is an alkyl, propyl and isobutyl are preferable. Preferable E also includes phenyl substituted by methyl and/or methoxy.

n represents an integer of 0-3 and especially 1 or 0.

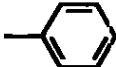
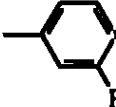
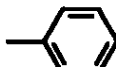
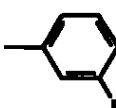
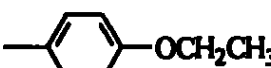
When L is $-(CH_2)_n-T-G$, n' is an integer of 1-3 and 2 is preferable. T is oxygen, sulfur or NH, especially oxygen or sulfur is preferable.

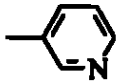
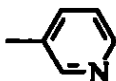
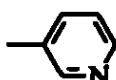
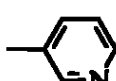
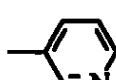
G is selected from the group consisting of hydrogen, linear or branched C1-5 alkyl, C1-3 alkyl substituted by at least one fluorine atoms, 2-methoxyethyl and alkylcarbonyl. Ethyl and propyl are especially preferable.

According to the instant invention, especially preferable compounds are as follows:

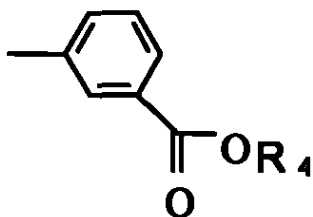


wherein R_2 and L are selected from the combinations shown below:

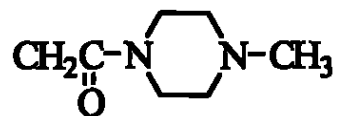
R_2	L
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_4\text{H}_8$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_4\text{H}_8$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_4\text{H}_8$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_4\text{H}_8$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_4\text{H}_8$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_4\text{H}_8$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_4\text{H}_8$

R_2	L
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})_2$

In addition to the above, the compound of either of the above formulae wherein R_2 is



- 5 wherein R_4 is selected from the group consisting of C1-5 alkyl, optionally substituted phenyl and optionally substituted benzyl, and L is



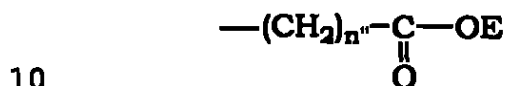
is also preferably used.

Examples of substituents on the phenyl or benzyl of R_4 may include halogen, methyl, methoxy, isopropyl and allyl. Preferable R_4 is alkyl or phenyl.

Synthesis of the compound

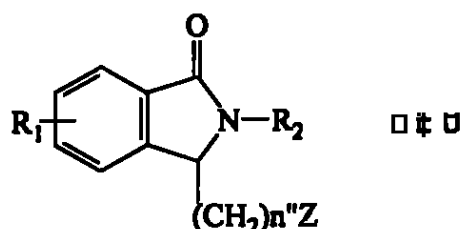
5 Methods for synthesizing the compound of the invention are illustrated below. The methods below are only example and the compound of the invention may be prepared by any of the known methods.

① Compound of formula (I) wherein L is



wherein n'' and E are as defined above

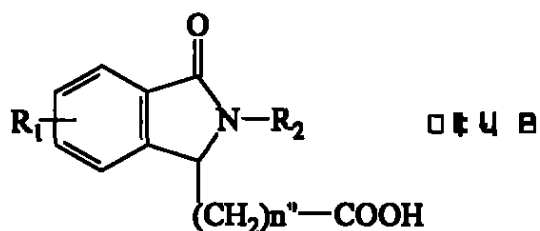
may be prepared by, for example, hydrolyzing the compound (II)



15 wherein the R_1 , R_2 and n'' are as defined above, Z is $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ or CN

and then, if desired, esterifying the carboxylic acid obtained. More precisely:

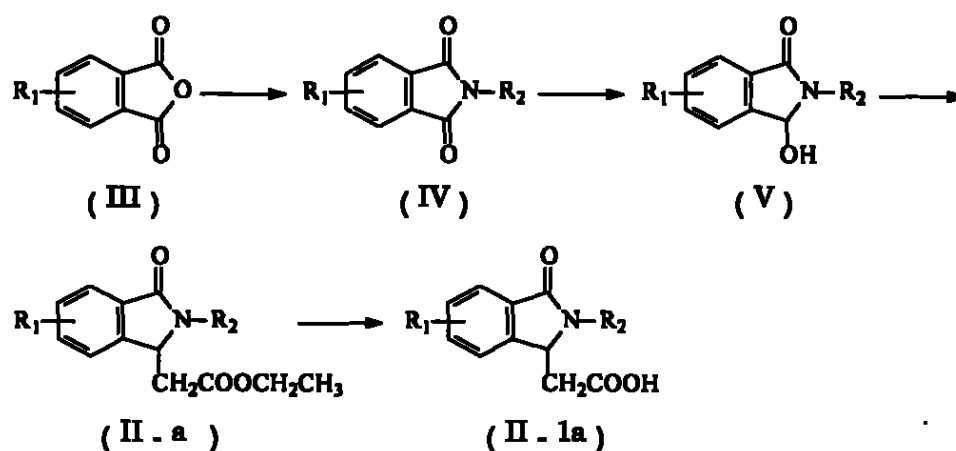
(1) Compound of formula (II) wherein Z is carboxyl group,
20 such as formula (II-1)



wherein R_1 , R_2 and n'' are as defined above

may be prepared according to the method described below:

- i) The compound wherein $n''=1$ may be prepared according to
5 the scheme shown below.



(R_1 and R_2 are as defined above)

Method for preparing the starting material of formula
(III):

- 10 3,5-Dimethylphthalic anhydride (III-1) may be prepared
by heating the mixture of 4,6-dimethyl-2-pyrone and chloro
maleic anhydride.

- 15 4,5-Dimethylphthalic anhydride (III-2) may be prepared
by heating the acid anhydride, which is obtained by
reacting 2,3-dimethyl-1,3-butadiene and maleic anhydride,

in acetic acid together with bromine.

3,4-Dimethylphthalic anhydride may be obtained from 3-methyl-1,3-pentadiene and maleic anhydride in the same manner as compound (III-2).

5 3,6-Dimethylphthalic anhydride may be obtained according to J. Amer. Chem. Soc., 66, 733 (1944).

10 4,5-Diethylphthalic anhydride (III-3) may be prepared by converting the dicyano compound obtained according to J. Heterocyclic Chem., 22, 575 (1985) into the corresponding dicarboxylic acid with sulfuric acid followed by dehydrating (cyclizing) with acetic anhydride.

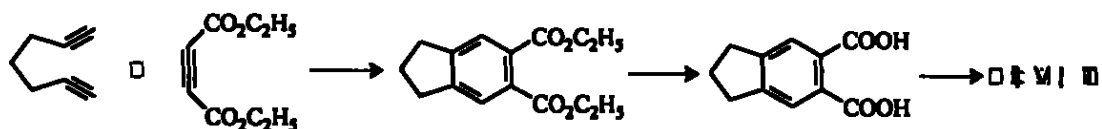
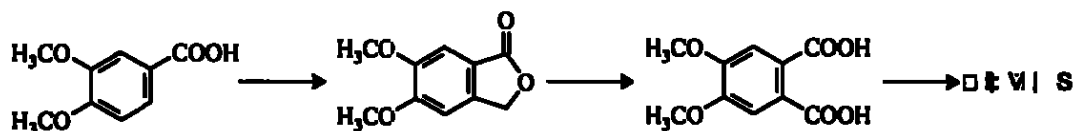
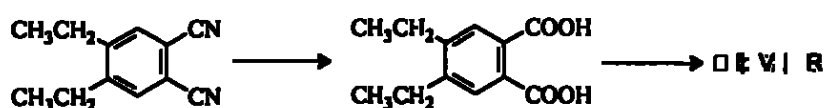
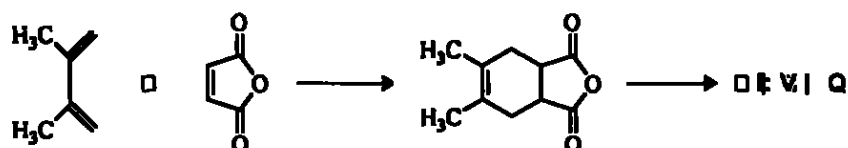
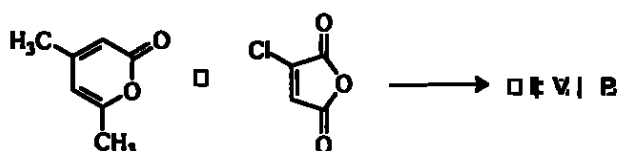
15 4,5-Dimethoxyphthalic anhydride (III-4) may be prepared by heating 3,4-dimethoxybenzoic acid in formalin saturated with hydrogen chloride gas to give the corresponding lactone, converting the lactone to dicarboxylic acid with sodium hydroxide and potassium permanganate followed by dehydrating (cyclizing) with acetic anhydride.

20 5,6-Indandicarboxylic anhydride (III-5) may be prepared by reacting 1,6-heptadiyne and diethyl acetylenedicarboxylate to give the diester compound, converting the diester compound into dicarboxylic acid compound with hydrochloric acid followed by dehydrating (cyclizing) with acetic anhydride.

25 5,6,7,8-Tetrahydro-2,3-naphthalenedicarboxylic

anhydride and 1,3-dihydro-2-benzofuran-5,6-dicarboxylic anhydride may be prepared from 1,7-octadiyne and propargyl ether respectively in the same manner as compound (III-5).

1,3-Benzodioxole-5,6-dicarboxylic anhydride can be
5 obtained from 1,2-dibromo-4,5-(methylenedioxy)benzene in the same manner as compound (III-3).



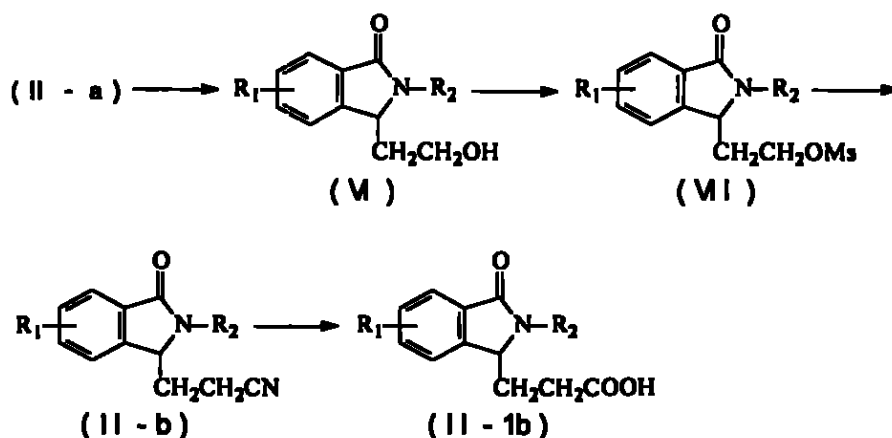
Thus obtained appropriate starting compound (III) is
10 heated in acetic acid or dimethylformamide with an amine
compound of formula: R_2-NH_2 (wherein R_2 is as defined
above) to give the compound (IV).

According to the method described in Japanese Patent
Application Laid Open No. 58-189163, the compound (IV) is

reduced with sodium borohydride in a mixed solution of methanol and tetrahydrofuran to give compound (V), and the compound (V) in toluene is heated with $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOCH}_2\text{CH}_3$ to give compound (II-a) and then, the compound (II-a) is hydrolyzed to give compound (II-1a).

ii) Compound of formula (II-1b) (Compound of Formula (II-1) wherein $n''=2$)

The compound (II-1b) may be obtained according to the scheme as below by using the compound (II-a) ($n''=1$) as a starting material.



[In the above scheme, R_1 and R_2 are as defined above, Ms represents a methanesulfonyl group]

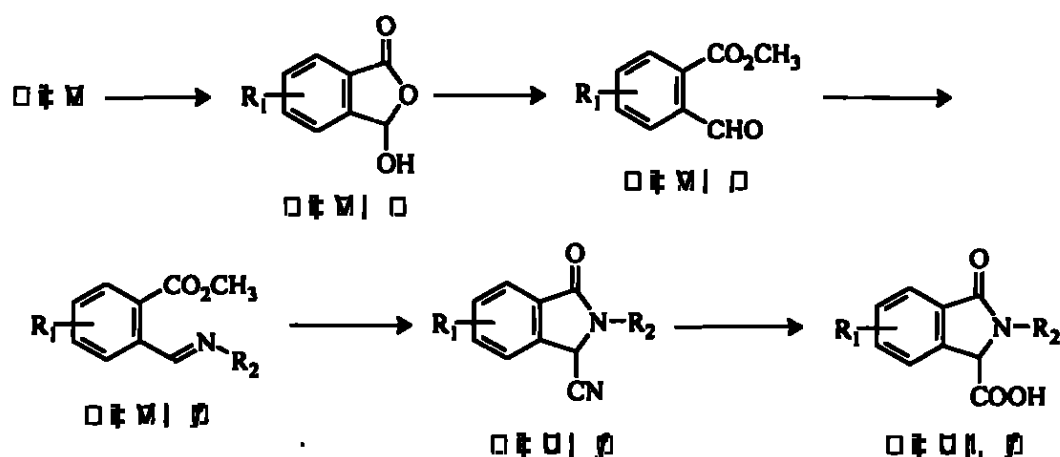
According to the method described in Japanese Patent Application Laid Open No. 58-189163, the compound (II-a) in tetrahydrofuran is reduced with lithium borohydride to give the compound (VI), then reacted with methanesulfonyl chloride to give the mesylated compound (VII). The compound is then heated with potassium cyanide in aqueous

ethanol to give the compound (II-b) and hydrolyzed with an acid to give the compound (II-1b) wherein n'' is 2.

When R_2 is pyridyl group, the compound (II-a) can be reduced by heating the compound in methanol with excess sodium borohydride.

iii) $n''=0$

The compound (II-1c), or the compound (II-1) wherein $n''=0$, can be obtained according to the scheme shown below using the compound (III) shown above as a starting material.

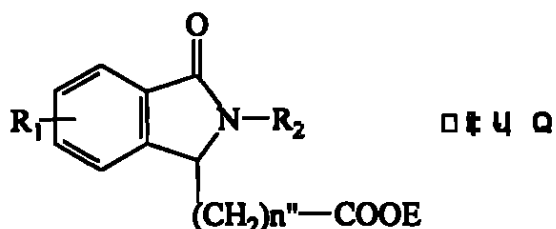


[R_1 and R_2 are as defined above]

The compound (III) is reduced with lithium tri-tert-butoxyaluminumhydride according to Tetrahedron, 24, 2443 (1968) to give compound (III-a), and then converted to (III-b) according to Aust. J. Chem., 34, 151 (1981). The compound (III-b) is reacted with an amine compound R_2-NH_2 [wherein R_2 is as defined above] to give compound (III-c). Thus obtained compound (III-c) is reacted with cyanotrimethylsilane according to J. Org. Chem., 54, 2417

(1989) to effect the cyclization and the compound (II-c) is obtained. Then, the compound (II-1c) is obtained by hydrolyzing the compound (II-c) with an acid.

(2) Compound (II-2)



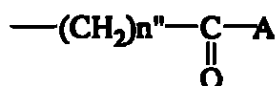
5

[R₁ and R₂ are as defined above, E is as defined above with the exception that E is not hydrogen]

The compound (II-2) can be obtained by reacting a carboxylic acid compound (II-1) with a corresponding alcohol, phenol or hydroxyl compound in the presence of WSC [1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride] and DMAP (4-dimethylaminopyridine).

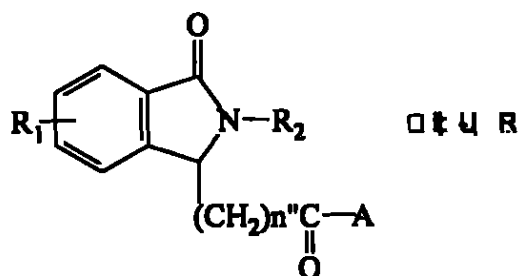
10

② Compound of formula (I) wherein L is



15

or compound (II-3):

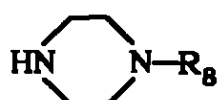


wherein R₁, R₂, A and n'' are as defined above

is prepared by the following methods:

Compound (II-3) wherein A is not an alkyl group may be prepared by reacting the carboxylic acid compound (II-1) with a corresponding amine compound in the presence of WSC [1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride] and HOBt (1-hydroxybenzotriazole hydrate) in dimethylformamide or tetrahydrofuran.

The amine compound of the formula:



wherein R_8 is selected from the group consisting of linear or branched C3-8 alkyl, C1-3 alkyl substituted by at least one fluorine atoms, cyclopentyl, cycloheptyl and cyclohexylmethyl,

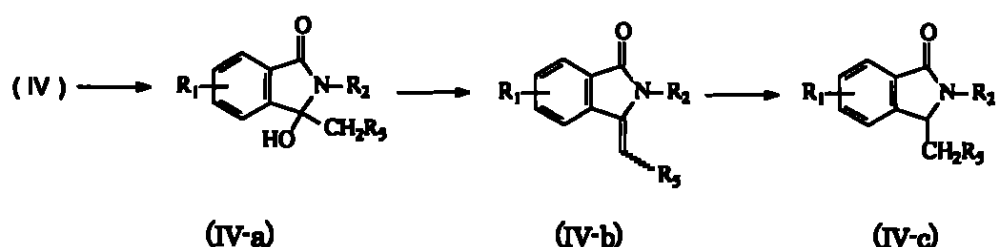
may be obtained according to J. Med. Chem., 42, 2870(1999).

Compound (I), wherein L has an alkylketone moiety on its terminal, or compound (II-3) wherein A is C1-5 alkyl, can be obtained by reacting the above described compound (V) with compound (VIII):



The compound (VIII) can be obtained according to Synthesis, 1055 (1987).

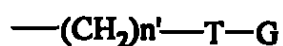
③ Compound (I), wherein L is $-(\text{CH}_2)_n-\text{H}$ may be obtained according to the scheme shown below by using the compound (IV) as the starting material.



[wherein, R_1 and R_2 are as above defined, R_3 is alkyl]

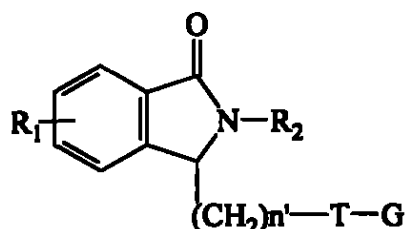
Compound (IV) is reacted with a Grignard reagent of $\text{R}_6\text{-MgBr}$ (wherein R_6 is alkyl) to give compound (IV-a), and further reacted in the presence of triethylsilane and trifluoroacetic acid in dichloromethane to give compound (IV-b), and then, reduced with palladium on carbon catalyst to give the compound (IV-c).

④ Compound (I), wherein L is



wherein T, G and n' are as defined above with the exception that G is not hydrogen or alkylcarbonyl may be prepared by reacting the compound (VII) with an alcohol, thiol or amine represented by: G-T-H (wherein G and T are as defined above, with the exception that G is not hydrogen or alkylcarbonyl).

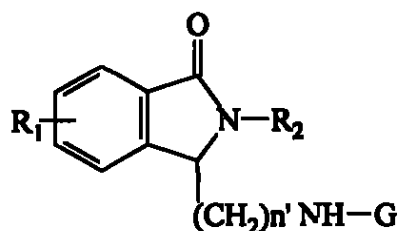
(1) The compound wherein T is oxygen or sulfur, or the compound shown below:



wherein, R_1 and R_2 are as defined above, T is oxygen or sulfur, G is linear or branched C1-5 alkyl, C1-3 alkyl substituted by at least one fluorine or 2-methoxyethyl, n' is an integer of 1-3

5 may be obtained by reacting the compound (VII) with corresponding alcoholate or thiolate on heating. The alcoholate or thiolate can be prepared from the corresponding alcohol or thiol and metallic sodium.

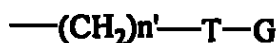
(2) The compound wherein T is NH or the compound shown
10 below:



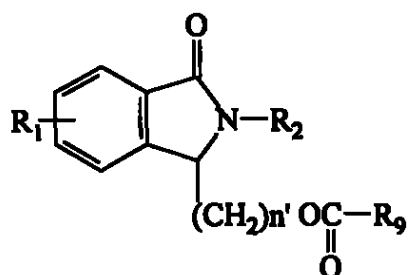
wherein R_1 , R_2 and n' are as defined above, G is lower alkyl

15 may be obtained by the compound (VII) with the corresponding amine.

⑤ The compound of formula (I) wherein L is



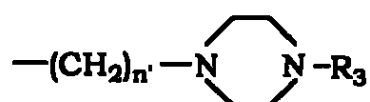
wherein T is oxygen and G is alkylcarbonyl
or the compound shown below:



wherein R_1 , R_2 and n' are as defined above, R_9 is lower alkyl

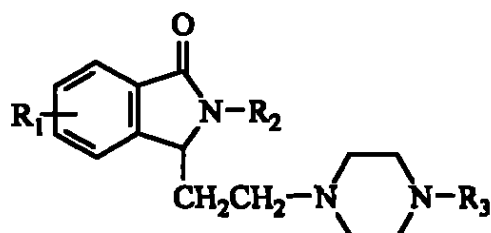
may be obtained by reacting the compound (VI) with an acid chloride compound of $:Cl-CO-R_9$ wherein R_9 is as defined above.

⑥ The compound of formula (I) wherein L is



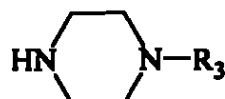
wherein n' and R_3 are as defined above

for example, the compound shown below:



wherein R_1 , R_2 and R_3 are as defined above

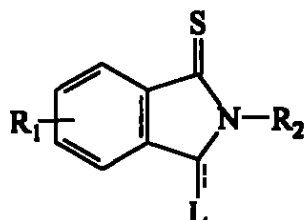
may be prepared by reacting the compound of formula (IX):



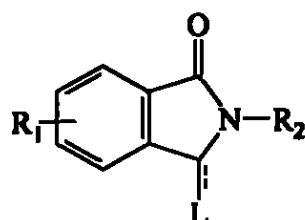
(IX) wherein R_3 is as defined above

with the compound (VII) in the presence of triethylamine.

⑦ Compound of formula (I) wherein X is sulfur or the compound shown below:

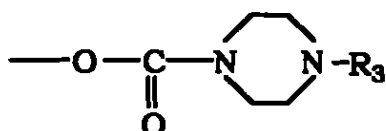


wherein R_1 , R_2 and L are as defined above
5 may be obtained by reacting a compound of

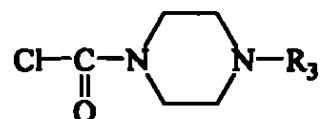


wherein R_1 , R_2 and L are as defined above
with 2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetane-
2,4-disulfide (Lawesson's reagent) in toluene on heating.

10 ⑧ Compound of formula (I), wherein L is



wherein R_3 is as defined above
may be obtained by reacting the compound (V) with the
compound

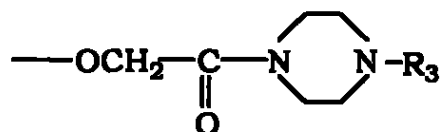


15 wherein R_3 is as defined above

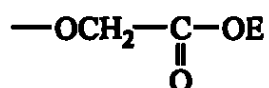
according to Japanese Patent Application Laid Open No. 47-

12322.

⑨ Compound of formula (I), wherein L is



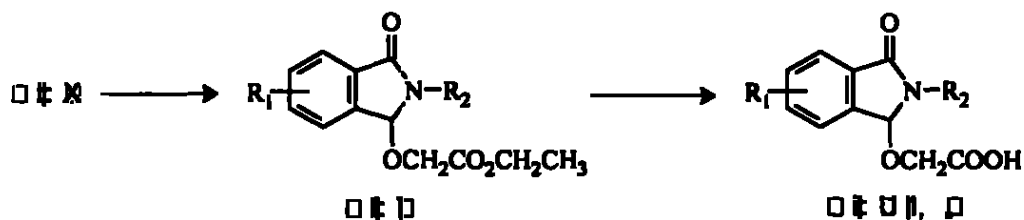
or



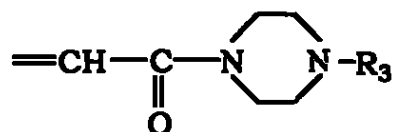
5

wherein, R_3 and E are as defined above

may be obtained by reacting the compound (V) with sodium
hydride and then reacted with ethyl bromoacetate to give
the compound (X), and then hydrolyzing the compound (X)
with an alkali to give the carboxylic acid compound(II-1d)
and followed by esterification or amidation.

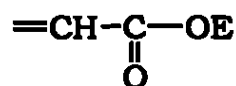


⑩ The compound of formula (I), wherein L is



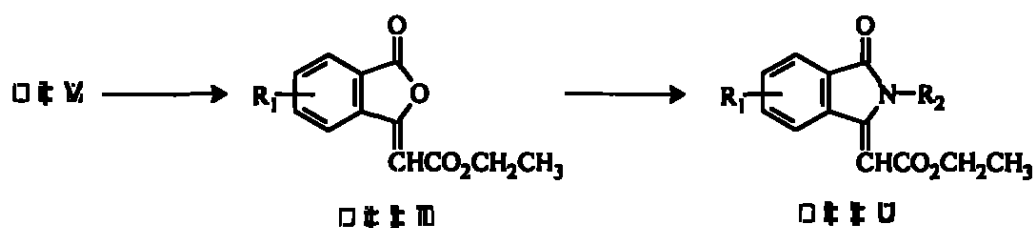
15 wherein R_3 is as defined above,

or



wherein E is as defined above

may be obtained by converting the compound (III) to the compound (XI) below according to Aust. J. Chem., 35, 2077 (1982), and reacting the compound with an amine of $:R_2-NH_2$ (wherein R_2 is as defined above) on heating to give the compound (XII). Then, the compound is hydrolyzed with an alkali and then, esterify or amidate to give the desired compound.



Compounds of formula (I), wherein the end of L is carboxyl group, such as that of (II-1), may be provided as a metal salt with sodium, potassium or calcium.

When the compound of formula (I) is basic, the compound may be provided as an acid addition salt, especially pharmaceutically acceptable salt with an acid. Examples of the salt may include inorganic salts such as hydrochloride, sulfate, nitrate, phosphate and hydrobromide, and organic salt such as acetate, propionate, fumarate, maleate, tartrate, citrate, malate, oxalate, benzoate, methanesulfonate and benzenesulfonate.

The compound of the invention may have optical isomers and the scope of the invention covers both optical isomers and the racemic compound. Usually, the compound of the

present invention is obtained as racemic and may be divided into the optical isomers in a conventional manner known to the art.

5 The compound of the invention is useful for anesthesia by inducing sedation in mammal.

The three components of anesthesia are sedation (unconsciousness), analgesia (blocking receipt and transmittance of pain sensation) and muscular relaxation (blocking unwanted body move or harmful reflex response).
10 Upon clinical anesthesia, compounds having respective activities are used in combination upon anesthesia based on the necessity. The isoindoline derivatives of the present invention have excellent sedative properties on mammalian such as human beings and therefore, effectively used as an
15 anesthetic for mammal.

The compound of the present invention has a wider safety margin than commercially available intravenous anesthetics such as propofol or thiopental sodium as well as rapid introduction and recovery from anesthesia.

20 The compound of the present invention can easily be made being water-soluble or water-miscible by forming a pharmaceutically acceptable salt thereof, or preparing a solution with a solubilizer. Accordingly, the compound of the present invention is useful for manufacturing an ideal
25 intravenous anesthetic composition. Examples of

pharmaceutically acceptable salts may include those disclosed above.

The anesthetic composition of the present invention may be formulated for administering orally or parenterally
5 such as intravenously, epidurally, spinally, subcutaneously or intramuscularly to a mammal such as a human. Examples of the dosage form of the composition may include tablet, granule, capsule, injectable solution, ophthalmic solution, ocular ointment and suppository. Preferably, the
10 composition of the invention is intravenous anesthetic composition prepared by dissolving the compound with or without a solubilizer in a pharmaceutically acceptable vehicle.

Examples of the pharmaceutically acceptable vehicles
15 used in the composition of the present invention may include purified water, saline, injection solvent and Ringer's solution, and saline is preferable.

Most of pharmaceutically acceptable salts of compound (I) are water-soluble and some water-insoluble compounds
20 may be dissolved in water with a solubilizer. Examples of solubilizer may include cyclodextrin, glycerin, ethanol, propylene glycol and polyethylene glycol.

The anesthetic composition of the invention may be formulated as powdery composition to be dissolved in an
25 appropriate vehicle such as water or saline before use.

The anesthetic composition of the invention may further comprise other ingredients, which are used in a conventional anesthetic composition. The other ingredients may include, but not limited to, isotonic agent such as sodium chloride and glucose ; buffering agent such as calcium citrate, sodium citrate, potassium acetate, sodium acetate, sodium hydrogen phosphate and potassium dihydrogen phosphate; antiseptic such as benzylalcohol and phenol; antioxidant such as sodium pyrosulfite, sodium hydrogen sulfite and ascorbic acid ; preservative such as benzethonium chloride, benzalkonium chloride, phenol, cresol, chlorobutanol and benzylalcohol; and chelating reagent such as EDTA, thioglycolic acid, thiolactic acid and thioglycerin.

The anesthetic composition of the invention may contain other pharmacologically active ingredients, as far as they are not contrary to the objects of the present invention.

The anesthetic composition of the invention can be administrated intravenously to induce general anesthesia. The composition is effective for induction and maintenance anesthesia state upon surgical operation as well as postoperative sedation control, and for sedation control in a ventilated patient undergoing intensive treatment. The anesthetic composition of the invention may be used in any

stage of anesthesia in combination of a suitable analgesic and/or muscular relaxant if desired.

The anesthetic effective amount of the compound (I) or a salt thereof is not limited and may vary depending on the age, sex, body weight and physical condition of the subject to be treated, desired depth or retention time of anesthesia and the like. For induction of anesthesia, typically about 0.1-10mg/kg, preferably 1.0-5.0mg/kg bolus of the compound of the present invention is administered intravenously. For maintenance, 0.5-25mg/kg/hour, preferably 1.0-15mg/kg/hour of the compound may be continuously administered intravenously. For maintenance of sedation in a patient undergoing intensive treatment or for postoperative sedation, 0.05-10mg/kg/hour, preferably 0.1-5.0mg/kg/hour of the composition may be continuously administered intravenously. These amounts are only examples and do not limit the scope of the invention.

The present invention will be further illustrated by the following Test Examples, Reference Examples and Examples; however, the present invention is not limited to these examples.

Reference Example 1

4,5-Diethylphthalic anhydride

(a) 4,5-Diethylphthalic acid

1,2-dicyano-4,5-diethylbenzene (2.3g, 12mmol) was

stirred with heating in 75% sulfuric acid (30 ml) at 150°C for 3.5 hrs. The reaction solution was poured into ice-cold water. The precipitated crystals were collected by filtration, washed with water, and dissolved in 10% aqueous sodium hydroxide solution. The insoluble materials were separated by filtration, and the resulting filtrate was made acid with concentrated hydrochloric acid. The precipitated crystals were collected by filtration, washed with water, and dried to give 1.5 g of 4,5-diethylphthalic acid.

(b) 4,5-diethylphthalic anhydride

The product of above-mentioned (a) (1.5 g, 6.7 mmol) was heated under reflux in acetic anhydride (10 ml) for 1 hr. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was dissolved in 10% aqueous sodium hydroxide solution. The insoluble materials were collected by filtration, washed with water, and dried to give 0.31 g of the title compound.

Reference Example 2

3,5-dimethylphthalic anhydride

4,6-dimethyl-2-pyrone (1.0 g, 8.1 mmol) and 2-chloromaleic anhydride (1.5 g, 11 mmol) were stirred with heating at 160°C for 3 hrs, and the precipitated crystals were purified by silica gel chromatography (chloroform) to give 0.91 g of the title compound.

Reference Example 3

4,5-dimethylphthalic anhydride

(a) 5,6-dimethyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-2-benzofuran-1,3-dione

5 To a solution of maleic anhydride (5.4 g, 55 mmol) in benzene (50 ml) was added dropwise 2,3-dimethyl-1,3-butadiene (6.3 ml, 55 mmol), and stirred overnight at 25°C. After separating the insoluble materials by filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give
10 9.5 g of 5,6-dimethyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-2-benzofuran-1,3-dione.

(b) 4,5-dimethylphthalic anhydride

To a solution of above-mentioned (a) (9.5 g, 53 mmol) in acetic acid (28 ml) was added dropwise a solution of
15 bromine (6.1 ml, 0.12 mol) in acetic acid (28 ml) at 115°C over a period of 45 minutes, and heated under reflux for 1 hr. The reaction solution was left overnight, and the precipitated crystals were collected by filtration, washed with diethyl ether, followed by drying to give 3.5 g of the
20 title compound.

Reference Example 4

4,5-dimethoxyphthalic anhydride

(a) 4,5-dimethoxyphthalide

3,4-dimethoxybenzoic acid (5.0 g, 27 mmol) was added
25 to Formalin (36 ml) saturated with hydrogen chloride gas,

and stirred with bubbling hydrogen chloride gas at 65°C for 2 hrs. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and to the residue was added water (16 ml), followed by neutralizing with dilute aqueous ammonia (concentrated aqueous ammonia : water = 2 : 3). The precipitated crystals were collected by filtration, washed with water, followed by drying to give 4.0 g of 4,5-dimethoxyphthalide.

(b) 4,5-dimethoxyphthalic acid

An aqueous 2N sodium hydroxide solution of the product of above-mentioned (a) (3.0 g, 15 mmol) was added dropwise with stirring to a 6 % aqueous solution of potassium permanganate (50 ml) under ice cooling, and the reaction solution was stirred overnight with gradually raising the temperature to 25°C. To the reaction solution was added ethanol and the precipitated manganese dioxide was filtered off. The filtrate was acidified with concentrated hydrochloric acid and concentrated under reduced pressure. To the residue was added methanol and stirred for 10 minutes. After the insoluble materials were filtered off, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give 4.1 g of 4,5-dimethoxyphthalic acid.

(c) 4,5-dimethoxyphthalic anhydride

The product of above-mentioned (b) (4.1 g, 18 mmol) was heated under reflux in acetic anhydride (14 ml) for 10

minutes. The reaction solution was poured into ice-cold water, and extracted with chloroform. The organic layer was washed with an aqueous saturated sodium bicarbonate solution and then water, dried and concentrated under reduced pressure to give 1.8 g of the title compound.

Reference Example 5

5,6-indandicarboxylic anhydride

(a) Diethyl 5,6-indandicarboxylate

Diethyl acetylenedicarboxylate (1.0 ml, 6.3 mmol) and dicarbonylcyclopentadienylcobalt (0.1 ml, 0.62 mmol) were added dropwise to a solution of 1,6-heptadiyne (0.72 ml, 6.3 mmol) in xylene (5 ml), and stirred at 80°C for 5 days. To the reaction solution was added dilute hydrochloric acid, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried and concentrated under reduced pressure, followed by purifying the residue by silica gel chromatography (chloroform, successively hexane : ethyl acetate = 10 : 1) to give 0.36 g of diethyl 5,6-indandicarboxylate.

(b) 5,6-indandicarboxylic acid

To a solution of the product of above-mentioned (a) (0.36 g, 1.4 mmol) in acetic acid (0.8 ml) was added concentrated hydrochloric acid (0.4 ml) and stirred at 80°C overnight. To the reaction solution was added ice-cold water, and the precipitated crystals were collected by

filtration, washed with water, followed by drying to give 0.28 g of 5,6-indandicarboxylic acid.

(c) 5,6-indandicarboxylic anhydride

The product of above-mentioned (b) (0.28 g, 1.4 mmol) was heated under reflux in acetic anhydride (6.7 ml) overnight. The reaction solution was poured into ice-cold water, and the precipitated crystals were collected by filtration, washed with water, followed by drying to give 0.25 g of the title compound.

10 Reference Example 6

5,6,7,8-tetrahydro-2,3-naphthalenedicarboxylic anhydride

By using 1,7-octadiyne as starting material, the title compound was obtained according to Reference Example 5.

Reference Example 7

15 1,3-dihydro-2-benzofuran-5,6-dicarboxylic anhydride

By using propargyl ether as starting material, the title compound was obtained according to Reference Example 5.

Reference Example 8

20 1,3-benzodioxole-5,6-dicarboxylic anhydride

By using 1,2-dibromo-4,5-(methylenedioxy)benzene, the title compound was obtained according to the synthesis of 4,5-diethylphthalic anhydride.

Example 1

25 5,6-dimethyl-2-(4-fluorophenyl)-3-carboxymethylisoindolin-

1-one [IUPAC name: 2-[2-(4-fluorophenyl)-5,6-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]acetic acid]

(1-a) 5,6-dimethyl-2-(4-fluorophenyl)isoindolin-1,3-dione

4,5-dimethylphthalic anhydride (1.7 g, 9.6 mmol) and
5 4-fluoroaniline (1.1 g, 9.6 mmol) were stirred with heating
in dimethylformamide at 150°C for 1 hr. After cooling,
water was added to the reaction mixture, and the
precipitated crystals were collected by filtration, washed
with water, and dried. The resulting crystals were
10 purified by silica gel chromatography (chloroform) to give
2.0 g of 5,6-dimethyl-2-(4-fluorophenyl)isoindolin-1,3-
dione.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.44 (6H, s, CH₃), 7.15-7.22 (2H, m, PhH),
7.38-7.45 (2H, m, PhH), 7.71 (2H, s, C_{4,7}-H)

15 (1-b) 5,6-dimethyl-2-(4-fluorophenyl)-3-hydroxyisoindolin-
1-one

The product of above-mentioned (1-a) (1.0 g, 3.7 mmol)
was suspended in methanol (9 ml) and tetrahydrofuran (9 ml),
and sodium borohydride (0.15 g, 3.9 mmol) was added by
20 portions thereto with stirring under ice cooling, followed
by stirring at the same temperature for 30 minutes. To the
reaction solution was added water, and the precipitated
crystals were collected by filtration, washed with water,
followed by drying to give 0.95 g of 5,6-dimethyl-2-(4-
25 fluorophenyl)-3-hydroxyisoindolin-1-one.

(1-c) 5,6-dimethyl-2-(4-fluorophenyl)-3-ethoxycarbonylmethylisoindolin-1-one [IUPAC name: ethyl 2-[2-(4-fluorophenyl)-5,6-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]acetate]

5 The product of above-mentioned (1-b) (0.90 g, 3.3 mmol) and (carboethoxymethylene)triphenylphosphorane (1.4 g, 3.9 mmol) was heated under reflux in toluene (15 ml) under an argon atmosphere for 3.5 hrs. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the residue was
10 purified by silica gel chromatography (chloroform : methanol = 50 : 1) to give 0.37 g of 5,6-dimethyl-2-(4-fluorophenyl)-3-ethoxycarbonylmethylisoindolin-1-one [IUPAC name: ethyl 2-[2-(4-fluorophenyl)-5,6-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]acetate].

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.18 (3H, t, CH₂CH₃), 2.36 (3H, s, CH₃), 2.38 (3H, s, CH₃), 2.50 (1H, dd, CH₂), 2.85 (1H, dd, CH₂), 4.02-4.15 (2H, m, CH₂CH₃), 5.46 (1H, dd, CH), 7.10-7.18 (2H, m, PhH), 7.27 (1H, s, C₇-H), 7.48-7.54 (2H, m, PhH), 7.68 (1H, s, C₄-H)

20 (1-d) 5,6-dimethyl-2-(4-fluorophenyl)-3-carboxymethylisoindolin-1-one [IUPAC name: 2-[2-(4-fluorophenyl)-5,6-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]acetic acid]

The product of above-mentioned (1-c) (0.20 g, 0.59 mmol) was stirred with heating in methanol (1.5 ml) and 15%
25 aqueous solution of potassium carbonate (0.46 ml) at 75°C

for 4 hrs. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and water was added to the residue followed by extracting with diethyl ether. The water layer was made acid with concentrated hydrochloric acid, and the precipitated crystals were collected by filtration, washed with water, followed by drying to give 0.12 g of the title compound.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.32 (3H, s, CH₃), 2.34 (3H, s, CH₃), 2.52 (1H, dd, CH₂), 2.80 (1H, dd, CH₂), 5.55 (1H, dd, CH), 7.26-7.30 (2H, m, PhH), 7.44 (1H, s, C₇-H), 7.54 (1H, s, C₄-H), 7.57-7.61 (2H, m, PhH)

Example 2

By using 5,6-dimethyl-2-substituted-isoindolin-1,3-dione as starting material, 5,6-dimethyl-3-carboxymethyl-2-substituted-isoindolin-1-one was obtained according to Example 1.

Example 3

5,6-dimethyl-2-(3-fluorophenyl)-3-(4-methyl-1-piperazinyl)-carbonylmethylisoindolin-1-one

5,6-dimethyl-2-(3-fluorophenyl)-3-carboxymethyl-isoindolin-1-one [IUPAC name: 2-[2-(4-fluorophenyl)-5,6-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]acetic acid] (0.50 g, 1.6 mmol), 1-methylpiperazine (0.16 g, 1.6 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.31 g, 1.6 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (0.25

g, 1.6 mmol) were stirred in tetrahydrofuran (40 ml) at 25°C for 16 hrs. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel chromatography (chloroform : methanol = 20 : 1) to give 0.56 g of the title compound.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.16-2.26 (2H, m, piperazine), 2.27 (3H, s, NCH₃), 2.36 (3H, s, CH₃), 2.37 (3H, s, CH₃), 2.34-2.42 (2H, m, piperazine), 2.41 (1H, dd, CH₂), 2.91 (1H, dd, CH₂), 3.20-3.31 (2H, m, piperazine), 3.64-3.72 (2H, m, piperazine), 5.77 (1H, dd, CH), 6.88-6.93 (1H, m, PhH), 7.38 (1H, s, C₄-H), 7.35-7.42 (2H, m, PhH), 7.58-7.62 (1H, m, PhH), 7.68 (1H, s, C₇-H)

Example 4

5,6-dimethyl-2-(4-fluorophenyl)-3-carboxyethylisoindolin-1-one [IUPAC name: 3-[2-(4-fluorophenyl)-5,6-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]propionic acid]
(4-a) 5,6-dimethyl-2-(4-fluorophenyl)-3-(2-hydroxyethyl)-isoindolin-1-one

To a solution of lithium borohydride (80 mg, 3.7 mmol) in tetrahydrofuran was added with stirring 5,6-dimethyl-2-(4-fluorophenyl)-3-ethoxycarbonylmethylisoindolin-1-one [IUPAC name: ethyl 2-[2-(4-fluorophenyl)-5,6-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]acetate] (0.63 g, 1.9 mmol) under ice cooling and stirred at 25°C for 39 hrs. To the reaction solution was added water, and the precipitated

crystals were collected by filtration, washed with water, followed by drying to give 0.51 g of 5,6-dimethyl-2-(4-fluorophenyl)-3-(2-hydroxyethyl)isoindolin-1-one.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.01-2.25 (2H, m, CH₂CH₂O), 2.37 (3H, s, CH₃), 2.40 (3H, s, CH₃), 3.50 (2H, dd, CH₂CH₂O), 5.28 (1H, dd, CH), 7.12-7.16 (2H, m, PhH), 7.32 (1H, s, C₄-H), 7.52-7.55 (2H, m, PhH), 7.68 (1H, s, C₇-H)

(4-b) 5,6-dimethyl-2-(4-fluorophenyl)-3-mesyloxyethyl-isoindolin-1-one

To a solution of the product of above-mentioned (4-a) (0.20 g, 0.67 mmol) and triethylamine (0.14 ml, 1.0 mmol) in dichloromethane was added mesyl chloride (0.06 ml, 0.78 mmol) and stirred at 25°C for 30 minutes. The reaction solution was washed with water, dried, and the solvent was distilled away under reduced pressure to give 0.23 g of 5,6-dimethyl-2-(4-fluorophenyl)-3-mesyloxyethylisoindolin-1-one.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.26-2.45 (2H, m, CH₂CH₂O), 2.38 (3H, s, CH₃), 2.41 (3H, s, CH₃), 2.79 (3H, s, CH₃SO₂), 3.90-4.04 (2H, m, CH₂CH₂O), 5.29 (1H, dd, CH), 7.14-7.18 (2H, m, PhH), 7.31 (1H, s, C₄-H), 7.51-7.54 (2H, m, PhH), 7.70 (1H, s, C₇-H)

(4-c) 5,6-dimethyl-2-(4-fluorophenyl)-3-cyanoethyl-isoindolin-1-one [IUPAC name: 3-[2-(4-fluorophenyl)-5,6-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]propanenitrile]

To a 80% ethanol solution of the product of above-mentioned (4-b) (0.23 g, 0.63 mmol) was added potassium cyanide (0.12 g, 1.9 mmol) and heated under reflux for 4 hrs. To the reaction solution was added water, and
5 extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried and the solvent was distilled away under reduced pressure to give 0.19 g of 5,6-dimethyl-2-(4-fluorophenyl)-3-cyanoethylisoindolin-1-one [IUPAC name: 3-[2-(4-fluorophenyl)-5,6-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-
10 isoindol-1-yl]propanenitrile].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.77-1.99 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$), 2.28-2.41 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$), 2.38 (3H, s, CH_3), 2.42 (3H, s, CH_3), 5.29 (1H, dd, CH), 7.15-7.20 (2H, m, PhH), 7.26 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$), 7.50-7.53 (2H, m, PhH), 7.70 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$)

15 (4-d) 5,6-dimethyl-2-(4-fluorophenyl)-3-carboxyethyl-isoindolin-1-one [IUPAC name: 3-[2-(4-fluorophenyl)-5,6-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]propionic acid]

The product of above-mentioned (4-c) (0.18 g, 0.58 mmol) was heated under reflux in concentrated hydrochloric
20 acid (10 ml) overnight. To the reaction solution was added water, and the precipitated crystals were collected by filtration, washed with water, and dried to give 0.15 g of the title compound.

Example 5

25 5,6-dimethyl-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-methyl-1-piperazinyl)-

carbonylethylisoindolin-1-one

By using 5,6-dimethyl-2-(4-fluorophenyl)-3-carboxy-ethylisoindolin-1-one [IUPAC name: 3-[2-(4-fluorophenyl)-5,6-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]propionic acid], the title compound was obtained according to Example 3.

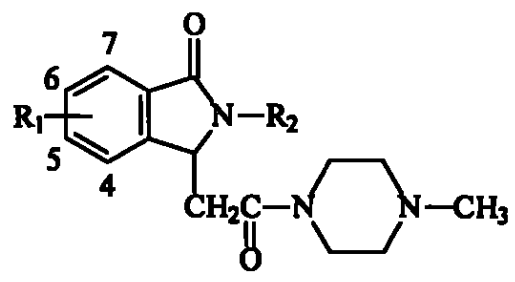
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.64-1.98 (2H, m, CH₂CH₂C=O), 2.10-2.21 (2H, m, piperazine), 2.24 (3H, s, NCH₃), 2.24-2.27 (2H, m, piperazine), 2.27-2.37 (2H, m, CH₂CH₂C=O), 2.37 (3H, s, CH₃), 2.39 (3H, s, CH₃), 3.04-3.07 (2H, m, piperazine), 3.41-3.56 (2H, m, piperazine), 5.32 (1H, dd, CH), 7.12-7.16 (2H, m, PhH), 7.26 (1H, s, C₄-H), 7.55-7.58 (2H, m, PhH), 7.68 (1H, s, C₇-H)

Example 6

Compounds shown in Table 1 and 2, were obtained in a manner similar to those described in Example 3 and 5.

Table 1

Table 1



No.	R1	R2	melting point (°C)
1	5 - CH3		white crystals
2	4,5 - di - CH3		153-162 (1-hydrochloride salt)
3	4,6 - di - CH3		161-168 (1-hydrochloride salt)
4	4,7 - di - CH3		160.5-170
5	5,7 - di - CH3		155-163 (1-hydrochloride salt)
6	6,7 - di - CH3		154-162 (1-hydrochloride salt)
7	5,6 - di - CH3CH2		white crystals
8	5,6 - di - CH3O		white crystals

The NMR data of each compound in Table 1 are shown below:

No.1 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.17-2.25 (2H, m, piperazine),
5 2.27 (3H, s, NCH₃), 2.34-2.40 (2H, m, piperazine), 2.44 (1H,

dd, CH₂), 2.47 (3H, s, CH₃), 2.83 (1H, dd, CH₂), 3.18-3.33 (2H, m, piperazine), 3.58-3.76 (2H, m, piperazine), 5.78 (1H, dd, CH), 7.10-7.18 (2H, m, PhH), 7.33 (1H, br d, C₆-H), 7.41 (1H, br s, C₄-H), 7.56-7.63 (2H, m, PhH), 7.79 (1H, d, C₇-H)

No.2 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.92-2.23 (4H, m, piperazine), 2.22 (3H, s, NCH₃), 2.33 (3H, s, CH₃), 2.39 (3H, s, CH₃), 2.64 (1H, dd, CH₂), 2.82 (1H, dd, CH₂), 3.03-3.25 (2H, m, piperazine), 3.50-3.58 (2H, m, piperazine), 6.02 (1H, dd, CH), 6.87-6.91 (1H, m, PhH), 7.30-7.46 (3H, m, PhH and C₆-H), 7.60-7.66 (2H, m, PhH and C₇-H)

No.3 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.01-2.33 (4H, m, piperazine), 2.23 (3H, s, NCH₃), 2.39 (3H, s, CH₃), 2.43 (3H, s, CH₃), 2.65 (1H, dd, CH₂), 2.82 (1H, dd, CH₂), 3.07-3.27 (2H, m, piperazine), 3.49-3.60 (2H, m, piperazine), 5.98 (1H, dd, CH), 6.87-6.92 (1H, m, PhH), 7.22 (1H, s, C₅-H), 7.34-7.45 (2H, m, PhH), 7.56 (1H, s, C₇-H), 7.62-7.66 (1H, m, PhH)

No.4 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.98-2.05 (1H, m, piperazine), 2.16-2.35 (3H, m, piperazine), 2.22 (3H, s, NCH₃), 2.39 (3H, s, CH₃), 2.63 (1H, dd, CH₂), 2.71 (3H, s, CH₃), 2.83 (1H, dd, CH₂), 3.07-3.27 (2H, m, piperazine), 3.46-3.60 (2H, m, piperazine), 5.97 (1H, dd, CH), 6.87-6.92 (1H, m, PhH), 7.16 (1H, d, C₆-H), 7.26 (1H, d, C₅-H), 7.33-7.45 (2H, m, PhH), 7.63-7.66 (1H, m, PhH)

No.5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.20-2.25 (2H, m, piperazine),

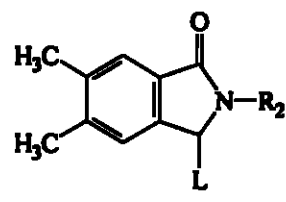
2.27 (3H, s, NCH₃), 2.37-2.41 (2H, m, piperazine), 2.42 (3H, s, CH₃), 2.44 (1H, dd, CH₂), 2.71 (3H, s, CH₃), 2.88 (1H, dd, CH₂), 3.21-3.31 (2H, m, piperazine), 3.64-3.76 (2H, m, piperazine), 5.75 (1H, dd, CH), 6.88-6.92 (1H, m, PhH),
 5 7.07 (1H, s, C₆-H), 7.21 (1H, s, C₄-H), 7.34-7.41 (2H, m, PhH), 7.59-7.62 (1H, m, PhH)

No.6 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.20-2.23 (2H, m, piperazine), 2.26 (3H, s, NCH₃), 2.36-2.38 (2H, m, piperazine), 2.36 (3H, s, CH₃), 2.41 (1H, dd, CH₂), 2.72 (3H, s, CH₃), 2.87 (1H, dd, CH₂), 3.19-3.30 (2H, m, piperazine), 3.63-3.72 (2H, m, piperazine), 5.74 (1H, dd, CH), 6.89-6.94 (1H, m, PhH),
 10 7.31-7.42 (4H, m, PhH and C_{4,5}-H), 7.57-7.61 (1H, m, PhH)

No.7 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (3H, t, CH₂CH₃), 1.29 (3H, t, CH₂CH₃), 2.20-2.22 (2H, m, piperazine), 2.26 (3H, s, NCH₃), 2.35-2.37 (2H, m, piperazine), 2.43 (1H, dd, CH₂),
 15 2.72-2.77 (4H, m, CH₂CH₃), 2.81 (1H, dd, CH₂), 3.19-3.31 (2H, m, piperazine), 3.60-3.74 (2H, m, piperazine), 5.77 (1H, dd, CH), 7.11-7.15 (2H, m, PhH), 7.38 (1H, s, C₄-H), 7.58-7.61 (2H, m, PhH), 7.73 (1H, s, C₇-H)

No.8 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.22-2.41 (4H, m, piperazine), 2.26 (3H, s, NCH₃), 2.38 (1H, dd, CH₂), 2.85 (1H, dd, CH₂), 3.24-3.34 (2H, m, piperazine), 3.65-3.73 (2H, m, piperazine), 3.95 (3H, s, OCH₃), 3.97 (3H, s, OCH₃), 5.71 (1H, dd, CH), 7.12-7.16 (2H, m, PhH), 7.15 (1H, s, C₄-H),
 20 7.36 (1H, s, C₇-H), 7.56-7.60 (2H, m, PhH)
 25

Table 2



No.	R ₂	L	melting point (°C)
1			124-132 (1-hydrochloride salt)
2			137-138 (1-hydrochloride salt)
3			79-84
4			white crystals
5			170-170.5 (1-hydrochloride salt)
6			white crystals
7			141-141.5 (1-hydrochloride salt)
8			white crystals
9			100.5-128 (1-hydrochloride salt)
10			115.5-123.5 (1-hydrochloride salt)
11			112.5-119 (1-hydrochloride salt)
12			white crystals
13			142.5-144 (1-hydrochloride salt)

Table 2 (cont.)

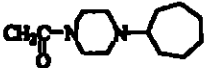
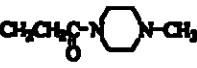
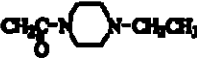
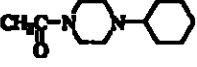
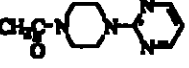
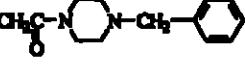
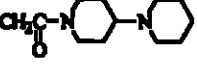
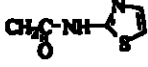
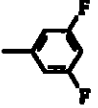
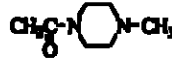
No.	R ₂	L	melting point (°C)
14			121-139 (1-hydrochloride salt)
15			108.5-118.5 (1-hydrochloride salt)
16			174.5-180 (1-hydrochloride salt)
17			148-151 (1-hydrochloride salt)
18			185-193 (1-hydrochloride salt)
19			white crystals
20			159-159.5
21			159.5-164.5 (1-hydrochloride salt)
22			189-192
23			207-207.5
24			158.5-160 (1-hydrochloride salt)
25			152-157.5 (1-hydrochloride salt)
26			white crystals
27			247.5-250
28			145-146 (1-hydrochloride salt)
29			138-144.5 (1-hydrochloride salt)

Table 2 (cont.)

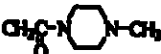
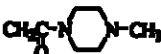
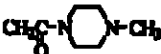
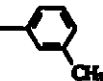
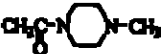
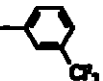
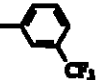
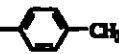
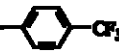
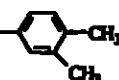
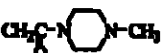
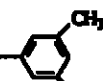
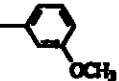
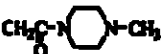
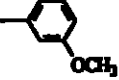
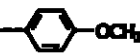
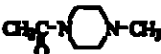
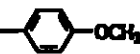
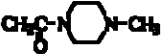
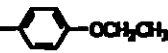
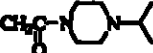
No.	R ₂	L	melting point (°C)
30			201.5-208.5 (1-hydrochloride salt)
31			105-105.5 (1-hydrochloride salt)
32			174.5-183 (1-hydrochloride salt)
33			136-141.5 (1-hydrochloride salt)
34			164.5-166.5 (1-hydrochloride salt)
35			156-161
36			163.5-167 (1-hydrochloride salt)
37			259.5-261.5 (1-hydrochloride salt)
38			163.5-164 (1-hydrochloride salt)
39			169.5-170
40			140-146 (1-hydrochloride salt)
41			148-151 (1-hydrochloride salt)
42			226.5 (decomposed) (1-hydrochloride salt)
43			150-151 (1-hydrochloride salt)
44			141-146.5 (1-hydrochloride salt)
45 (-)			90.5-96 (1-hydrochloride salt)

Table 2 (cont.)

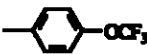
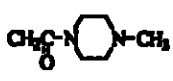
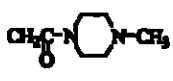
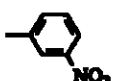
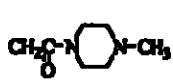
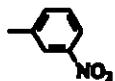
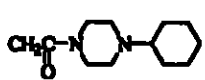
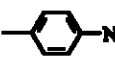
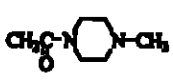
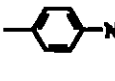
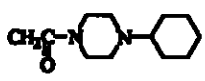
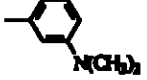
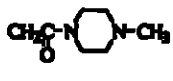
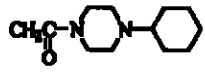
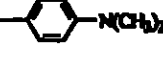
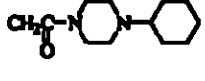
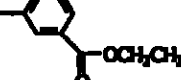
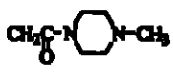
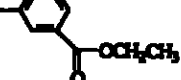
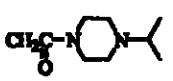
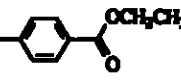
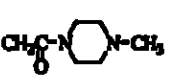
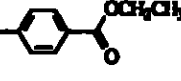
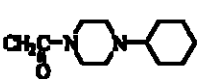
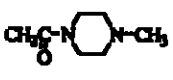
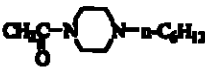
No.	R ₂	L	melting point [°C]
46			267-258.5
47			219-228 (1-hydrochloride salt)
48			172-175.5 (1-hydrochloride salt)
49			175-181 (1-hydrochloride salt)
50			194.5-195.5 (1-hydrochloride salt)
51			183.5-184 (1-hydrochloride salt)
52			188.5-182.5 (1-hydrochloride salt)
53			167-168 (1-hydrochloride salt)
54			197.5-203 (1-hydrochloride salt)
55			128-128.5 (1-hydrochloride salt)
56 (-)			74.5-82 (1-hydrochloride salt)
57			186.5-188 (1-hydrochloride salt)
58			145-148 (1-hydrochloride salt)
59			138-145
60			150-161 (1-hydrochloride salt)

Table 2 (cont.)

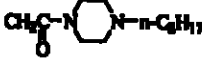
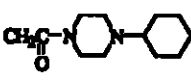
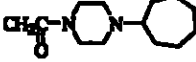
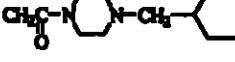
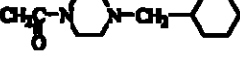
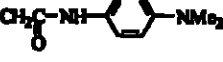
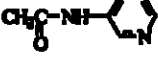
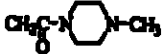
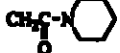
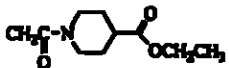
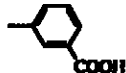
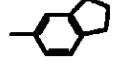
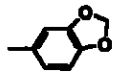
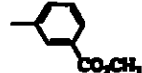
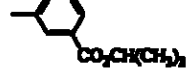
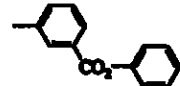
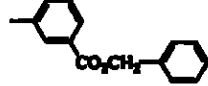
No.	R ₂	L	melting point [°C]
61			148.5-149 (1-hydrochloride salt)
62			white crystals
63			170.5-179 (1-hydrochloride salt)
64			white crystals
65			196-210.5 (1-hydrochloride salt)
66			180.5-185 (1-hydrochloride salt)
67			161-165.5 (1-hydrochloride salt)
68			180-184.5 (1-hydrochloride salt)
69			decomposed 85 (1-hydrochloride salt)
70			white crystals
71			163.5-181.5 (1-hydrochloride salt)
72			178-180.5 (1-hydrochloride salt)
73			217.5-221.5
74			174.5-176 (1-hydrochloride salt)
75			white crystals
76			white crystals

Table 2 (cont.)

No.	R ₂	L	melting point (°C)
77			197-201 (1-hydrochloride salt)
78			118-118
79			174-177
80			84-88
81			118.5-122.5
82			134-137
83			213-218
84			210.5-212.5
85			182-190
86			172-175
87			157.5-160.5
88			138-141
89			81-84
90			81-84
91			84-87

Example 7

5,6-dimethyl-3-carboxymethyl-2-(3-pyridyl)isoindolin-1-one
[IUPAC name: 2-[5,6-dimethyl-3-oxo-2-(3-pyridinyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]acetic acid]

5 (7-a) 5,6-dimethyl-2-(3-pyridyl)isoindolin-1,3-dione

4,5-dimethylphthalic anhydride (2.0 g, 11 mmol) and 3-aminopyridine (1.0 g, 11 mmol) were heated under reflux in acetic acid (30 ml) for 1.5 hrs. After standing to cool, water was added thereto, the precipitated crystals were
10 collected by filtration, washed with water, followed by drying to give 2.3 g of 5,6-dimethyl-2-(3-pyridyl)isoindolin-1,3-dione.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.46 (6H, s, CH₃), 7.44 (1H, dd, PyH), 7.73 (2H, s, C₄,7-H), 7.83 (1H, ddd, PyH), 8.62 (1H, dd, PyH), 8.78 (1H, d, PyH)
15

(7-b) 5,6-dimethyl-3-hydroxy-2-(3-pyridyl)isoindolin-1-one

The product of above-mentioned (7-a) (0.50 g, 2.0 mmol) was suspended in methanol (10 ml) and tetrahydrofuran (10 ml), and sodium borohydride (75 mg, 2.0 mmol) was added
20 by portions thereto with stirring under ice cooling, followed by stirring at the same temperature for 30 minutes. To the reaction solution was added water, and the precipitated crystals were collected by filtration, washed with water, followed by drying to give 0.40 g of 5,6-
25 dimethyl-3-hydroxy-2-(3-pyridyl)isoindolin-1-one.

(7-c) 5,6-dimethyl-3-ethoxycarbonylmethyl-2-(3-pyridyl)-isoindolin-1-one [IUPAC name: ethyl 2-[5,6-dimethyl-3-oxo-2-(3-pyridinyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]acetate]

The product obtained in the above-mentioned (7-b)
5 (0.40 g, 1.6 mmol) and (carboethoxymethylene)triphenylphosphorane (0.66 g, 1.9 mmol) was heated under reflux in toluene (10 ml) under an argon atmosphere for 4.0 hrs. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel chromatography
10 (chloroform : acetone = 5 : 1) to give 0.37 g of 5,6-dimethyl-3-ethoxycarbonylmethyl-2-(3-pyridyl)isoindolin-1-one [IUPAC name: ethyl 2-[5,6-dimethyl-3-oxo-2-(3-pyridinyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]acetate].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (3H, t, CH_2CH_3), 2.37 (3H, s, CH_3),
15 2.39 (3H, s, CH_3), 2.54 (1H, dd, CH_2), 2.91 (1H, dd, CH_2), 4.03-4.15 (2H, m, CH_2CH_3), 5.58 (1H, dd, CH), 7.30 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$), 7.40 (1H, dd, PyH), 7.69 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 8.10 (1H, ddd, PyH), 8.48 (1H, dd, PyH), 8.79 (1H, d, PyH)

(7-d) 5,6-dimethyl-3-carboxymethyl-2-(3-pyridyl)isoindolin-
20 1-one [IUPAC name: 2-[5,6-dimethyl-3-oxo-2-(3-pyridinyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]acetic acid]

The product obtained in the above-mentioned (7-c)
(0.20 g, 0.59 mmol) was stirred with heating in methanol (1.5 ml) and 15% aqueous solution of potassium carbonate
25 (0.46 ml) at 75°C for 4 hrs. The reaction solution was

concentrated under reduced pressure, and water was added to the residue followed by extracting with diethyl ether. The water layer was made acid with concentrated hydrochloric acid, and the precipitated crystals were collected by
5 filtration, washed with water, followed by drying to give 0.12 g of the title compound.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.34 (3H, s, CH₃), 2.36 (3H, s, CH₃), 2.61 (1H, dd, CH₂), 2.87 (1H, dd, CH₂), 5.69 (1H, dd, CH), 7.49 (1H, s, C₇-H), 7.50 (1H, dd, PyH), 7.58 (1H, s, C₄-H),
10 8.02 (1H, br dd, PyH), 8.44 (1H, br d, PyH), 8.84 (1H, d, PyH), 12.31 (1H, br s, COOH)

Example 8

5,6-dimethyl-3-propoxycarbonylmethyl-2-(3-pyridyl)-
isoindolin-1-one [IUPAC name: propyl 2-[5,6-dimethyl-3-oxo-
15 2-(3-pyridinyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]acetate]

To a solution of 5,6-dimethyl-3-carboxymethyl-2-(3-pyridyl)isoindolin-1-one [IUPAC name: 2-[5,6-dimethyl-3-oxo-2-(3-pyridinyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]acetic acid] (74 mg, 0.25 mmol), n-propyl alcohol (16 mg, 0.27
20 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (3 mg, 0.025 mmol) in dichloromethane was added 1-ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimide hydrochloride (53 mg, 0.27 mmol) at 5°C and the temperature was raised to 25°C over a period of 1.5 hrs. The reaction solution was concentrated under reduced
25 pressure, and water was added to the residue, followed by

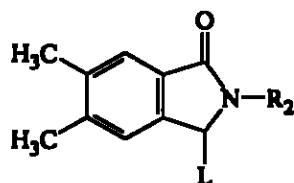
extracting with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution, successively water, dried, and concentrated under reduced pressure to give 34 mg of the title compound.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.58 (2H, sextet, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.37 (3H, s, CH_3), 2.39 (3H, s, CH_3), 2.55 (1H, dd, CH_2), 2.93 (1H, dd, CH_2), 3.94-4.06 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.58 (1H, dd, CH), 7.30 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$), 7.40 (1H, dd, PyH), 7.69 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 8.10 (1H, ddd, PyH), 8.48 (1H, dd, PyH),
10 8.79 (1H, d, PyH)

Example 9

The compounds shown in Table 3 were obtained according to Example 8.

Table 3



No.	R ₂	L	melting point [°C]
1		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	230-232 (1-hydrochloride salt)
2		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{2-methylpyridin-5-yl}$	173.5-174
3		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{N-methylpiperidin-4-yl}$	81-81.5 (1-hydrochloride salt)
4		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	white crystals
5		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	170-171.5
6		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	209-210.5 (1-hydrochloride salt)
7		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	white crystals
8		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	154.5-158
9		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	white crystals
10		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	white crystals
11		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	93.5-101
12		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$	white crystals

Table 3 (cont.)

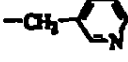
No.	Ra	L	melting point (°C)
13		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	162.5-169.5 (1-hydrochloride salt)
14		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	125.5-128.5
15		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	141.5-145
16		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	124-124.5
17		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	140-142
18		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	white crystals
19		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	white crystals
20 (-)		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	140.5-143
21 (-)		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	129.5-133.5
22		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	141-143
23		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	116.5-117.5
24 (-)		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	134.5-135.5
25 (-)		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	128.5-130.5
26 (-)		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$	124-124.5
27		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	130-131

Table 3 (cont.)

No.	R ₂	L	melting point [°C]
28 (-)		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	138.5-140
29 (-)		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	111-115
30 (-)		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	129.5-130
31		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	113-114
32 (-)		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$	128-127.5
33 (-)		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	148.5-149
34 (-)		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	108-110
35 (-)		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	134.5-135.5
36 (-)		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	114.5-116.5
37		$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	118-121
38		$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	114.5-116
39		$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	85-87.5
40 (-)		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 	187.5-189
41 (-)		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 	189-189.5
42 (-)		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 	159.5-160

Table 3 (cont.)

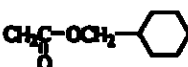
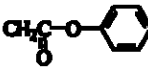
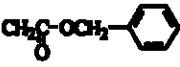
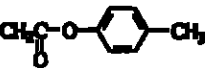
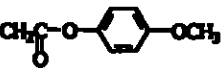
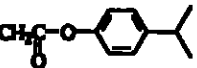
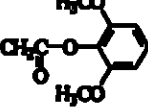
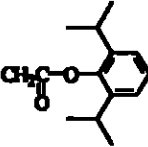
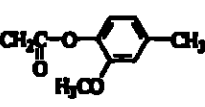
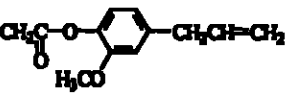
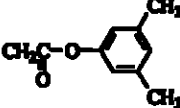
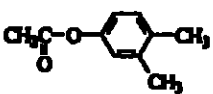
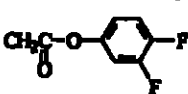
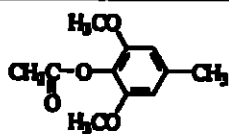
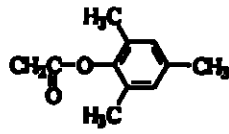
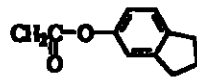
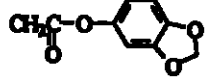
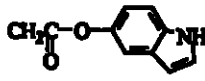
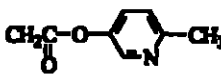
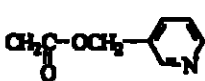
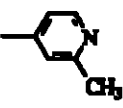
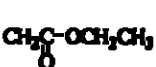
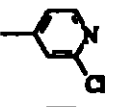
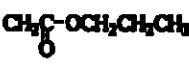
No.	R ₂	L	melting point (°C)
43 (-)			141-141.5
44 (-)			165.5-166
45			119.5-122
46 (-)			162.5-163.5
47 (-)			143-144
48 (-)			201.5-202
49 (-)			160-160.5
50 (-)			200.5-202
51 (-)			141.5-148.5
52 (-)			140.5-141.5
53 (-)			128-141.5
54 (-)			155-155.5
55 (-)			142.5-145.5

Table 3 (cont.)

No.	R ₂	L	melting point [°C]
56 (-)			162.5-167.5
57 (-)			172-172.5
58 (-)			157.5-159
59 (-)			139-143
60 (-)			180-184
61 (-)			142.5-143
62 (-)			150-151.5
63			140-144.5
64			120.5-125
65			143-143.5
66			195.5-198.5 (1-hydrochloride salt)
67			123-124

Example 10

5,6-dimethyl-3-hexyl-2-(3-pyridyl)isoindolin-1-one

(10-a) 5,6-dimethyl-3-hexyl-3-hydroxy-2-(3-pyridyl)-
isoindolin-1-one

5 Metal magnesium (0.14 g, 5.6 mmol) and 1-bromohexane
(0.78 ml, 5.6 mmol) were stirred with heating at 65°C in
anhydrous tetrahydrofuran (24 ml) under an argon atmosphere
for 2 hrs, and 5,6-dimethyl-2-(3-pyridyl)isoindolin-1,3-
dione (0.40 g, 1.6 mmol) was added thereto, followed by
10 stirring at 25°C for 15 minutes. The reaction solution was
poured into saturated aqueous NH₄Cl solution, and extracted
with ethyl acetate. The organic layer was concentrated
under reduced pressure, and the residue was purified by
silica gel chromatography (chloroform : acetone = 5 : 1) to
15 give 0.23 g of 5,6-dimethyl-3-hexyl-3-hydroxy-2-(3-
pyridyl)isoindolin-1-one.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.56-1.09 (8H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.73
(3H, t, CH₂CH₃), 1.85-2.07 (2H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2.27
(3H, s, CH₃), 2.38 (3H, s, CH₃), 5.20 (1H, br s, OH), 7.22
20 (1H, dd, PyH), 7.31 (1H, s, C₄-H), 7.34 (1H, s, C₇-H), 7.96
(1H, ddd, PyH), 8.29 (1H, dd, PyH), 8.78 (1H, d, PyH)

(10-b) 5,6-dimethyl-3-hexylidene-2-(3-pyridyl)isoindolin-1-
one

 The product of above-mentioned (10-a) (0.23 g, 0.69
25 mmol) was added into a mixed solvent of methylene chloride

(3.5 ml) and trifluoroacetic acid (1.4 ml), and triethylsilane (0.15 ml, 0.96 mmol) was added dropwise thereto, followed by stirring at 25°C for 2 hrs. The reaction solution was added into 1N aqueous K₂CO₃ solution, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel chromatography (chloroform : acetone = 5 : 1) to give 91 mg of 5,6-dimethyl-3-hexylidene-2-(3-pyridyl)isoindolin-1-one.

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.91 (3H, t, CH₂CH₃), 1.32-1.61 (6H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2.42 (3H, s, CH₃), 2.47 (3H, s, CH₃), 2.66 (2H, q, =CHCH₂), 5.47 (1H, t, =CHCH₂), 7.70 (1H, s, C₄-H), 7.73 (1H, s, C₇-H), 8.04 (1H, dd, PyH), 8.48 (1H, br d, PyH), 8.91 (1H, br d, PyH), 9.00 (1H, br s, PyH)

15 (10-c) 5,6-dimethyl-3-hexyl-2-(3-pyridyl)isoindolin-1-one

To a solution of the product of above-mentioned (10-b) (88 mg, 0.27 mmol) in ethanol (10 ml) was added 18 mg of 10% palladium on carbon, and stirred vigorously under a hydrogen atmosphere at 25°C for 2 hrs. The reaction solution was filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel chromatography (chloroform : acetone = 5 : 1) to give 20 mg of the title compound.

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.77 (3H, t, CH₂CH₃), 0.77-1.20 (8H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.85-2.02 (2H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃),

2.37 (3H, s, CH₃), 2.41 (3H, s, CH₃), 5.26 (1H, dd, CH),
7.26 (1H, s, C₄-H), 7.39 (1H, dd, PyH), 7.68 (1H, s, C₇-H),
8.15 (1H, br dd, PyH), 8.45 (1H, br d, PyH), 8.77 (1H, br s,
PyH)

5 Example 11

5,6-dimethyl-2-(3-pyridyl)-3-(2-oxopentyl)isoindolin-1-one

5,6-dimethyl-3-hydroxy-2-(3-pyridyl)isoindolin-1-one

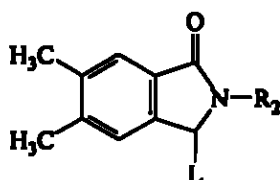
(0.30 g, 1.2 mmol) and 2-oxo-1-triphenylphosphoranylidene-
pentane (0.61 g, 1.8 mmol) was heated under reflux in
10 toluene (20 ml) under an argon atmosphere for 20 hrs. The
reaction solution was concentrated under reduced pressure,
and the residue was purified by silica gel chromatography
(chloroform : acetone = 10 : 1) to give 0.14 g of the title
compound.

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H, t, CH₂CH₂CH₃), 1.58 (2H, d
sextet, CH₂CH₂CH₃), 2.33 (2H, t, CH₂CH₂CH₃), 2.36 (6H, br s,
CH₃), 2.61 (1H, dd, CH₂), 2.99 (1H, dd, CH₂), 5.73 (1H, dd,
CH), 7.22 (1H, s, C₄-H), 7.39 (1H, dd, PyH), 7.68 (1H, s,
C₇-H), 8.10 (1H, ddd, PyH), 8.47 (1H, br d, PyH), 8.78 (1H,
20 br s, PyH)

Example 12

The compounds shown in Table 4 were obtained according
to Example 10 and 11.

Table 4



No.	R2	L	melting point (°C)
1		CH ₂ CH ₃	141-150.5 (1-hydrochloride salt)
2		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	137.5-139.5
3		CH ₂ C(=O)CH ₃	141.5-144
4		CH ₂ C(=O)CH ₂ CH ₃	135-137
5		CH ₂ C(=O)CH ₂ CH ₂ CH ₃	118-120
6		CH ₂ C(=O)CH ₂ CH ₂ CH ₃	128-131

Example 13

5,6-dimethyl-2-(3-pyridyl)-3-mesyloxyethylisoindolin-1-one

(13-a) 5,6-dimethyl-2-(3-pyridyl)-3-(2-hydroxyethyl)-

5 isoindolin-1-one

To a solution of 5,6-dimethyl-3-ethoxycarbonylmethyl-2-(3-pyridyl)isoindolin-1-one [IUPAC name: ethyl 2-[5,6-dimethyl-3-oxo-2-(3-pyridinyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]acetate] (8.4 g, 26 mmol) in methanol (250 ml) was added by portions sodium borohydride (11 g, 0.52 mmol), and the reaction mixture was stirred with heating at 80°C for 3 hrs. To the reaction solution was added ice-cold water, and the

precipitated crystals were collected by filtration, washed with water, and dried to give 6.0 g of 5,6-dimethyl-2-(3-pyridyl)-3-(2-hydroxyethyl)isoindolin-1-one.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.05-2.13 (1H, m, CH₂CH₂OH), 2.22-2.30 (1H, m, CH₂CH₂OH), 2.38 (3H, s, CH₃), 2.41 (3H, s, CH₃), 3.53 (2H, t, CH₂CH₂OH), 5.42 (1H, dd, CH), 7.35 (1H, s, C₄-H), 7.40 (1H, dd, PyH), 7.70 (1H, s, C₇-H), 8.16 (1H, ddd, PyH), 8.45 (1H, dd, PyH), 8.81 (1H, d, PyH)

(13-b) 5,6-dimethyl-2-(3-pyridyl)-3-mesyloxyethyl-isoindolin-1-one

To a solution of the product of above-mentioned (13-a) (5.5 g, 20 mmol) in methylene chloride (140 ml) was added triethylamine (5.4 ml, 29 mmol) and methanesulfonyl chloride (2.4 ml, 21 mmol), and stirred at 25°C for 2 hrs.

The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel chromatography (chloroform : methanol = 20 : 1) to give 5.5 g of the title compound.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.32-2.50 (2H, m, CH₂CH₂O), 2.39 (3H, s, CH₃), 2.42 (3H, s, CH₃), 2.81 (3H, s, CH₃SO₂), 3.39-3.94 (1H, m, CH₂CH₂O), 4.03-4.09 (1H, m, CH₂CH₂O), 5.43 (1H, dd, CH), 7.34 (1H, s, C₄-H), 7.42 (1H, dd, PyH), 7.71 (1H, s, C₇-H), 8.15 (1H, br dd, PyH), 8.49 (1H, br d, PyH), 8.82 (1H, d, PyH)

Example 14

5,6-dimethyl-2-(3-pyridyl)-3-(2-propoxyethyl)isoindolin-1-one

Metal sodium (6.4 mg, 0.28mmol) was stirred with heating in propanol (2 ml) at 110°C for 1 hr, and 5,6-dimethyl-2-(3-pyridyl)-3-mesyloxyethylisoindolin-1-one (50 mg, 0.14 mmol) was added thereto, followed by stirring with heating at 90°C for 3 hrs. To the reaction solution was added water, and extracted with chloroform. The organic layer was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel chromatography (chloroform : ethyl acetate = 1 : 1) to give 12 mg of the title compound.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.85 (3H, t, OCH₂CH₂CH₃), 1.50 (2H, sextet, OCH₂CH₂CH₃), 2.03-2.09 (1H, m, CH₂CH₂O), 2.20-2.26 (1H, m, CH₂CH₂O), 2.37 (3H, s, CH₃), 2.40 (3H, s, CH₃), 3.17-3.33 (4H, m, CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₃), 5.39 (1H, dd, CH), 7.33 (1H, s, C₄-H), 7.39 (1H, dd, PyH), 7.69 (1H, s, C₇-H), 8.13 (1H, ddd, PyH), 8.46 (1H, dd, PyH), 8.84 (1H, d, PyH)

Example 15

5,6-dimethyl-2(3-pyridyl)-3[2-(propylamino)ethyl]isoindolin-1-one

5,6-Dimethyl-2-(3-pyridyl)-3-mesyloxyethylisoindolin-1-one (0.11 g, 0.31 mmol) was stirred in n-propylamine (3 ml) at 25°C for 6 hrs. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the residue was

purified by silica gel chromatography (chloroform : methanol = 15 : 1) to give 85 mg of the title compound.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.81 (3H, t, NHCH₂CH₂CH₃), 1.38 (2H, sextet, NHCH₂CH₂CH₃), 2.07-2.33 (6H, m, CH₂CH₂NHCH₂CH₂CH₃),
5 2.37 (3H, s, CH₃), 2.40 (3H, s, CH₃), 5.39 (1H, dd, CH),
7.31 (1H, s, C₄-H), 7.39 (1H, dd, PyH), 7.68 (1H, s, C₇-H),
8.14 (1H, ddd, PyH), 8.44 (1H, dd, PyH), 8.82 (1H, d, PyH)

Example 16

5,6-dimethyl-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-methyl-1-piperazinyl)-
10 ethylisoindolin-1-one

A solution of 5,6-dimethyl-2-(4-fluorophenyl)-3-mesyloxyethylisoindolin-1-one (0.27 g, 0.74 mmol), N-methylpiperazine (74 mg, 0.74 mmol) and triethylamine (74 mg, 0.74 mmol) in dichlorometane was stirred at 25°C for 60
15 hrs. The reaction solution was washed with water, dried, and the solvent was distilled away under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (chloroform : methanol = 15 : 1) to give 33 mg of the title compound.

20 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1.93-2.34 (12H, m, piperazine and CH₂CH₂),
2.20 (3H, s, NCH₃), 2.39 (3H, s, CH₃), 2.43 (3H, s, CH₃),
5.41 (1H, dd, CH), 7.18-7.23 (2H, m, PhH), 7.42 (1H, s, C₄-H),
7.57-7.61 (2H, m, PhH), 7.59 (1H, s, C₇-H)

Example 17

25 5,6-dimethyl-3-ethylcarbonyloxyethyl-2-(3-pyridyl)-

isoindolin-1-one [IUPAC name: 2-[5,6-dimethyl-3-oxo-2-(3-pyridinyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]ethyl propionate]

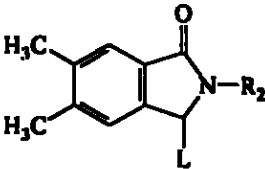
A solution of 5,6-dimethyl-2-(3-pyridyl)-3-(2-hydroxyethyl)isoindolin-1-one (50 mg, 0.18 mmol), propionyl
5 chloride (16 mg, 0.18 mmol) and triethylamine (18 mg, 0.18 mmol) in dichlorometane was stirred at 25°C for 3 hrs. The reaction solution was washed with water, dried, and the solvent was distilled away under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography
10 (chloroform : methanol = 20 : 1) to give 43 mg of the title compound.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.00 (3H, t, CH₂CH₃), 2.11 (2H, q, CH₂CH₃),
2.20-2.41 (2H, m, CH₂CH₂O), 2.38 (3H, s, CH₃), 2.41 (3H, s, CH₃), 3.76-3.96 (2H, m, CH₂CH₂O) 5.37 (1H, dd, CH), 7.30 (1H,
15 s, C₇-H), 7.41 (1H, dd, PyH), 7.69 (1H, s, C₄-H), 8.18 (1H, br d, PyH), 8.47 (1H, br d, PyH), 8.79 (1H, br s, PyH)

Example 18

The compounds shown in Table 5 were obtained according to Example 14, 15, 16 and 17.

Table 5



No.	R2	L	melting point (°C)
1		CH ₂ CH ₂ OH	153-155
2		CH ₂ CH ₂ OCH ₃	200-202 (1-hydrochloride salt)
3		CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	157-176 (1-hydrochloride salt)
4		CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₃	121.5-123.5
5		CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	95-97.5
6		CH ₂ CH ₂ OCH(CH ₃) ₂	127-130
7		CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	110-111.5
8		CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	94-96
9		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	119-122
10		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₃	108-111.5
11		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	white crystals
12		CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	117.5-122.5
13		CH ₂ CH ₂ -N(CH ₂) ₄ -N-CH ₃	285.4-289.5 (1-hydrochloride salt)
14		CH ₂ CH ₂ O-C(=O)-CH ₂ CH ₃	126.5-128.5
15		CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₃	138-140

Example 19

5,6-dimethyl-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-methyl-1-piperazinyl)-
carbonylmethylisoindolin-1-thione and 5,6-dimethyl-2-(4-
fluorophenyl)-3-(4-methyl-1-piperazinyl)thiocarbonylmethyl-
5 isoindolin-1-thione

5,6-dimethyl-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-methyl-1-
piperazinyl)carbonylmethylisoindolin-1-one (60 mg, 0.15
mmol) and 2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-
diphosphetane-2,4-disulfide (67 mg, 0.17 mmol) were heated
10 under reflux in toluene (0.5 ml) under an argon atmosphere
for 30 minutes. The reaction solution was concentrated
under reduced pressure, and the residue was purified by
silica gel chromatography (chloroform : methanol = 30 : 1)
to give 14 mg and 25 mg of the title compound, respectively.

15 5,6-dimethyl-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-methyl-1-piperazinyl)-
carbonylmethylisoindolin-1-thione

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.16-2.42 (4H, m, piperazine), 2.27 (3H,
s, NCH₃), 2.37 (3H, s, CH₃), 2.38 (3H, s, CH₃), 2.48 (1H, dd,
CH₂), 2.73 (1H, dd, CH₂), 3.18-3.36 (2H, m, piperazine),
20 3.49-3.76 (2H, m, piperazine), 5.80 (1H, dd, CH), 7.14-7.24
(2H, m, PhH), 7.33 (1H, s, C₄-H), 7.47-7.56 (2H, m, PhH),
7.89 (1H, s, C₇-H)

5,6-dimethyl-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-methyl-1-piperazinyl)-
thiocarbonylmethylisoindolin-1-thione

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.09-2.60 (4H, m, piperazine), 2.28 (3H,

s, NCH₃), 2.37 (3H, s, CH₃), 2.38 (3H, s, CH₃), 2.87 (1H, dd, CH₂), 3.08 (1H, dd, CH₂), 3.39-3.55 (2H, m, piperazine), 4.15-4.61 (2H, m, piperazine), 6.31 (1H, dd, CH), 7.15-7.24 (2H, m, PhH), 7.34 (1H, s, C₄-H), 7.56-7.66 (2H, m, PhH),
5 7.90 (1H, s, C₇-H)

Example 20

5,6-dimethyl-3-ethoxycarbonylmethyl-2-(3-pyridyl)-
isoindolin-1-thione [IUPAC name: ethyl 2-[5,6-dimethyl-2-(3-pyridinyl)-3-thioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-
10 yl]acetate]

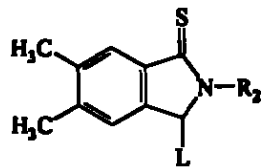
5,6-Dimethyl-3-ethoxycarbonylmethyl-2-(3-pyridyl)-
isoindolin-1-one [IUPAC name: ethyl 2-[5,6-dimethyl-3-oxo-2-(3-pyridinyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]acetate] (0.10
g, 0.31 mmol) and 2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-
15 diphosphetane-2,4-disulfide (69 mg, 0.17 mmol) were heated
under reflux in toluene (1.5 ml) under an argon atmosphere
for 1 hr. The reaction solution was concentrated under
reduced pressure, and the residue was purified by silica
gel chromatography (chloroform : acetone = 10 : 1) to give
20 97 mg of the title compound.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.15 (3H, t, CH₂CH₃), 2.39 (6H, br s, CH₃),
2.65 (1H, dd, CH₂), 2.79 (1H, dd, CH₂), 3.98-4.05 (2H, m, CH₂CH₃), 5.63 (1H, dd, CH), 7.28 (1H, s, C₇-H), 7.47 (1H, dd, PyH), 7.91 (1H, s, C₄-H), 7.97 (1H, ddd, PyH), 8.65 (1H, dd, PyH), 8.75 (1H, d, PyH)
25

Example 21

The compounds shown in Table 6 were obtained according to Example 19 and 20.

Table 6



No.	R ₂	L	melting point (°C)
1			217.5 ~ 218.5 (1-hydrochloride salt)
2			179.5 ~ 180 (1-hydrochloride salt)
3			199.5 ~ 202.5
4			169.5 ~ 175
5			124 ~ 127
6 (-)			118 ~ 122.5

5 Example 22

5,6-dimethyl-2-(4-fluorophenyl)-3-[(E)-2-(4-methyl-1-piperazinyl)-2-oxoethylidene]isoindolin-1-one

(22-a) 5,6-dimethyl-3-[(E)-2-ethoxy-2-oxoethylidene]-2-(4-fluorophenyl)isoindolin-1-one [IUPAC name: ethyl 2-[2-(4-fluorophenyl)-5,6-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-ylidene]acetate]

10

Ethyl (E)-5,6-dimethyl-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-ylideneacetate (0.20 g, 0.81 mmol) and 4-fluoroaniline (0.10 g, 0.89 mmol) were stirred with heating in acetic acid at 110°C for 7 hrs. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and methanol was added to the residue. The resulting crystals were collected by filtration, and dried to give 0.24 g of 5,6-dimethyl-3-[(E)-2-ethoxy-2-oxoethylidene]-2-(4-fluorophenyl)isoindolin-1-one [IUPAC name: ethyl 2-[2-(4-fluorophenyl)-5,6-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-ylidene]acetate].

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (3H, t, CH₂CH₃), 2.42 (3H, s, CH₃), 2.46 (3H, s, CH₃), 4.23 (2H, q, CH₂CH₃), 5.41 (1H, s, CH), 7.21-7.30 (4H, m, PhH), 7.70 (1H, s, C₇-H), 8.89 (1H, s, C₄-H)

(22-b) 5,6-dimethyl-3-[(E)-2-hydroxy-2-oxoethylidene]-2-(4-fluorophenyl)isoindolin-1-one [IUPAC name: 2-[2-(4-fluorophenyl)-5,6-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-ylidene]acetic acid]

5,6-dimethyl-3-[(E)-2-hydroxy-2-oxoethylidene]-2-(4-fluorophenyl)isoindolin-1-one [IUPAC name: 2-[2-(4-fluorophenyl)-5,6-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-ylidene]acetic acid] was obtained from the product of above-mentioned (22-a) according to (1-d) of Example 1.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.40 (6H, s, CH₃), 5.23 (1H, s, CH),

7.40-7.49 (4H, m, PhH), 7.69 (1H, s, C₇-H), 8.84 (1H, s, C₄-H)

(22-c) 5,6-dimethyl-2-(4-fluorophenyl)-3-[(E)-2-(4-methyl-1-piperazinyl)-2-oxoethylidene]isoindolin-1-one

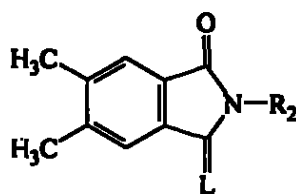
5 The title compound was obtained from the product of above-mentioned (22-b) according to Example 3.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.28-2.35 (2H, m, piperazine), 2.30 (3H, s, NCH₃), 2.39 (3H, s, CH₃), 2.40 (3H, s, CH₃), 2.46-2.48 (2H, m, piperazine), 3.44-3.46 (2H, m, piperazine), 3.79-
10 3.81 (2H, m, piperazine), 5.54 (1H, s, CH), 7.20-7.25 (2H, m, PhH), 7.31-7.36 (2H, m, PhH), 7.68 (1H, s, C₇-H), 7.89 (1H, s, C₄-H)

Example 23

 The compounds shown in Table 7 were obtained according
15 to Example 22.

Table 7

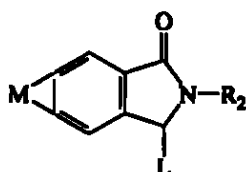


No.	R ₂	L	melting point (°C)
1		$\text{CHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	135-139
2		$\text{CHC}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_{11}$	78-82
3		$\text{CHC}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_{11}$	151-155

Example 24

The compounds shown in Table 8 were obtained according to Example 1 and 3.

Table 8



No.	M	R ₂	L	melting point (°C)
1	CH ₂ CH ₂ CH ₂			182-184
2	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂			172-175
3	CH ₂ OCH ₂			185-187
4	OCH ₂ O			185.5-187.5
5 (-)	CH ₂ CH ₂ CH ₂			63-66
6	CH=CH-CH=CH			203-205.5

Example 25

5,6-dimethyl-2-(3-fluorophenyl)-3-carboxyisoindolin-1-one

[IUPAC name: 2-(3-fluorophenyl)-5,6-dimethyl-3-oxo-1-

5 isoindolinecarboxylic acid]

(25-a) methyl 4,5-dimethyl-2-formylbenzoate

To a solution of 4,5-dimethylphthalic anhydride (1.5 g, 8.5 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (25ml) was added a 1.0 mol/L solution of tri-tert-butoxy aluminohydride in anhydrous tetrahydrofuran (8.5ml) under ice cooling and

argon atmosphere, and stirred for 1 hr under ice cooling. To the reaction solution was added ice-cold water, and the insoluble materials was filtered off. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give crude 5,6-dimethyl-3-hydroxyphthalide. To this was added methyl iodide (12 g, 85 mmol) and K₂CO₃ (9.4 g, 68 mmol), and heated under reflux in acetone solvent for 5 hrs. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel chromatography (chloroform) to give 0.64 g of methyl 4,5-dimethyl-2-formylbenzoate.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.35 (6H, s, CH₃), 3.95 (3H, s, CH₃), 7.72 (1H, s, PhH), 7.74 (1H, s, PhH), 10.59 (1H, s, C(=O)H)
(25-b) methyl 4,5-dimethyl-2-([(3-fluorophenyl)imino]-methyl)benzoate

To a solution of the product of above-mentioned (25-a) (0.64 g, 3.3 mmol) in absolute ethanol (16 ml) was added 3-fluoroaniline (0.37 g, 3.3 mmol), and stirred at 25°C for 2 hrs. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel chromatography (chloroform) to give 0.45 g of methyl 4,5-dimethyl-2-([(3-fluorophenyl)imino]methyl)benzoate.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.35 (3H, s, CH₃), 2.37 (3H, s, CH₃), 3.93 (3H, s, CH₃), 6.90-7.05 (3H, m, PhH), 7.31-7.36 (1H, m, PhH), 7.78 (1H, s, PhH), 8.00 (1H, s, PhH), 9.20 (1H, s,

C(=N)H)

(25-c) 5,6-dimethyl-2-(3-fluorophenyl)-3-cyanoisoindolin-1-one [IUPAC name: 2-(3-fluorophenyl)-5,6-dimethyl-3-oxo-1-isoindolinecarbonitrile]

5 The product of above-mentioned (25-b) (0.45 g, 1.6 mmol), cyanotrimethylsilane (0.40 ml, 3.2 mmol) and aluminum chloride (13 mg) were stirred in anhydrous benzene (5.5 ml) at 25°C for 20 hrs under an argon atmosphere. The reaction solution was concentrated under reduced pressure,
10 and the residue was washed with petroleum ether to give 0.35 g of 5,6-dimethyl-2-(3-fluorophenyl)-3-cyanoisoindolin-1-one [IUPAC name: 2-(3-fluorophenyl)-5,6-dimethyl-3-oxo-1-isoindolinecarbonitrile].

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.41 (3H, s, CH₃), 2.44 (3H, s, CH₃),
15 5.79 (1H, s, CH), 6.96-7.02 (1H, m, PhH), 7.40-7.47 (2H, m, PhH), 7.48 (1H, s, PhH), 7.65-7.70 (1H, m, PhH), 7.73 (1H, s, PhH)

(25-d) 5,6-dimethyl-2-(3-fluorophenyl)-3-carboxyisoindolin-1-one [IUPAC name: 2-(3-fluorophenyl)-5,6-dimethyl-3-oxo-1-isoindolinecarboxylic acid]
20

 The title compound (24 mg) was obtained from the product (0.34 g, 1.2 mmol) of above-mentioned (25-c) according to (4-d) of Example 4.

Example 26

25 5,6-dimethyl-2-(3-fluorophenyl)-3-(4-methyl-1-piperazinyl)-

carbonylisoindolin-1-one

By using 24 mg of 5,6-dimethyl-2-(3-fluorophenyl)-3-carboxyisoindolin-1-one [IUPAC name: 2-(3-fluorophenyl)-5,6-dimethyl-3-oxo-1-isoindolinecarboxylic acid], 10 mg of
5 the title compound was obtained according to Example 3.

melting point: 200-202°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.00-2.38 (4H, m, piperazine), 2.20 (3H, s, NCH₃), 2.37 (3H, s, CH₃), 2.38 (3H, s, CH₃), 3.15-3.75 (4H, br m, piperazine), 5.93 (1H, s, CH), 6.85-6.91 (1H, m, PhH), 7.27-7.43 (3H, m, PhH and C₄-H), 7.69 (1H, s, C₇-H),
10 7.70-7.75 (1H, m, PhH)

Example 27

5,6-dimethyl-2-(3-fluorophenyl)-3-(4-methyl-1-piperazinyl)-carbonyloxyisoindolin-1-one

15 A solution of 5,6-dimethyl-2-(3-fluorophenyl)-3-hydroxyisoindolin-1-one (83 mg, 0.31 mmol) in anhydrous dimethylformamide (3 ml) was added to a suspension of 65% sodium hydride (13 mg, 0.34 mmol) in anhydrous dimethylformamide (3 ml), and stirred at 25°C for 35
20 minutes. Then, a solution of 1-chlorocarbonyl-4-methylpiperazine (50 mg, 0.31 mmol) in anhydrous dimethylformamide was added thereto, and stirred with heating at 70°C for 5 hrs. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and water was added to
25 the residue, followed by extracting with chloroform. The

extract was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel chromatography (chloroform : methanol = 20 : 1). The resulting crystals were washed with petroleum ether to give 21 mg of the title compound. melting point: 146-148°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.38 (3H, s, CH₃), 2.40 (3H, s, CH₃), 2.73 (3H, s, NCH₃), 3.01-3.14 (6H, m, piperazine), 3.18-3.24 (1H, m, piperazine), 3.32-3.38 (1H, m, piperazine), 6.43 (1H, s, CH), 6.85-6.91 (1H, m, PhH), 7.33-7.39 (1H, m, PhH), 7.36 (1H, s, C₄-H), 7.66 (1H, s, C₇-H), 7.66-7.76 (2H, m, PhH)

Example 28

5,6-dimethyl-2-(3-fluorophenyl)-3-carboxymethyloxy-isoindolin-1-one [IUPAC name: 2-([2-(3-fluorophenyl)-5,6-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy)acetic acid]

(28-a) 5,6-dimethyl-2-(3-fluorophenyl)-3-ethoxycarbonylmethyloxyisoindolin-1-one [IUPAC name: ethyl 2-([2-(3-fluorophenyl)-5,6-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy)acetate]

To a solution of 5,6-dimethyl-2-(3-fluorophenyl)-3-hydroxyisoindolin-1-one (0.15 g, 0.55 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (5ml) was added 60% sodium hydride (24 mg, 0.60 mmol), and stirred on ice for 10 minutes. Then, ethyl bromoacetate (67 ml, 0.60 mmol) was added thereto, and

stirred at 25°C overnight. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and water was added to the residue, followed by extracting with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried, and concentrated under reduced pressure to give 0.19 g of 5,6-dimethyl-2-(3-fluorophenyl)-3-ethoxycarbonylmethyloxy-isoindolin-1-one [IUPAC name: ethyl 2-([2-(3-fluorophenyl)-5,6-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy)-acetate].

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.17 (3H, t, CH₂CH₃), 2.38 (3H, s, CH₃), 2.40 (3H, s, CH₃), 3.56 (1H, dd, CH₂), 3.73 (1H, dd, CH₂), 4.05-4.11 (2H, m, CH₂CH₃), 6.52 (1H, s, CH), 6.87-6.95 (1H, m, PhH), 7.33-7.42 (1H, m, PhH), 7.43 (1H, s, C₄-H), 7.63-7.82 (2H, m, PhH), 7.66 (1H, s, C₇-H)

(28-b) 5,6-dimethyl-2-(3-fluorophenyl)-3-carboxymethyloxy-isoindolin-1-one [IUPAC name: 2-([2-(3-fluorophenyl)-5,6-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy)acetic acid]

The product (0.19 g, 0.53 mmol) of above-mentioned (28-a) and 1N NaOH (0.59 ml) was stirred with heating in methanol (5 ml) at 100°C. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and water was added to the residue, followed by extracting with ethyl acetate. The water layer was acidified with concentrated hydrochloric acid, extracted with ethyl acetate. The

extract was washed with water, followed by saturated NaCl solution, dried, and concentrated under reduced pressure to give 0.15 g of the title compound.

Example 29

5 5,6-dimethyl-2-(3-fluorophenyl)-3-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)-2-oxoethoxy]isoindolin-1-one

By using 0.15 g of 5,6-dimethyl-2-(3-fluorophenyl)-3-carboxymethyloxyisoindolin-1-one [IUPAC name: [2-[[2-(3-fluorophenyl)-5,6-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]oxy}acetic acid], 0.16 g of the title compound was obtained according to Example 3. melting point: 196-197°C
10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.15-2.37 (4H, m, piperazine), 2.25 (3H, s, NCH₃), 2.38 (3H, s, CH₃), 2.40 (3H, s, CH₃), 3.01-3.15 (2H, m, piperazine), 3.36-3.46 (1H, m, piperazine), 3.54-
15 3.64 (2H, m, piperazine and CH₂), 3.80 (1H, dd, CH₂), 6.58 (1H, s, CH), 6.88-6.93 (1H, m, PhH), 7.35-7.41 (1H, m, PhH), 7.43 (1H, s, C₄-H), 7.63-7.77 (2H, m, PhH), 7.67 (1H, s, C₇-H)

Example 30

20 (+)-5,6-dimethyl-3-propoxycarbonylmethyl-2-(3-pyridyl)-isoindolin-1-one [IUPAC name: propyl (+)-2-[5,6-dimethyl-3-oxo-2-(3-pyridinyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]acetate]
and (-)-5,6-dimethyl-3-propoxycarbonylmethyl-2-(3-pyridyl)-isoindolin-1-one [IUPAC name: propyl (-)-2-[5,6-dimethyl-3-
25 oxo-2-(3-pyridinyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]acetate]

(30-a) (+)-5,6-dimethyl-3-carboxymethyl-2-(3-pyridyl)-
isoindolin-1-one [IUPAC name: (+)-2-[5,6-dimethyl-3-oxo-2-
(3-pyridinyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]acetic acid] and
(-)-5,6-dimethyl-3-carboxymethyl-2-(3-pyridyl)isoindolin-1-
5 one [IUPAC name: (-)-2-[5,6-dimethyl-3-oxo-2-(3-pyridinyl)-
2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]acetic acid]

Racemic 5,6-dimethyl-3-carboxymethyl-2-(3-pyridyl)-
isoindolin-1-one [IUPAC name: 2-[5,6-dimethyl-3-oxo-2-(3-
pyridinyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]acetic acid] was
10 reacted with (-)-phenylethylamine to form a salt, and the
salt was subjected to fractional recrystallization using
ethanol. The resulting salt was treated with 1N
hydrochloric acid to give (+)-5,6-dimethyl-3-carboxymethyl-
2-(3-pyridyl)isoindolin-1-one [IUPAC name: (+)-2-[5,6-
15 dimethyl-3-oxo-2-(3-pyridinyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-
yl]acetic acid].

specific optical rotation $[\alpha]^{29}_D = +108.6^\circ$ (c=1.0,
chloroform : methanol = 1 : 1)

By using (+)-phenylethylamine, (-)-5,6-dimethyl-3-
20 carboxymethyl-2-(3-pyridyl)isoindolin-1-one [IUPAC name: (-)
)-2-[5,6-dimethyl-3-oxo-2-(3-pyridinyl)-2,3-dihydro-1H-
isoindol-1-yl]acetic acid] was obtained according to the
above-mentioned method.

specific optical rotation $[\alpha]^{29}_D = -106.4^\circ$ (c=1.0,
25 chloroform : methanol = 1 : 1)

(30-b) (+)-5,6-dimethyl-3-propoxycarbonylmethyl-2-(3-pyridyl)isoindolin-1-one [IUPAC name: propyl (+)-2-[5,6-dimethyl-3-oxo-2-(3-pyridinyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]acetate] and (-)-5,6-dimethyl-3-propoxycarbonylmethyl-2-(3-pyridyl)isoindolin-1-one [IUPAC name: propyl (-)-2-[5,6-dimethyl-3-oxo-2-(3-pyridinyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]acetate]

By using above-mentioned products of (+) isomer and (-) isomer respectively, optically active title compounds were obtained according to Example 8.

(+)-5,6-dimethyl-3-propoxycarbonylmethyl-2-(3-pyridyl)-isoindolin-1-one [IUPAC name: propyl (+)-2-[5,6-dimethyl-3-oxo-2-(3-pyridinyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]acetate] specific optical rotation $[\alpha]^{25}_D = +106.3^\circ$ (c=1.0, chloroform)

(-)-5,6-dimethyl-3-propoxycarbonylmethyl-2-(3-pyridyl)-isoindolin-1-one [IUPAC name: propyl (-)-2-[5,6-dimethyl-3-oxo-2-(3-pyridinyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]acetate] specific optical rotation $[\alpha]^{29}_D = -101.9^\circ$ (c=1.0, chloroform)

Example 31

Preparation for injection

(31-a) Hydrochloride (15 mg) of (-) isomer of the compound in Example 3 and sodium chloride (45.0 mg) were dissolved in distilled water for injection, and the total volume was

made up to 5.0 ml. The aqueous solution was filtered under sterile conditions to give a transparent injectable solution.

(31-b) Hydrochloride (15 mg) of (-) isomer of the compound
5 in Example 3 and glucose (250.0 mg) were dissolved in distilled water for injection, and the total volume was made up to 5.0 ml. The aqueous solution was filtered under sterile conditions to give a transparent injectable solution.

10 Pharmacological Test Example

The anesthetic effects of the compounds of the present invention were evaluated.

The compounds obtained in the above examples were used. Hydrochloride salt of the compound was dissolved in saline
15 to give the test composition. Some compounds, of which hydrochloride salts were not water-soluble, were dissolved in water in the presence of solubilizer, hydroxypropyl- β -cyclodextrin.

The respective test composition was administrated to
20 mice via the tail vein and the anesthetic effect was evaluated by occurrence and duration of loss of righting reflex. Results are shown in Table 9.

Table 9

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

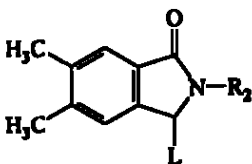
Table 9 (cont.)

Compound No.	Anesthetic activity	Compound No.	Anesthetic activity
Table 3 No.4	+	Table 4 No.5	++
Table 3 No.6	+++	Table 5 No.2	+
Table 3 No.7	++	Table 5 No.3	++
Table 3 No.14	+	Table 5 No.4	+++
Table 3 No.15	+	Table 5 No.5	+++
Table 3 No.19	++	Table 5 No.6	+
Table 3 No.23	++	Table 5 No.7	+++
Table 3 No.27	++	Table 5 No.10	++
Table 3 No.28(-)	++	Table 6 No.1	++
Table 3 No.29(-)	++	Table 6 No.2	++
Table 3 No.38	+	Table 6 No.4	+
Table 3 No.39	++	Table 7 No.1	+++
Table 3 No.49(-)	+++	Table 8 No.1	+++
Table 3 No.52(-)	++	Table 8 No.3	+++
Table 3 No.54(-)	++	Table 8 No.4	+++
Table 3 No.56(-)	+++	Table 8 No.5(-)	+++
Table 3 No.57(-)	++	Propofol	+++
Table 4 No.2	++	Thiopental Sodium	++

Therapeutic index (T.I.) of the compound was determined. The HD_{50} value, the minimum dose at which at least 30 seconds loss of righting reflex were observed in 50% of the injected mice, and the LD_{50} value, the 50% lethal dose were determined. Then the T.I. of LD_{50}/HD_{50} was obtained. Results are shown in Table 10. For the comparison purpose, the T.I. of clinically used intravenous anesthetics, propofol and thiopental sodium, which were disclosed in Japanese Patent Application Laid Open No. 50-

154410, are shown in the table.

Table 10



	R ₂	L	HD ₅₀ (mg/kg)	LD ₅₀ (mg/kg)	T. I.(mouse)
racemic			6.92	92.00	13.29
(+)			25.13	>120	>4.78
(-)			1.90	64.89	34.05
(-)			10.00	>120	>12.00
(-)			12.81	>120	>9.52
racemic			27.10	>100	>3.69
(+)			75.35	>120	>1.59
(-)			20.47	>120	>5.88
(-)			23.07	>120	>5.20
(-)			14.51	>120	>8.27
(-)			14.33	>120	>8.37
(-)			2.17	120	55.30
Propofol			13.5	58	4.14
Thiopental Sodium			23.5	100	4.26

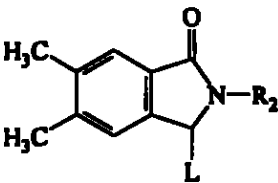
As shown in table 10, the 50% lethal dose (LD_{50}) of the test compound is much higher than the HD_{50} , which is an indicator of the anesthetic action, and the highest LD_{50} among the test compounds was more than 120mg/kg (i.v.).

5 This means that the anesthetic composition of the invention has a very wide safety margin. Propofol and thiopental sodium, most popular anesthetics, have significantly narrower safety margins.

Anesthesia induction time, the time from the complete

10 injection of the compound ($2 \times HD_{50}$) to loss of righting reflex, and after wake-up recovery time, the time from righting reflex was back to normal to the animal started to move spontaneously were determined. The results are shown in Table 11.

Table 11

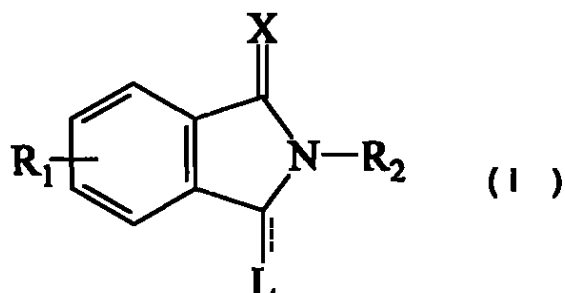


	R ₂	L	Anaesthetic induction time	after wake-up recovery time
(-)			0'00"	6'44"
(-)			0'23"	4'24"
racemic			0'13"	3'32"
(-)			0'02"	1'08"
Propofol			0'08"	4'02"

As shown in table 11, the isoindoline derivatives of the invention can provide rapid induction and recovery from anesthesia.

CLAIMS

1. A compound represented by formula (I):



wherein R_1 s are the same or different 1-3 groups, each
 5 of them is selected from the group consisting of C1-3 alkyl
 and C1-3 alkoxy; or when R_1 s are two adjacent groups, the
 two R_1 s taken together may form a saturated or unsaturated
 5- or 6- membered cyclic group which may have 1 or 2 hetero
 atoms selected from the group consisting of sulfur,
 10 nitrogen and oxygen:

X is oxygen or sulfur:

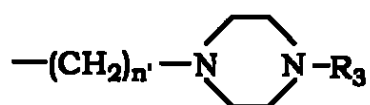
R_2 is selected from the group consisting of phenyl,
 benzyl, pyridyl, pyridylmethyl, pyrimidinyl, cyclohexyl,
 methylpiperazinyl, indanyl and naphthyl, all of which may
 15 optionally be substituted; provided that when R_2 is phenyl,
 the 3- and 4- positions of the phenyl moiety are not
 substituted by alkoxy groups at the same time:

==== represents a single bond or double bond: and

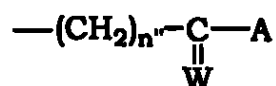
L is

20 $-(CH_2)_n-H$

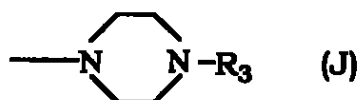
wherein n is an integer of 1-8;



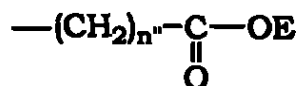
wherein R_3 is selected from the group consisting of hydrogen, linear or branched C1-8 alkyl, C1-3 alkyl substituted by at least one fluorine atoms, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclohexylmethyl, benzyl, 2-pyridyl and 2-pyrimidinyl groups, n' is an integer of 1-3;



wherein W is oxygen or sulfur atom, A is selected from the group consisting of linear or branched C1-5 alkyl, 2-dimethylaminoethylamino, 2-thiazolylamino, 4-methylhomopiperazinyl, 4-piperidinopiperidino, dimethylaminoanilino, pyridylamino, piperidino, 4-ethoxycarbonyl piperidino, 4-carboxypiperidino and a group represented by formula (J)

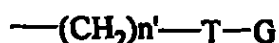


wherein R_3 is as defined above, n'' is an integer of 0-3;

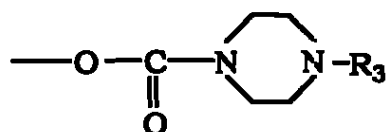


wherein E is selected from the group consisting of hydrogen, linear or branched C1-6 alkyl or alkenyl, C1-3 alkyl substituted by at least one fluorine atoms, 2-methoxyethyl,

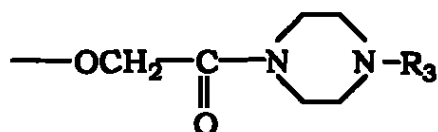
2-methylthioethyl, 2-dimethylaminoethyl, phenyl, pyridyl, benzyl, pyridylmethyl, cyclopentyl, cyclohexyl, tetrahydro-2H-pyranyl, cyclohexylmethyl, 1-methyl-4-piperidyl, indanyl, 1,3-benzodioxolyl and 1H-indolyl, wherein phenyl and pyridyl may optionally be substituted by the group consisting of halogen, methyl, methoxy, isopropyl and allyl, provided that when R₁ is 7-methoxy and R₂ is phenyl, E is not alkyl, n" is an integer of 0-3;



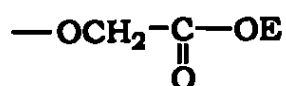
wherein T is oxygen, sulfur or NH, G is selected from the group consisting of hydrogen, linear or branched C1-5 alkyl, C1-3 alkyl substituted by at least one fluorine atoms, 2-methoxyethyl and alkylcarbonyl, n' is an integer of 1-3;



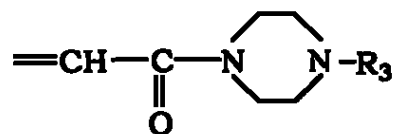
wherein R₃ is as defined above;



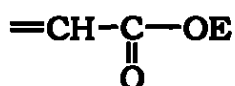
wherein R₃ is as defined above;



wherein E is as defined above;



wherein R₃ is as defined above; or



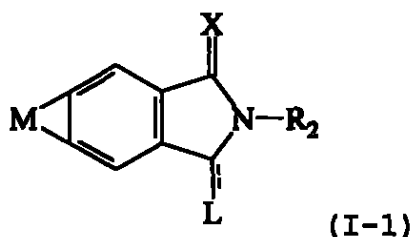
wherein E is as defined above

or a salt thereof.

2. The compound of Claim 1, wherein R_1 s are two groups
5 and selected from the group consisting of methyl, ethyl and methoxy.

3. The compound of Claim 2, wherein R_1 is 5,6-dimethyl.

4. The compound of Claim 1, which is represented by
formula (I-1):



wherein M represents together with the isoindoline
structure a saturated or unsaturated 5- or 6- membered
cyclic group which may optionally have 1 or 2 hetero atoms
selected from the group consisting of sulfur, nitrogen and
15 oxygen;

X, R_2 and L are as defined in Claim 1
or a salt thereof.

5. The compound of Claim 4, wherein M is selected from
the group consisting of

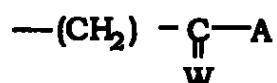
20 $-CH_2CH_2CH_2-$

$-CH_2OCH_2-$ and

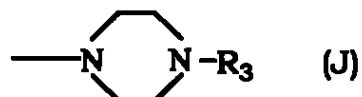
-OCH₂O-.

6. The compound of any one of Claims 1-5, wherein R₂ is an optionally substituted phenyl or an optionally substituted pyridyl.

5 7. The compound of any one of Claims 1-6, wherein L is



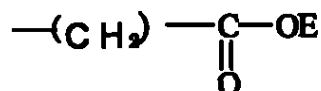
wherein W is oxygen, A is selected from the group consisting of linear or branched C1-5 alkyl and a group of formula (J):



10

wherein R₃ is methyl or isopropyl.

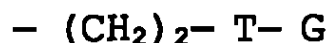
8. The compound of any one of Claims 1-6 wherein L is



wherein E is selected from the group consisting of propyl, isobutyl and phenyl substituted by at least one of methyl and/or methoxy.

15

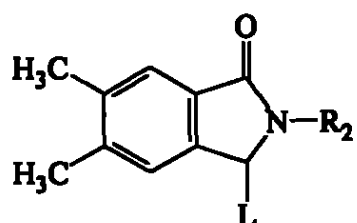
9. The compound of any one of Claims 1-6, wherein L is



wherein T is oxygen or sulfur, G is ethyl or propyl.

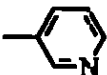
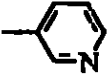
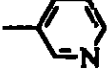
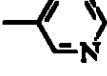
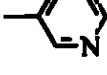
20

10. The compound of Claim 1, which is represented by the formula:



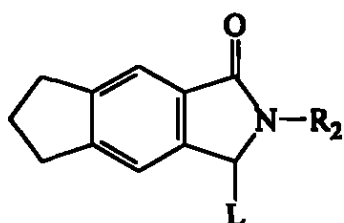
wherein R_2 and L are selected from the following combinations:

R_2	L
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_4\text{H}_8$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_4\text{H}_8$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_4\text{H}_8$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{C}_4\text{H}_8$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{C}_4\text{H}_8$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{C}_4\text{H}_8$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_4\text{H}_8$

R_2	L
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})_2$

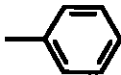
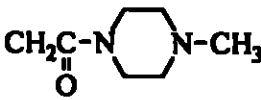
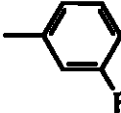
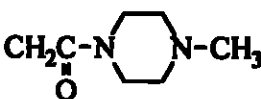
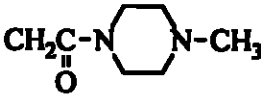
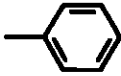
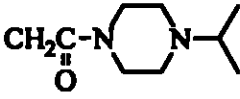
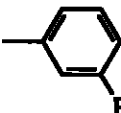
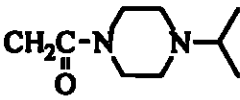
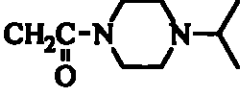
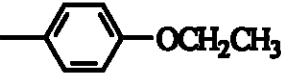
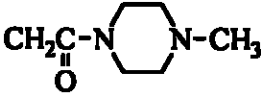
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

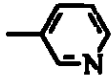
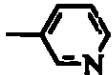
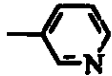
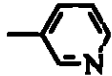
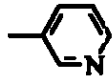
11. The compound of Claim 1, which is represented by the formula:



5

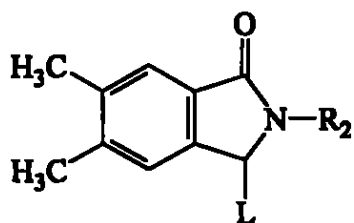
wherein R_2 and L are selected from the following combinations:

R ₂	L
	
	
	
	
	
	
	

R_2	L
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_{11}$

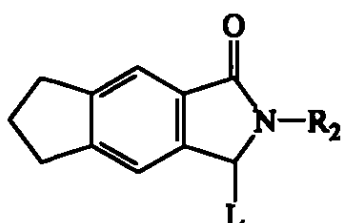
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

12. The compound of Claim 1 wherein represented by the formula

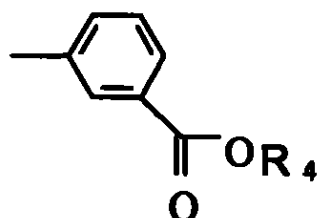


5

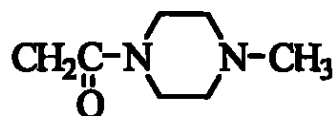
or



wherein R_2 is



wherein R₄ is selected from the group consisting of C1-5 alkyl, optionally substituted phenyl and optionally substituted benzyl, and L is



5

13. An anesthetic composition for inducing sedative effect and anesthesia in a mammal, comprising an anesthetic effective amount of the compound of any one of Claims 1-12 and a pharmaceutically acceptable carrier.

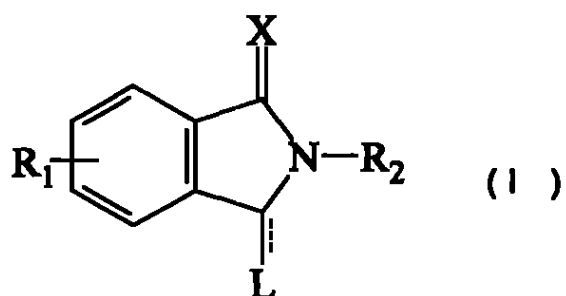
10 14. The composition of Claim 13, which is for intravenous injection.

15. Use of a compound of any one of Claims 1-12 for manufacturing a pharmaceutical composition for inducing sedative effect and anesthesia in a mammal.

15 16. A method for inducing sedative effect and anesthesia in a mammal, comprising the step of administering an anesthetic effective amount of the compound of any one of Claims 1-12 to the subject in need of anesthesia.

ABSTRACT

Provided is a novel isoindoline compound of the formula (I):



5 The compound is useful for anesthesia by inducing sedation in a mammal.

DERIVADOS DE ISOINDOLINADESCRIPCIÓNCAMPO DE LA INVENCION

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

TÉCNICA RELACIONADA

Se ha informado que muchos compuestos que tienen estructura de isoindolina tienen efectos sobre el sistema nervioso central. La mayoría de esos informes tenían por objeto desarrollar tranquilizantes, antiespasmódicos o ansiolíticos (solicitudes de patentes japonesas publicadas Nos. 47-12322 y 58-189163). Hasta ahora no se ha informado sobre algún derivado de isoindolina que tuviera propiedades anestésicas.

Para los agentes que afectan el SNC, especialmente los anestésicos endovenosos, se desea una rápida inducción y recuperación de la anestesia. Para preparar una forma de dosificación inyectable, se desea también que los compuestos anestésicos sean solubles en agua. Sin embargo, los compuestos anestésicos usados clínicamente, por ejemplo, propofol (2,6-diisopropilfenol), son levemente solubles en agua y por lo tanto, los anestésicos endovenosos usados clínicamente son provistos en forma de emulsión con aceite de

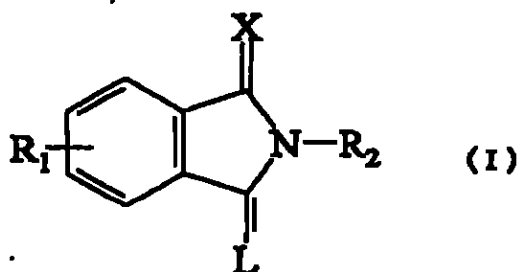
soja, glicerina y fosfolípido de huevo purificado. Debido a esta formulación, los productos endovenosos clínicos tienen efectos colaterales tales como dolor venoso durante la inyección y deposición de lípidos como así también alta susceptibilidad a la infección microbiana.

Hasta ahora no se ha informado sobre algún agente activo con respecto al SNC que sea suficientemente soluble o miscible en agua, como así también que no induzca, o induzca pocos, efectos colaterales.

RESUMEN DE LA INVENCION

Un objeto de la presente invención es el de proveer un nuevo compuesto soluble en agua o miscible en agua útil para elaborar un anestésico, especialmente un anestésico endovenoso.

La presente invención provee un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde los R_1 son los grupos 1-3 iguales o diferentes, seleccionándose cada uno de ellos entre el grupo compuesto por alquilo C1-3 y alcoxi C1-3, o cuando los R_1 son dos grupos adyacentes, los dos R_1 tomados juntos pueden formar un

3

grupo cíclico de 5 o 6 miembros, saturado o insaturado, que puede tener 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por azufre, nitrógeno y oxígeno;

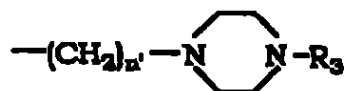
X es oxígeno o azufre;

R₂ es seleccionado entre el grupo compuesto por fenilo, bencilo, piridilo, piridilmetilo, pirimidinilo, ciclohexilo, metilpiperazinilo, indanilo y naftilo, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos; siempre que cuando R₂ es fenilo, las posiciones 3 y 4 de la parte fenilo no este sustituidas simultáneamente por grupos alcoxi;

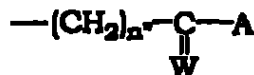
----- representa un enlace simple o un enlace doble;

y

L es $-(CH_2)_n-H$ en donde n es un entero de 1-8;



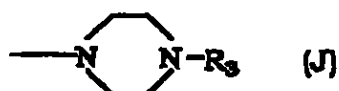
en donde R₃ es seleccionado entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C1-8 lineal o ramificado, alquilo C1-3 sustituido por al menos un átomo de flúor, grupos ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclohexilmetilo, bencilo, 2-piridilo y 2-pirimidinilo, n' es un entero de 1-3;



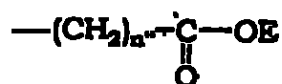
en donde W es un átomo de oxígeno o azufre, es seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo C1-8

4

lineal o ramificado, 2-dimetilaminoetilamino, 2-tiazolilamino, 4-metilhomopiperazinilo, 4-piperidinopiperidino, dimetilaminoanilino, piridilamino, piperidino, 4-etoxycarbonilpiperidino, 4-carboxipiperidino y un grupo representado por la fórmula (J)



en donde R_3 es como se definió más arriba, n'' es un entero de 0-3;



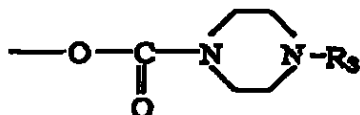
en donde E es seleccionado entre el grupo compuesto por hidrógeno, alqueno o alquilo C1-6 lineal o ramificado, alquilo C1-3 sustituido por al menos un átomo de flúor, 2-metoxietilo, 2-metiltioetilo, 2-dimetilaminoetilo, fenilo, piridilo, bencilo, piridilmetilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidro-2H-pirano, ciclohexilmetilo, 1-metil-4-piperidilo, indanilo, 1,3-benzodioxolilo y 1H-indolilo, en donde fenilo y piridilo pueden estar opcionalmente sustituidos por el grupo compuesto por halógeno, metilo, metoxi, isopropilo y alilo, siempre que cuando R_1 es 7-metoxi y R_2 es fenilo, E no sea alquilo, n'' es un entero de 0-3;



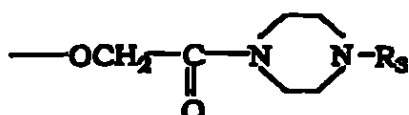
en donde T es oxígeno, azufre o NH, G es

5

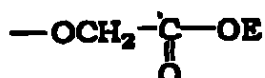
seleccionado entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C1-5 lineal o ramificado, alquilo C1-3 sustituido por al menos un átomo de flúor, 2-metoxietilo y alquilcarbonilo, n' es un entero de 1-3;



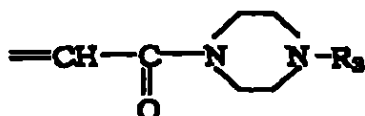
en donde R₃ es como se definió más arriba;



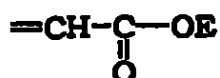
en donde R₃ es como se definió más arriba;



en donde E es como se definió más arriba;



en donde R₃ es como se definió más arriba; c



en donde E es como se definió más arriba;

o una sal del mismo.

El compuesto de la presente invención puede inducir una excelente acción sedante en un mamífero y por lo tanto, es usado preferentemente para elaborar una anestesia.

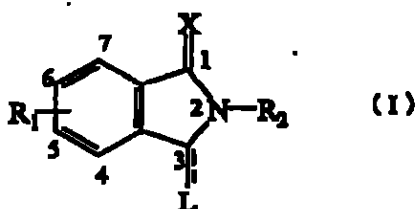
La presente invención provee además una composición anestésica para inducir un efecto sedante y anestésico en un mamífero que comprende el compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo

farmacéuticamente aceptable. La composición anestésica de la invención es especialmente útil como una anestesia endovenosa.

Adicionalmente, la presente invención provee el uso del compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéutica del mismo para elaborar una composición farmacéutica para inducir un efecto sedante y anestésico en un mamífero.

Además, la presente invención provee un método para proveer anestesia en un mamífero que requiere anestesia, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

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



En la presente memoria y en las reivindicaciones, las definiciones de L son descriptas con o sin el enlace entre el esqueleto de la isoindolina. La definición con el enlace define "-----L", y la sin el enlace define "L".

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

En una forma de realización preferida de la presente invención los R_1 de la fórmula (I) pueden ser uno o dos grupos, que pueden ser iguales o diferentes, y son seleccionados entre el grupo compuesto por metilo, etilo y metoxi. El número de R_1 es preferentemente 2. Especialmente el compuesto 5,6-dimetilo, es decir, el compuesto de la fórmula (I) en donde las dos posiciones 5 y 6 son sustituidas por metilo. En otra forma de realización preferida de la invención, dos R_1 en las posiciones 5 y 6 de la estructura de isoindolina tomados juntos forman un grupo cíclico de 5 miembros que puede tener uno o dos átomos de oxígeno.

X representa oxígeno o azufre, y se prefiere oxígeno.

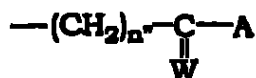
R_2 es seleccionado entre el grupo compuesto por fenilo, bencilo, piridilo, piridilmetilo, pirimidinilo, ciclohexilo, metilpiperazinilo, indanilo y naftilo, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos. Cuando R_2 es fenilo, las posiciones 3 y 4 del fenilo no son sustituidas por grupos alcoxi simultáneamente. Para R_2 se prefieren especialmente fenilo opcionalmente sustituido y piridilo opcionalmente sustituido.

R_2 puede tener opcionalmente 1-3, más preferentemente 1 o 2 sustituyentes. Ejemplos de los sustituyentes pueden incluir halógenos, tales como flúor, cloro, bromo y yodo, hidroxilo, alquilo C1-4, tales como, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo e isobutilo, alcoxi C1-4, tales como,

metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi, trifluorometilo, alquilo C1-3 sustituido por al menos un átomo de flúor, tales como, trifluorometoxi, trifluoroetoxi y trifluoropropoxi, amida, carboxi, ciano, alquiltio C1-4, tales como, metiltio, etiltio, propiltio y butiltio, nitro, amino, metilamino, dimetilamino, dimetilaminometilo, dipropilaminometilo, metilenodioxi, fenoxi, benciloxi, alcanoiloxi C2-5, tales como acetoxi, propioniloxi y butiriloxi, ω-hidroxi alquilo C1-3, tales como, hidroximetilo e hidroxietilo, alcanoiloxi C2-5-alquilo C1-3, tales como acetiloximetilo, acetiloxietilo y propioniloxiamino; alcanoilamino C2-5 tales como acetilamino y propionilamino; alcóxicarbonilo, tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo y butoxicarbonilo, fenoxicarbonilo y benciloxicarbonilo.

Cuando R_2 tiene un sustituyente, el sustituyente puede estar en cualquier posición de R_2 . Cuando R_2 es fenilo, la parte fenilo preferentemente no tiene sustituyente o tiene un sustituyente de flúor en la posición 3 o 4, de alcóxi C1-4 en la posición 4, de alcóxicarbonilo, metilamino o dimetilamino en la posición 3. Cuando R_2 es piridina, no se prefiere un sustituyente.

De acuerdo con la presente invención, cuando L es

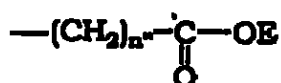


w representa oxígeno o azufre y se prefiere el oxígeno. A es seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo C1-5 lineal o ramificado, 2-dimetilaminoetilamino, 2-tiazolilamino, 4-metilhomopiperazinilo, 4-piperidinopiperidino, dimetilaminoanilino, piridilamino, piperidino, 4-etoxycarbonilpiperidino, 4-carboxipiperidino y un grupo de la fórmula (J):



. Cuando A es (J), ejemplos de R₃ pueden incluir hidrógeno, alquilo C1-8 lineal o ramificado alquilo C1-3 sustituido por al menos un átomo de flúor, tales como 3,3,3-trifluoropropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclohexilmetilo, bencilo, 2-piridilo y 2-pirimidinilo. El A preferido es alquilo C1-5, especialmente alquilo lineal, o el grupo de fórmula (J), especialmente el grupo (J) en donde R₃ es metilo o isopropilo. n es preferentemente 1 o 2 y especialmente 1.

De acuerdo con la presente invención, cuando L es



, E es seleccionado entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquenilo o alquilo C1-6 lineal o ramificado, alquilo C1-3 sustituido por al menos un átomo de flúor, tales como, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-metoxietilo, 2-metiltioetilo, 2-dimetilaminoetilo, fenilo, piridilo, bencilo, piridilmetilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidro-2H-

piranilo, ciclohexilmetilo, 1-metil-4-piperidilo, indanilo, 1,3-benzodioxolilo y 1H-indolilo. Cuando R_1 es metoxi en la posición 7 de la estructura isoindolina (7-metoxi) y R_2 es fenilo, E no es un alquilo.

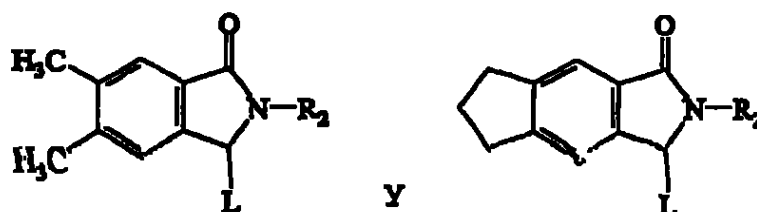
Cuando E es fenilo o piridilo, podrá ser sustituido por halógeno, metilo, metoxi, isopropilo o alilo. Cuando E es un alquilo se prefieren propilo e isobutilo. Preferentemente E incluye también fenilo sustituido por metilo y/o metoxi.

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

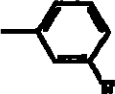
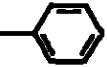
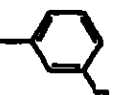
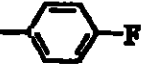
Cuando L es $-(CH_2)_{n'}-T-G$, n' es un entero de 1-3 preferentemente 2. T es oxígeno, azufre o NH, se prefiere especialmente oxígeno o azufre.

G es seleccionado entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C1-5 lineal o ramificado, alquilo C1-3 sustituido por al menos un átomo de flúor, 2-metoxietilo y alquilcarbonilo. Se prefieren especialmente etilo y propilo.

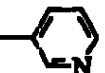
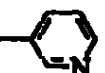
De acuerdo con la presente invención, compuestos especialmente preferidos son los siguientes:



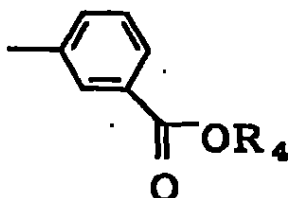
en donde R_2 y L son seleccionados entre las combinaciones mostradas más abajo:

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

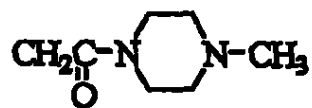
12

R_2	L
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})$

Adicionalmente a los indicados más arriba, también se usa preferentemente el compuesto de cualquiera de las fórmulas indicadas más arriba en donde R_2 es:



en donde R_4 es seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo C1-5, fenilo opcionalmente sustituido y bencilo opcionalmente sustituido, y L es:

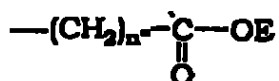


Ejemplos de sustituyentes en el fenilo o bencilo de R_4 pueden incluir halógeno, metilo, metoxi, isopropilo y alilo. Preferentemente R_4 es alquilo o fenilo.

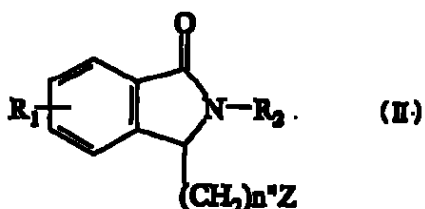
Síntesis del compuesto

Los métodos para sintetizar el compuesto de la invención se ilustran más abajo. Los métodos indicados más abajo son sólo ejemplos y el compuesto de la invención puede ser preparado por cualquiera de los métodos conocidos.

① Compuesto de fórmula (I) en donde L es:

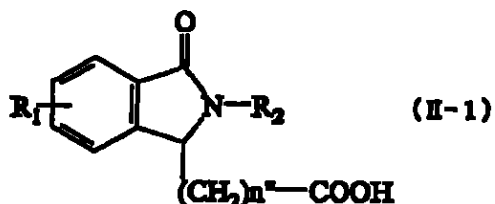


en donde n'' y E son como se definieron más arriba pueden ser preparados, por ejemplo, hidrolizando el compuesto (II):



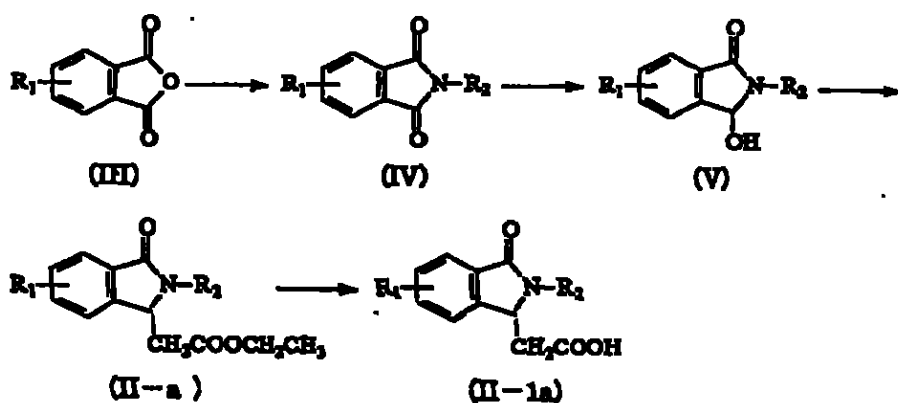
en donde R_1 y R_2 son como se definieron más arriba, Z es $COOCH_2CH_3$ o CN y luego, si se desea, esterificando el ácido carboxílico obtenido. Más precisamente:

(1) Compuesto de fórmula (II) en donde Z es un grupo carboxilo, tal como la fórmula (II-1):



en donde R_1 , R_2 y n'' son como se definieron más arriba pueden ser preparados de acuerdo con el método descrito a continuación:

i) El compuesto en donde $n'' = 1$ puede ser preparado de acuerdo con el esquema que se muestra a continuación:



(R_1 y R_2 son como se definieron más arriba).

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

El anhídrido 3,5-dimetilftálico (III-1) puede ser preparado calentando la mezcla de 4,6-dimetil-2-pirona y anhídrido cloro maleico.

El anhídrido 4,5-dimetilftálico (III-2) puede ser preparado calentando el anhídrido ácido, que se obtiene haciendo reaccionar 2,3-dimetil-1,3-butadieno y anhídrido

maleico, en ácido acético junto con bromo.

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

El anhídrido 3,6-dimetilftálico puede ser obtenido de acuerdo con J. Amer. Chem. Soc., 66, 733 (1944).

El anhídrido 4,5-dietilftálico (III-3) puede ser preparado convirtiendo el compuesto diciano obtenido de acuerdo con J. Heterocyclic Chem. 22, 575 (1985) en el ácido dicarboxílico correspondiente con ácido sulfúrico seguido por deshidratación (ciclización) con anhídrido acético.

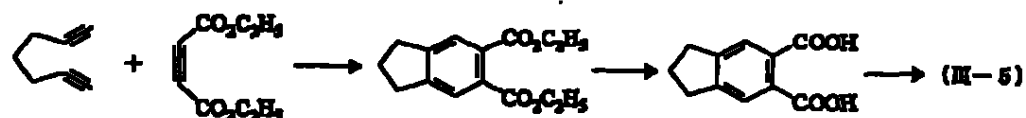
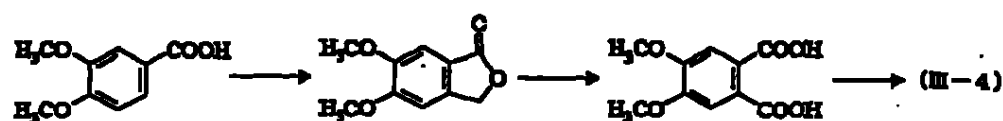
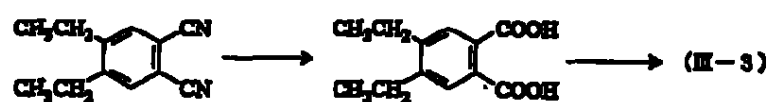
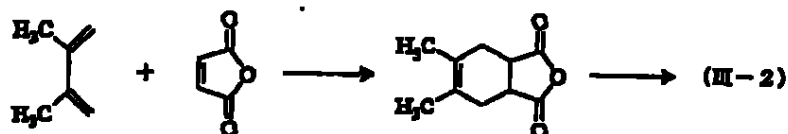
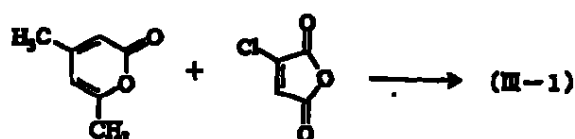
El anhídrido 4,5-dimetoxiftálico (III-4) puede ser preparado calentando el ácido 3,4-dimetoxibenzoico en formalina saturada con gas de cloruro de hidrógeno para dar la lactona correspondiente; convirtiendo la lactona en ácido dicarboxílico con hidróxido de sodio y permanganato de potasio seguido por deshidratación (ciclización) con anhídrido acético.

El anhídrido 5,6-indandicarboxílico (III-5) puede ser preparado haciendo reaccionar 1,6-heptadieno y dietil acetilenodicarboxilato para dar el compuesto diéster, convirtiendo el compuesto diéster en el compuesto del ácido dicarboxílico con ácido clorhídrico seguido por deshidratación (ciclización) con anhídrido acético.

El anhídrido 5,6,7,8-tetrahidro-2,3-naftaleno-

dicarboxílico y el anhídrido 1,3-dihidro-2-benzofuran-5,6-dicarboxílico pueden ser preparados a partir de 1,7-octadiino y éter propargílico respectivamente de la misma manera que el compuesto (III-5).

El anhídrido 1,3-benzodioxol-5,6-dicarboxílico puede ser obtenido a partir de 1,2-dibromo-4,5-(metilenodioxo)benceno de la misma manera que el compuesto (III-3).

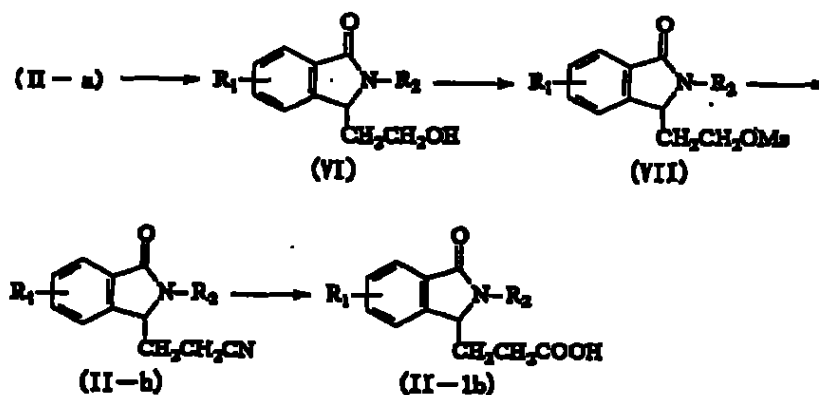


El compuesto de partida (III) apropiado así obtenido es calentado en ácido acético o dimetilformamida con un compuesto amina de fórmula: $\text{R}_2\text{-NH}_2$ (en donde R_2 es como se definió más arriba) para dar el compuesto (IV).

De acuerdo con el método descripto en la solicitud de patente japonesa publicada No. 58-189163, el compuesto (IV) es reducido con borohidruro de sodio en una solución mixta de metanol y tetrahidrofurano para dar el compuesto (V) y el compuesto (V) en tolueno es calentado con $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOCH}_2\text{CH}_3$ para dar el compuesto (II-a) y luego, el compuesto (II-a) es hidrolizado para dar el compuesto (II-1a).

ii) Compuesto de fórmula (II-1b) (Compuesto de fórmula (II-1) en donde $n'' = 2$)

El compuesto (II-1b) puede ser obtenido de acuerdo con el esquema como se muestra más abajo usando el compuesto (II-a) ($n'' = 1$) como un material de partida.



[En el esquema arriba, R_1 y R_2 son como se definieron más arriba, Ms representa un grupo metanosulfonilo].

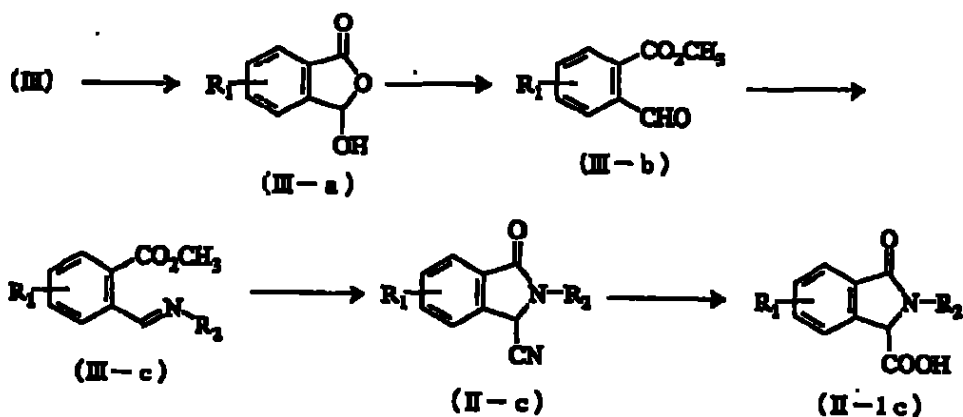
De acuerdo con el método descripto en la solicitud de patente japonesa publicada No. 58-189163, el compuesto (II-a) en tetrahidrofurano es reducido con borohidruro de litio para

dar el compuesto (VI), luego se hace reaccionar con cloruro de metanosulfonilo para dar el compuesto mesilado (VII). . . . compuesto se calienta luego con cianuro de potasio en etanol acuoso para dar el compuesto (II-b) y se hidroliza con un ácido para dar el compuesto (II-1b) en donde n'' es 2.

Cuando R_2 es un grupo piridilo, el compuesto (II-a) puede ser reducido calentando el compuesto en metanol con borohidruro de sodio en exceso.

iii) $n'' = 0$

El compuesto (II-1c), o el compuesto (II-1) en donde $n'' = 0$, puede ser obtenido de acuerdo con el esquema mostrado más abajo usando el compuesto (III) mostrado más arriba como un material de partida.

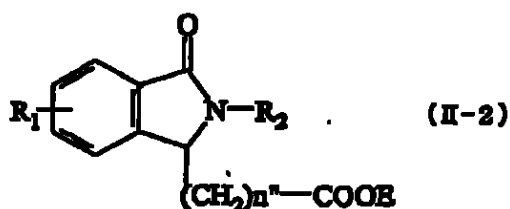


[R_1 y R_2 son como se definieron más arriba].

El compuesto (III) es reducido con tri-tert-butoxialuminohidruro de litio de acuerdo con Tetrahedron, 24, 2443 (1968) para dar el compuesto (III-a), y luego es convertido en (III-b) de acuerdo con Aust. J. Chem., 34, 15

(1981). El compuesto (III-b) se hace reaccionar con u. compuesto amina R_2-NH_2 [en donde R_2 es como se definió más arriba] para dar el compuesto (III-c). El compuesto (III-c) así obtenido se hace reaccionar con cianotrimetilsilano de acuerdo con J. Org. Chem., 54, 2417 (1989) para efectuar la ciclización y se obtiene el compuesto (II-c). Luego se obtiene el compuesto (II-1c) hidrolizando el compuesto (II-c) con un ácido.

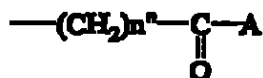
(2) Compuesto (II-2)



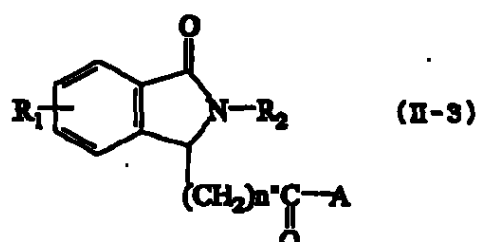
[R_1 y R_2 son como se definieron más arriba, E es como se definió más arriba con la excepción de que E no es hidrógeno].

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

② El compuesto de fórmula (I) en donde L es:



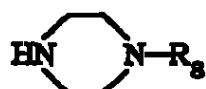
o el compuesto (II-3):



en donde R_1 , R_2 , A y n'' son como se definieron más arriba se prepara mediante los siguientes métodos:

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

El compuesto amina de la fórmula:



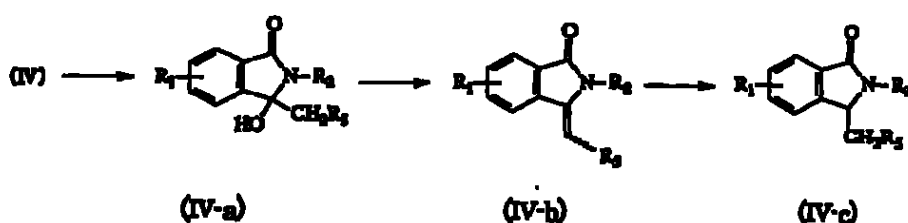
en donde R_3 es seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C3-8 lineal o ramificado, alquilo C1-3 sustituido por al menos un átomo de flúor, ciclopentilo, cicloheptilo y ciclohexilmetilo, puede ser obtenido de acuerdo con J. Med. Chem., 42, 2870 (1999).

El compuesto (I), en donde L tiene una part. alquilcetona en su terminal, o el compuesto (II-3) en donde A es alquilo C1-5, puede ser obtenido haciendo reaccionar el

compuesto (V) arriba descripto con el compuesto (VIII):

$\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}-\text{R}_7$ (VIII) en donde, R_7 es alquilo C1-5. El compuesto (VIII) puede ser obtenido de acuerdo con Synthesis, 1055 (1987).

③ El compuesto (I), en donde L es $-(\text{CH}_2)_n-\text{H}$ puede ser obtenido de acuerdo con el esquema mostrado más abajo usando el compuesto (IV) como el material de partida.



[en donde R_1 y R_2 son como se definieron más arriba, R_5 es alquilo].

El compuesto (IV) se hace reaccionar con un reactivo de Grignard de $\text{R}_5\text{-MgBr}$ (en donde R_5 es alquilo) para dar el compuesto (IV-a), y se hace reaccionar adicionalmente en presencia de trietilsilano y ácido trifluoroacético en diclorometano para dar el compuesto (IV-b) y luego, se reduce con catalizador de paladio sobre carbón para dar el compuesto (IV-c).

④ El compuesto (I), en donde L es:

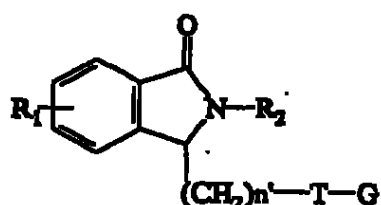


en donde T, G y n' son como se definieron más arriba con la excepción de que G no es hidrógeno o

alquilcarbonilo,

puede ser preparado haciendo reaccionar el compuesto (VII) con un alcohol, tiol o amina representado por: G-T-H (en donde G y T son como se definieron más arriba, con la excepción de que G no es hidrógeno o alquilcarbonilo).

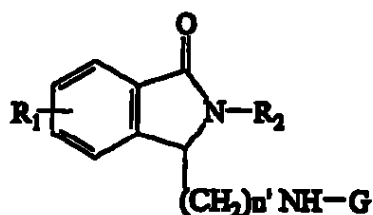
(1) El compuesto en donde T es oxígeno o azufre, o el compuesto mostrado a continuación:



en donde R_1 y R_2 son como se definieron más arriba, T es oxígeno o azufre, G es alquilo C1-5 lineal o ramificado alquilo C1-3 sustituido por al menos un flúor o 2-metoxi etilo, n' es un número entero de 1-3,

puede ser obtenido haciendo reaccionar el compuesto (VII) con alcoholato o tiolato correspondientes calentando. El alcoholato o tiolato puede ser preparado a partir del alcohol o tiol correspondiente y sodio metálico.

(2) El compuesto en donde T es NH o el compuesto mostrado a continuación:



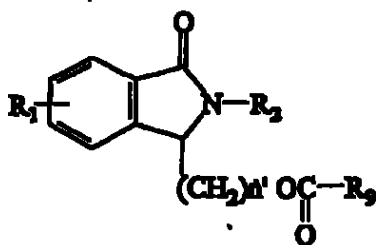
23

en donde R_1 , R_2 y n' son como se definieron más arriba, G es alquilo inferior, puede ser obtenido por el compuesto (VII) con la amina correspondiente.

⑤ El compuesto de fórmula (I) en donde L es:

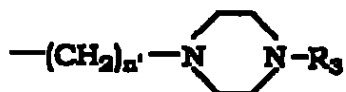


en donde T es oxígeno y G es alquilcarbonilo, o el compuesto que se muestra a continuación:

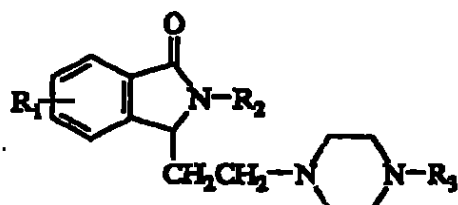


en donde R_1 , R_2 y n' son como se definieron más arriba, R_3 es alquilo inferior, puede ser obtenido haciendo reaccionar el compuesto (VI) con un compuesto de cloruro ácido de $:Cl-CO-R_3$, en donde R_3 es como se definió más arriba.

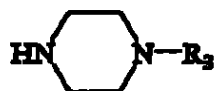
⑥ El compuesto de fórmula (I) en donde L es:



en donde n' y R_3 son como se definieron más arriba, por ejemplo, el compuesto mostrado a continuación:

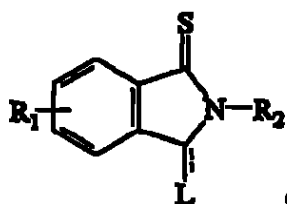


en donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definieron más arriba,
puede ser preparado haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IX):



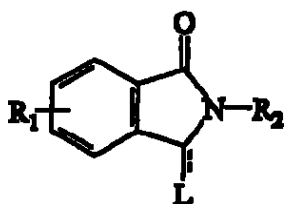
(IX) en donde R_3 es como se definió más arriba
con el compuesto (VII) en presencia de trietilamina.

⑦ Compuesto de fórmula (I) en donde X es azufre o e.
compuesto que se muestra a continuación:



en donde R_1 , R_2 y L son como se definieron más
arriba

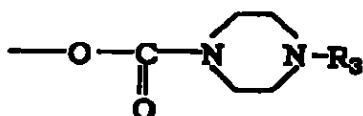
puede ser obtenido haciendo reaccionar un compuesto de:



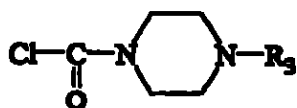
en donde R_1 , R_2 y L son como se definieron más

arriba, con 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro (reactivo de Lawesson) en tolueno, calentando.

⑧ El compuesto de fórmula (I), en donde L es:

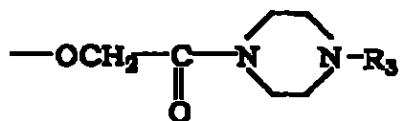


en donde R₃ es como se definió más arriba, puede ser obtenido haciendo reaccionar el compuesto (V) con el compuesto:

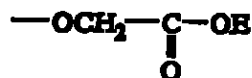


en donde R₃ es como se definió más arriba, de acuerdo con la solicitud de patente japonesa publicada No. 47-12322.

⑨ El compuesto de fórmula (I), en donde L es:

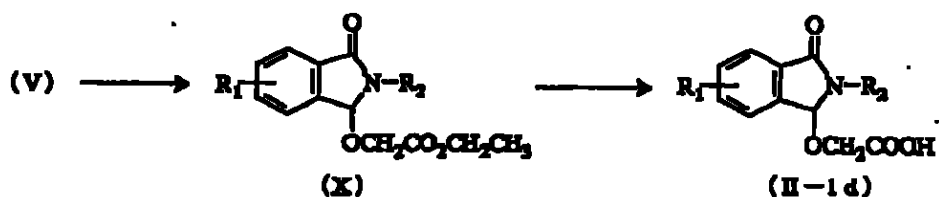


o

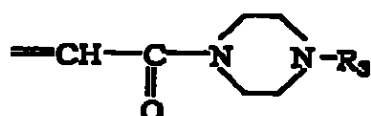


en donde R₃ y E son como se definieron más arriba, puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (V) con hidruro de sodio y luego haciendo reaccionar con bromoacetato de etilo para dar el compuesto (X), y luego hidrolizando el

compuesto (X) con un álcali para dar el compuesto de ácido carboxílico (II-1d) y seguido por esterificación o amidación.

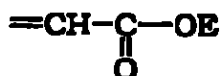


● El compuesto de fórmula (I), en donde L es:



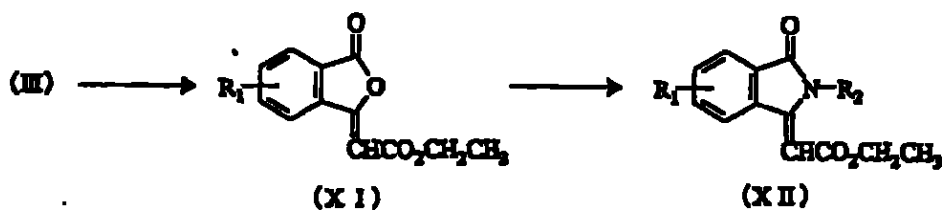
en donde R_3 es como se definió más arriba,

o



en donde E es como se definió más arriba,

puede obtenerse convirtiendo el compuesto (III) en el compuesto (XI) indicado más abajo de acuerdo con Aust. J. Chem., 35, 2077 (1982), y haciendo reaccionar el compuesto con una amina de $\text{:R}_2\text{-NH}_2$ (en donde R_2 es como se definió más arriba) calentando para dar el compuesto (XII). Luego hidroliza el compuesto con un álcali y luego se esterifica o se amida para dar el compuesto deseado.



Los compuestos de fórmula (I), en donde el extremo de L es un grupo carboxilo, tal como el de (II-1), pueden ser provistos como una sal metálica con sodio, potasio o calcio.

Cuando el compuesto de fórmula (I) es básico, el compuesto puede ser provisto como una sal de adición de ácidos, especialmente la sal farmacéuticamente aceptable con un ácido. Ejemplos de la sal pueden incluir sales inorgánicas tales como clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato y bromhidrato y sales orgánicas tales como acetato, propionato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, malato, oxalato, benzoato, metanosulfonato y bencenosulfonato.

El compuesto de la invención puede tener isómeros ópticos y el alcance de la invención cubre ambos isómeros ópticos y el compuesto racémico. Generalmente, el compuesto de la presente invención se obtiene como racémico y puede ser dividido en los isómeros ópticos de una manera convencional conocida en la técnica.

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

Los tres componentes de la anestesia son sedación (inconciencia), analgesia (bloqueo de la recepción y la transmisión de la sensación de dolor) y relajación muscular (bloqueo del movimiento corporal indeseado o respuesta refleja peligrosa). Después de la anestesia clínica, los compuestos que tienen actividades respectivas se usan en

combinación en la anestesia, según se requiera. Los derivados de isoindolina de la presente invención tienen excelentes propiedades sedantes sobre los mamíferos tales como los seres humanos y por lo tanto se usan efectivamente como un anestésico para los mamíferos.

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

El compuesto de la presente invención puede ser preparado fácilmente siendo soluble en agua o miscible en agua formando una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o preparando una solución con un solubilizante. Por consiguiente, el compuesto de la presente invención es útil para la elaboración de una composición anestésica endovenosa ideal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir a las mencionadas más arriba.

La composición anestésica de la presente invención puede ser formulada para ser administrada en forma oral o parenteral, tal como en forma endovenosa, epidural, espinal, subcutánea o intramuscular a un mamífero tal como un ser humano. Ejemplos de la forma de dosificación de la composición pueden incluir comprimidos, gránulos, cápsulas, solución inyectable, solución oftálmica, ungüento ocular y

supositorios. Preferentemente, la composición de la invención es una composición anestésica endovenosa preparada disolviendo el compuesto con o sin un solubilizante en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos de los vehículos farmacéuticamente aceptables usados en la composición de la presente invención pueden incluir agua purificada, solución salina, solvente para inyección y solución de Ringer, prefiriéndose la solución salina.

La mayoría de las sales farmacéuticamente aceptable de compuesto (I) son solubles en agua y algunos compuestos insolubles en agua pueden ser disueltos en agua con un solubilizante. Ejemplos de solubilizantes pueden incluir ciclodextrina, glicerina, etanol, propilenglicol y polietilenglicol.

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

La composición anestésica de la invención puede comprender además otros ingredientes, que se usan en una composición anestésica convencional. Los otros ingredientes pueden incluir, pero no están limitados a, un agente isotónico tal como cloruro de sodio y glucosa; agente tampón tal como citrato de calcio, citrato de sodio, acetato de

potasio, acetato de sodio, hidrógeno fosfato de sodio, dihidrógeno fosfato de potasio; antisépticos tales como alcohol bencílico y fenol; antioxidantes tales como piro-sulfito de sodio, hidrógeno sulfito de sodio y ácido ascórbico; conservantes tales como cloruro de benzetonio, cloruro de benzalconio, fenol, cresol, clorobutanol y alcohol bencílico; y reactivos quelantes tales como EDTA, ácido tioglicólico, ácido tioláctico y tioglicerina.

La composición anestésica de la invención puede contener otros ingredientes farmacológicamente activos, mientras no sean contrarios a los objetos de la presente invención.

La composición anestésica de la invención puede ser administrada endovenosamente para inducir anestesia general. La composición es efectiva para la inducción y mantenimiento del estado de anestesia en una operación quirúrgica así como también para el control de sedación postoperatorio y para el control de la sedación en un paciente ventilado que sufre tratamiento intensivo. La composición anestésica de la invención puede ser usada en cualquier etapa de la anestesia en combinación con un analgésico adecuado y/o un relajante muscular, si se desea.

La cantidad efectiva anestésica del compuesto (I) o una sal del mismo no está limitada y puede variar dependiendo de la edad, el sexo, el peso corporal y la condición física del paciente a ser tratado, la profundidad deseada o el tiempo de

retención de la anestesia y similares. Para la inducción de la anestesia, se administran típicamente aprox. 0,1-10 mg/kg, preferentemente 1,0-5,0 mg/kg de bolo del compuesto de la presente invención endovenosamente. Para mantenimiento, se administran endovenosamente en forma continua 0,5-25 mg/kg/hora, preferentemente 1,0-15 mg/kg/hora del compuesto. Para mantener la sedación en un paciente que va a ser sometido a tratamiento intensivo o para la sedación postoperatoria, se administran endovenosamente 0,05-10 mg/kg/hora, preferentemente 0,1-5,0 mg/kg/hora de la composición. Estas cantidades sólo son ejemplos y no limitan el alcance de la invención.

La presente invención se ilustrará adicionalmente por medio de los siguientes Ejemplos de prueba, Ejemplos de referencia y Ejemplos; sin embargo, la presente invención es limitada por esos ejemplos.

Ejemplo de Referencia 1

Anhídrido 4,5-dietilftálico

(a) ácido 4,5-dietilftálico

Se agitó 1,2-dicloro-4,5-dietilbenceno (2,3 g, 12 mmoles) con calentamiento en ácido sulfúrico al 75% (30 ml) a 150°C durante 3,5 hs. La solución de la reacción se vertió en agua helada. Se recogieron los cristales precipitados por filtración, se lavaron con agua y se disolvieron en solución de hidróxido de sodio acuoso al 10%. Se separaron los

materiales insolubles por filtración y se acidificó el filtrado resultante con ácido clorhídrico concentrado. Se recogieron los cristales precipitados por filtración, se lavaron con agua y se secaron para dar 1,5 g de ácido 4,5-dietilftálico.

(b) anhídrido 4,5-dietilftálico

El producto mencionado más arriba (a) (1,5 g, 6,7 mmoles) se calentó bajo reflujo en anhídrido acético (10 ml, durante 1 h. Se concentró la solución de reacción bajo presión reducida y se disolvió el residuo resultante en solución de hidróxido de sodio acuosa al 10%. Se recogieron los materiales insolubles por filtración, se lavaron con agua y se secaron para dar 0,31 g del compuesto del título.

Ejemplo de Referencia 2

Anhídrido 3,5-dimetilftálico

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

Ejemplo de Referencia 3

Anhídrido 4,5-dimetilftálico

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

A una solución de anhídrido maleico (5,4 g, 55 mmoles) en benceno (50 ml) se agregó de a gotas 2,3-dimetil-1,3-

butadieno (6,3 ml, 55 mmoles) y se agitó durante la noche a 25°C. Después de separar los materiales insolubles por filtración se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar 9,5 g de 5,6-dimetil-3a,4,7,7a-tetrahidro-2-benzofuran-1,3-diona.

(b) Anhídrido 4,5-dimetilftálico

A una solución de (a) arriba mencionada (9,5 g, 53 mmoles) en ácido acético (28 ml) se agregó de a gotas una solución de bromo (6,1 ml, 0,12 moles) en ácido acético (28 ml) a 115°C durante un período de 45 minutos y se calentó a reflujo durante 1 h. Se dejó la solución de reacción durante la noche y los cristales precipitados fueron recogidos por filtración, lavados con éter dietílico seguido por secado para dar 3,5 g del compuesto del título.

Ejemplo de Referencia 4

Anhídrido 4,5-dimetoxiftálico

(a) 4,5-dimetoxiftálida

Se agregó ácido 3,4-dimetoxibenzoico (5,0 g, 27 mmoles) a formalina (36 ml) saturada con gas de cloruro de hidrógeno, y se agitó con gas de cloruro de hidrógeno burbujeante a 65°C durante 2 hs. Se concentró la solución de reacción bajo presión reducida y se agregó agua al residuo (16 ml), seguido por neutralización con amoníaco acuoso diluido (amoníaco acuoso concentrado : agua = 2:3. Se recogieron los cristales precipitados por filtración, se lavaron con agua, seguido por

secado para dar 4,0 g de 4,5-dimetoxiftálida.

(b) Acido 4,5-dimetoxiftálico

Se agregó de a gotas una solución de hidróxido de sodio acuosa 2N del producto (a) arriba mencionado (3,0 g, 15 mmoles) con agitación a una solución acuosa al 6% de permanganato de potasio (50 ml) bajo enfriamiento con hielo y la solución de reacción se agitó durante la noche aumentando gradualmente la temperatura a 25°C. A la solución de reacción se agregó etanol y se filtró el dióxido de manganeso precipitado. Se acidificó el filtrado con ácido clorhídrico concentrado bajo presión reducida. Al residuo se agregó metanol y se agitó durante 10 minutos. Después de filtrar los materiales insolubles se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar 4,1 g de ácido 4,5-dimetoxiftálico.

(c) Anhídrido 4,5-dimetoxiftálico

El producto (b) arriba mencionado (4,1 g, 18 mmoles) fue calentado a reflujo en anhídrido acético (14 ml) durante 10 minutos. Se vertió la solución de reacción en agua helada, y se extrajo con cloroformo. Se lavó la capa orgánica con una solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa y luego, agua, se secó y se concentró bajo presión reducida para dar 1,8 g del compuesto del título.

Ejemplo de Referencia 5

Anhídrido 5,6-indandicarboxílico

(a) éster dietílico del ácido 5,6-indandicarboxílico

Se agregaron de a gotas éster dietílico del ácido acetilenodicarboxílico (1,0 ml, 6,3 mmoles) y dicarbonilciclopentadienilcobalto (0,1 ml, 0,62 mmoles) a una solución de 1,6-heptadiino (0,72 ml, 6,3 mmoles) en xileno (5 ml), y se agitó a 80°C durante 5 días. A la solución de reacción se agregó ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó y se concentró bajo presión reducida, seguido por purificación del residuo por cromatografía de gel de sílice (cloroformo, sucesivamente hexano : acetato de etilo = 10:1) para dar 0,36 g de éster dietílico del ácido 5,6-indandicarboxílico.

(b) Ácido 5,6-indandicarboxílico

A una solución del producto (a) arriba mencionado (0,36 g, 1,4 mmoles) en ácido acético (0,8 ml) se agregó ácido clorhídrico concentrado (0,4 ml) y se agitó a 80°C durante la noche. A la solución de reacción se agregó agua helada y los cristales precipitados fueron recogidos por filtración lavados con agua, seguido por secado para dar 0,28 g de ácido 5,6-indandicarboxílico.

(c) Anhídrido 5,6-indandicarboxílico

El producto (b) arriba mencionado (0,28 g, 1,4 mmoles) fue calentado a reflujo en anhídrido acético (6,7 ml) durante la noche. Se vertió la solución de reacción en agua helada y

los cristales precipitados fueron recogidos por filtración, lavados con agua seguido por secado para dar 0,25 g del compuesto del título.

Ejemplo de Referencia 6

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

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

Ejemplo de Referencia 7

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

Usando propargil éter como material de partida, se obtuvo el compuesto del título de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 5.

Ejemplo de Referencia 8

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

Usando 1,2-dibromo-4,5-(metilenodioxi)benceno, se obtuvo el compuesto del título de acuerdo con la síntesis de anhídrido 4,5-dietilftálico.

Ejemplo 1

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

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

Se agitaron anhídrido 4,5-dimetilftálico (1,7 g, 9,6 mmoles) y 4-fluoroanilina (1,1 g, 9,6 mmoles) con calentamiento en dimetilformamida a 150°C durante 1 h. Después de enfriar se agregó agua a la mezcla de reacción. Se recogieron los cristales precipitados por filtración, se lavó con agua y se secó. Los cristales resultantes fueron purificados por cromatografía en gel de sílice (cloroformo) para dar 2,0 g de 5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)isoindolin-1,3-diona.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,44 (6H, s, CH₃), 7,15-7,22 (2H, m, PhH), 7,38-7,45 (2H, m, PhH), 7,71 (2H, s, C₄₋₇-H)

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

Se suspendió el producto de (1-a) arriba mencionado (1,0 g, 3,7 mmoles) en metanol (9 ml) y tetrahidrofurano (9 ml), y se agregó borohidruro de sodio (0,15 g, 3,9 mmoles) en porciones al mismo con agitación bajo enfriamiento con hielo seguido por agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. Se agregó agua a la solución de reacción y se recogieron por filtración los cristales precipitados, se lavaron con agua, seguido por secado para dar 0,95 g de 5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-hidroxiisoindolin-1-ona.

(1-c) 5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-etoxycarbonilmetilisoindolin-1-ona [Denominación IUPAC: etil 2-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetato]

El producto de (1-b) arriba mencionado (0,90 g, 3,3 mmoles) y (carboetoximetileno)trifenilfosforano (1,4 g, 3,9 mmoles) fue calentado bajo reflujo en tolueno (15 ml) bajo una atmósfera de argón durante 3,5 hs. Se concentró la solución de reacción bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (cloroformo . metanol = 50:1) para dar 0,37 g de 5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-etoxicarbonilmetilisoindolin-1-ona [Denominación IUPAC: etil 2-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetato].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,18 (3H, t, CH_2CH_3), 2,36 (3H, s, CH_3), 2,38 (3H, s, CH_3), 2,50 (1H, dd, CH_2), 2,85 (1H, dd, CH_2), 4,02-4,15 (2H, m, CH_2CH_3), 5,46 (1H, dd, CH), 7,10-7,18 (2H, m, PhH), 7,27 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$), 7,48-7,54 (2H, m, PhH), 7,68 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$)

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

Se agitó el producto de (1-c) mencionado más arriba (0,20 g, 0,59 mmoles) con calentamiento en metanol (1,5 ml) y 15% de solución acuosa de carbonato de potasio (0,46 ml) a 75°C durante 4 hs. Se concentró la solución de reacción bajo presión reducida y se agregó agua al residuo seguido por extracción con éter dietílico. Se acidificó la capa de agua con ácido clorhídrico concentrado y se recogieron lo:

cristales precipitados por filtración, se lavaron con agua, seguido por secado para dar 0,12 g del compuesto del título
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2,32 (3H, s, CH₃), 2,34 (3H, s, CH₃), 2,51 (1H, dd, CH₂), 2,80 (1H, dd, CH₂), 5,55 (1H, dd, CH), 7,26-7,30 (2H, m, PhH), 7,44 (1H, s, C₇-H), 7,54 (1H, s, C₄-H), 7,57-7,61 (2H, m, PhH)

Ejemplo 2

Usando isoindolin-1,3-diona 5,6-dimetil-2-sustituida como material de partida se obtuvo isoindolin-1-ona 5,6-dimetil-3-carboximetil-2-sustituido de acuerdo con el Ejempl 1.

Ejemplo 3

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

5,6-Dimetil-2-(3-fluorofenil)-3-carboximetilisoindolin-1-ona [Denominación IUPAC: ácido 2-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acético] (0,50 g 1,6 mmoles), 1-metilpiperazina (0,16 g, 1,6 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,31 g, 1,6 mmoles), e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,25 g, 1,6 mmoles) se agitaron en tetrahidrofurano (40 ml) a 25°C durante 16 hs. Se concentró la solución de reacción bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (cloroformo : metanol = 20:1) para dar 0,56 g del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,16-2,26 (2H, m, piperazina), 2,27 (3H, s, NCH_3), 2,36 (3H, s, CH_3), 2,37 (3H, s, CH_3), 2,34-2,42 (2H, m, piperazina), 2,41 (1H, dd, CH_2), 2,91 (1H, dd, CH_2), 3,20-3,31 (2H, m, piperazina), 3,64-3,72 (2H, m, piperazina), 5,77 (1H, dd, CH), 6,88-6,93 (1H, m, PhH), 7,38 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 7,35-7,42 (2H, m, PhH), 7,58-7,62 (1H, m, PhH), 7,68 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$)

Ejemplo 4

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

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

A una solución de borohidruro de litio (80 mg, 3 mmoles) en tetrahidrofurano se agregó con agitación 5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-etoxicarbonilmetilisoindolin-1-ona [Denominación IUPAC: etil 2-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetato] (0,63 g, 1,9 mmoles) bajo enfriamiento con hielo y agitado a 25°C durante 39 hs. Se agregó agua a la solución de reacción y los cristales precipitados fueron recogidos por filtración, lavados con agua, seguido por secado para dar 0,51 g de 5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-(2-hidroxietil) isoindolin-1-ona.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,01-2,25 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2,37 (3H, s, CH_3), 2,40 (3H, s, CH_3), 3,50 (2H, dd, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5,28 (1H, dd, CH), 7,12-7,16 (1H, m, PhH), 7,32 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 7,52-7,55

(2H, m, PhH), 7,68 (1H, s, C₇-H)

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

A una solución del producto mencionado más arriba (4-a) (0,20 g, 0,67 mmoles) y trietilamina (0,14 ml, 1,0 mmol) en diclorometano se agregó cloruro de mesilo (0,06 ml, 0,78 mmoles) y se agitó a 25°C durante 30 minutos. Se lavó la solución de reacción con agua, se secó y se destiló el solvente bajo presión reducida para dar 0,23 g de 5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-mesiloxietilisoindolin-1-ona.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,26-2,45 (2H, m, CH₂CH₂O), 2,38 (3H, s, CH₃), 2,41 (3H, s, CH₃), 2,79 (3H, s, CH₃SO₂), 3,90-4,04 (2H, m, CH₂CH₂O), 5,29 (1H, dd, CH), 7,14-7,18 (2H, m, PhH), 7,31 (1H, s, C₄-H), 7,51-7,54 (2H, m, PhH), 7,70 (1H, s, C₇-H)

(4-c) 5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-cianoetilisoindolin-1-ona [Denominación IUPAC: 3-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]propanonitrilo]

A una solución de etanol al 80% del producto arriba mencionado (4-b) (0,23 g, 0,63 mmoles) se agregó cianuro de potasio (0,12 g, 1,9 mmoles) y se calentó bajo reflujo durante 4 hs. A la solución de reacción se agregó agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y se destiló el solvente bajo presión reducida para dar 0,19 g de 5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-cianoetilisoindolin-1-ona [Denominación IUPAC: 3-[2-(4-

fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]propanonitrilo].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,77-1,99 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2,28-2,41 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$), 2,38 (3H, s, CH_3), 2,42 (3H, s, CH_3), 5,29 (1H, dd, CH), 7,15-7,20 (2H, m, PhH), 7,26 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$), 7,50-7,53 (2H, m, PhH), 7,70 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$)

(4-d) 5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-carboxietilisoindolin-1-ona [Denominación IUPAC: ácido 3-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]propiónico]

El producto arriba mencionado (4-c) (0,18 g, 0,58 mmoles) fue calentado bajo reflujo en ácido clorhídrico concentrado (10 ml) durante la noche. Se agregó agua a la solución de reacción y se recogieron por filtración los cristales precipitados, se lavaron con agua, y se secaron para dar 0,15 g del compuesto del título.

Ejemplo 5

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

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

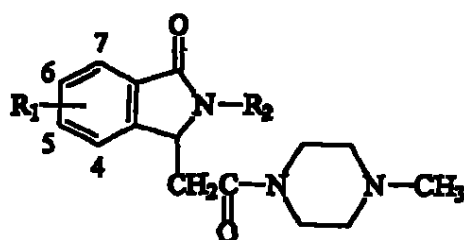
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,64-1,98 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C=O}$), 2,10-2,21 (2H, m, piperazina), 2,24 (3H, s, NCH_3), 2,24-2,27 (2H, m,

piperazina), 2,27-2,37 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C=O}$), 2,37 (3H, s, CH_3), 2,39 (3H, s, CH_3), 3,04-3,07 (2H, m, piperazina), 3,41-3,56 (2H, m, piperazina), 5,32 (1H, dd, CH), 7,12-7,16 (2H, m, PhH), 7,26 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 7,55-7,58 (2H, m, PhH), 7,68 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$)

Ejemplo 6

Los compuestos mostrados en las Tablas 1 y 2, fueron obtenidos de una manera similar a los descritos en los Ejemplos 3 y 5.

Tabla 1



No.	R ₁	R ₂	punto de fusión [°C]
1	5-CH ₃		cristal blanco
2	4,5-di-CH ₃		153-162 (sal 1-clorhidrato)
3	4,6-di-CH ₃		161-168 (sal 1-clorhidrato)
4	4,7-di-CH ₃		160.5-170
5	5,7-di-CH ₃		155-163 (sal 1-clorhidrato)
6	6,7-di-CH ₃		154-162 (sal 1-clorhidrato)
7	5,6-di-CH ₂ CH ₃		cristal blanco
8	5,6-di-CH ₃ O		cristal blanco

Los datos NMR de cada compuesto en la Tabla 1 son mostrados más abajo:

No.1 ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 2,17-2,25 (2H, m, piperazina), 2,27 (3H, s, NCH_3), 2,34-2,40 (2H, m, piperazina), 2,47 (3H, s, CH_3), 2,83 (1H, dd, CH_2), 3,18-3,33 (2H, m, piperazina), 3,58-3,76 (2H, m, piperazina), 5,78 (1H, dd, CH), 7,10-7,18 (2H, m, PhH), 7,33 (1H, br d, $\text{C}_6\text{-H}$), 7,41 (1H, br s, $\text{C}_4\text{-H}$), 7,56-7,63 (2H, m, PhH), 7,79 (1H, d, $\text{C}_7\text{-H}$)

No.2 ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1,92-2,23 (4H, m, piperazina), 2,22 (3H, s, NCH_3), 2,33 (3H, s, CH_3), 2,39 (3H, s, CH_3), 2,64 (1H, dd, CH_2), 2,82 (1H, dd, CH_2), 3,03-3,25 (2H, m, piperazina), 3,50-3,58 (2H, m, piperazina), 6,02 (1H, dd, CH), 6,87-6,91 (1H, m, PhH), 7,30-7,46 (3H, m, PhH y $\text{C}_6\text{-H}$), 7,60-7,66 (2H, m, PhH y $\text{C}_7\text{-H}$)

No.3 ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 2,01-2,33 (4H, m, piperazina), 2,23 (3H, s, NCH_3), 2,39 (3H, s, CH_3), 2,43 (3H, s, CH_3), 2,64 (1H, dd, CH_2), 2,82 (1H, dd, CH_2), 3,07-3,27 (2H, m, piperazina), 3,49-3,60 (2H, m, piperazina), 5,98 (1H, dd, CH), 6,87-6,92 (1H, m, PhH), 7,22 (1H, s, $\text{C}_5\text{-H}$), 7,34-7,45 (2H, m, PhH), 7,56 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$), 7,62-7,66 (1H, m, PhH)

No.4 ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1,98-2,05 (1H, m, piperazina), 2,16-2,35 (3H, m, piperazina), 2,22 (3H, s, NCH_3), 2,39 (3H, s, CH_3), 2,63 (1H, dd, CH_2), 2,71 (3H, s, NCH_3), 2,83 (1H, dd, CH_2), 3,07-3,27 (2H, m, piperazina), 3,46-3,60 (2H, m, piperazina), 5,97 (1H, dd, CH), 6,87-6,92 (1H, m, PhH), 7,11

46

(1H, d, C₆-H), 7,26 (1H, d, C₅-H), 7,33-7,45 (2H, m, PhH), 7,63-7,66 (1H, m, PhH)

No.5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,20-2,25 (2H, m, piperazina), 2,27 (3H, s, NCH₃), 2,37-2,41 (2H, m, piperazina), 2,42 (3H, s, CH₃), 2,44 (1H, dd, CH₂), 2,71 (3H, s, CH₃), 2,88 (1H, dd, CH₂), 3,21-3,31 (2H, m, piperazina), 3,64-3,76 (2H, m, piperazina), 5,75 (1H, dd, CH), 6,88-6,92 (1H, m, PhH), 7,07 (1H, s, C₆-H), 7,21 (1H, d, C₄-H), 7,34-7,41 (2H, m, PhH), 7,59-7,62 (1H, m, PhH)

No.6 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,20-2,23 (2H, m, piperazina), 2,26 (3H, s, NCH₃), 2,36-2,38 (2H, m, piperazina), 2,36 (3H, s, CH₃), 2,41 (1H, dd, CH₂), 2,72 (3H, s, CH₃), 2,87 (1H, dd, CH₂), 3,19-3,30 (2H, m, piperazina), 3,63-3,72 (2H, m, piperazina), 5,74 (1H, dd, CH), 6,89-6,94 (1H, m, PhH), 7,31-7,42 (4H, m, PhH y C_{4,5}-H), 7,57-7,61 (1H, m, PhH)

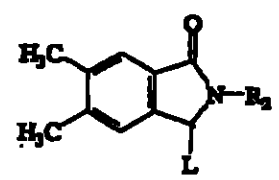
No.7 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,25 (3H, t, CH₂CH₃), 1,29 (3H, t, CH₂CH₃), 2,20-2,22 (2H, m, piperazina), 2,26 (3H, s, NCH₃), 2,35-2,37 (2H, m, piperazina), 2,43 (1H, dd, CH₂), 2,72-2,77 (4H, m, CH₂CH₃), 2,81 (1H, dd, CH₂), 3,19-3,31 (2H, m, piperazina), 3,60-3,74 (2H, m, piperazina), 5,77 (1H, dd, CH), 7,11-7,15 (2H, m, PhH), 7,38 (1H, br d, C₄-H), 7,58-7,61 (2H, m, PhH), 7,73 (1H, s, C₇-H)

No.8 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,22-2,41 (4H, m, piperazina), 2,26 (3H, s, NCH₃), 2,38 (1H, dd, CH₂), 2,85 (1H, dd, CH₂), 3,24-3,34 (2H, m, piperazina), 3,65-3,73 (2H, m, piperazina),

47

3,95 (3H, s, OCH₃), 3,97 (3H, s, OCH₃), 5,71 (1H, dd, CH),
7,12-7,16 (2H, m, PhH), 7,15 (1H, s, C₄-H), 7,36 (1H, s, C₇-
H), 7,56-7,60 (2H, m, PhH).

Tabla 2



No.	R ₂	L	punto de fusión [°C]
1			124-132 (sal 1-clorhidrato)
2			137-138 (sal 1-clorhidrato)
3			79-84
4			cristal blanco
5			170-170,5 (sal 1-clorhidrato)
6			cristal blanco
7			141-141,5 (sal 1-clorhidrato)
8			cristal blanco
9			100,5-128 (sal 1-clorhidrato)
10			115,5-123,5 (sal 1-clorhidrato)
11			112,5-119 (sal 1-clorhidrato)
12			cristal blanco

Tabla 2 (cont.)

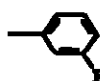
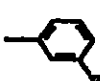
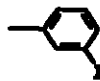
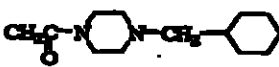
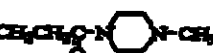
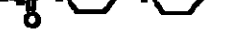
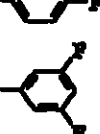
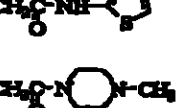
No.	R ₂	L	punto de fusión [°C]
13			142.5-144 (sal 1-clorhidrato)
14			121-139 (sal 1-clorhidrato)
15			108.5-116.5 (sal 1-clorhidrato)
16			174.5-180 (sal 1-clorhidrato)
17			146-151 (sal 1-clorhidrato)
18			185-193 (sal 1-clorhidrato)
19			cristal blanco
20			158-158.5
21			159.5-164.5 (sal 1-clorhidrato)
22			188-192
23			207-207.5
24			156.5-160 (sal 1-clorhidrato)
25			152-157.5 (sal 1-clorhidrato)
26			cristal blanco
27			247.5-250
28			145-148 (sal 1-clorhidrato)

Tabla 2 (cont.)

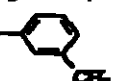
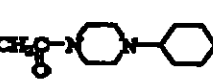
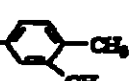
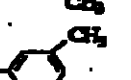
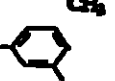
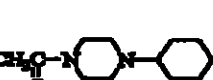
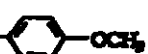
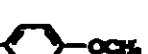
No.	R ₂	L	punto de fusión [°C]
28			138-144.5 (sal 1-clorhidrato)
30			201.5-208.5 (sal 1-clorhidrato)
31			105-105.5 (sal 1-clorhidrato)
32			174.5-183 (sal 1-clorhidrato)
33			138-141.5 (sal 1-clorhidrato)
34			184.5-188.5 (sal 1-clorhidrato)
35			158-161
36			163.5-167 (sal 1-clorhidrato)
37			259.5-261.5 (sal 1-clorhidrato)
38			163.5-164 (sal 1-clorhidrato)
39			169.5-170
40			140-146 (sal 1-clorhidrato)
41			148-151 (sal 1-clorhidrato)
42			228.5 (descompuesta) (sal 1-clorhidrato)
43			150-151 (sal 1-clorhidrato)

Tabla 2 (cont.)

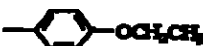
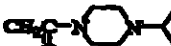
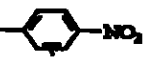
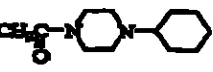
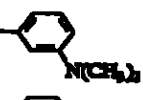
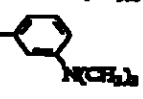
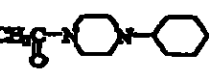
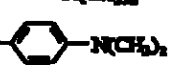
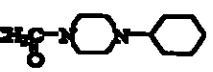
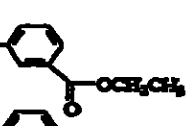
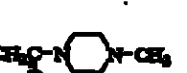
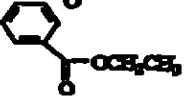
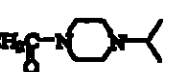
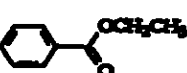
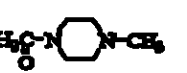
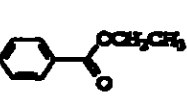
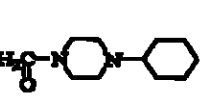
No.	R ₂	L	Punto de fusión [°C]
44			141-148.5 (sal 1-clorhidrato)
45 (-)			80.5-88 (sal 1-clorhidrato)
46			257-258.5
47			219-228 (sal 1-clorhidrato)
48			172-176.5 (sal 1-clorhidrato)
49			175-181 (sal 1-clorhidrato)
50			184.5-185.5 (sal 1-clorhidrato)
51			183.5-184 (sal 1-clorhidrato)
52			158.5-162.5 (sal 1-clorhidrato)
53			157-158 (sal 1-clorhidrato)
54			187.5-203 (sal 1-clorhidrato)
55			128-128.5 (sal 1-clorhidrato)
56 (-)			74.5-82 (sal 1-clorhidrato)
57			158.5-168 (sal 1-clorhidrato)
58			145-148 (sal 1-clorhidrato)

Tabla 2 (cont.)

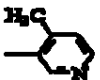
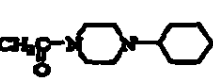
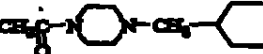
No.	R ₂	L	punto de fusión [°C]
59			138-145
60			150-181 (sal 1-clorhidrato)
61			148.5-149 (sal 1-clorhidrato 1)
62			cristal blanco
63			170.5-179 (sal 1-clorhidrato)
64			cristal blanco
65			198-210.5 (sal 1-clorhidrato)
66			180.5-186 (sal 1-clorhidrato)
67			161-165.5 (sal 1-clorhidrato)
68			180-184.5 (sal 1-clorhidrato)
69			descompuesta 85 (sal 1-clorhidrato)
70			cristal blanco
71			183.5-191.5 (sal 1-clorhidrato)
72			178-190.5 (sal 1-clorhidrato)
73			217.5-221.5
74			174.5-178 (sal 1-clorhidrato)

Tabla 2 (cont.)

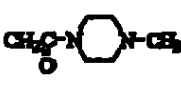
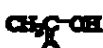
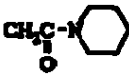
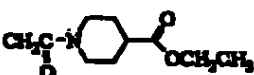
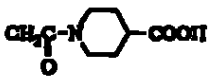
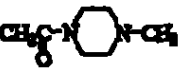
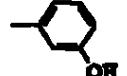
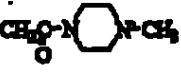
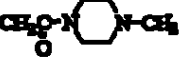
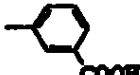
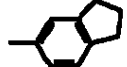
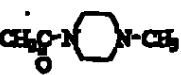
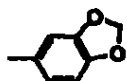
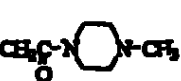
No.	R ₂	L	Punto de fusión [°C]
75			cristal blanco
76			cristal blanco
77			197-201 (sal 1-clorhidrato)
78			116-118
79			174-177
80			64-68
81			118.5-122.5
82			134-137
83			213-218
84			210.5-212.5
85			182-180
86			172-175
87			157.5-180.5

Tabla 2 (cont.)

No.	R ₂	L	punto de fusión [°C]
88			138-141
89			81-84
90			81-84
91			64-67

Ejemplo 7

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

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

Se calentaron bajo reflujo anhídrido 4,5-dimetilftálico (2,0 g, 11 mmoles) y 3-aminopiridina (1,0 g, 11 mmoles) en ácido acético (30 ml) durante 1,5 hs. Después de enfriar se agregó agua, se recogieron los cristales precipitados por filtración, se lavó con agua, seguido por secado para dar 2,3 g de 5,6-dimetil-2-(3-piridil)isoindolin-1,3-diona.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,46 (6H, s, CH₃), 7,44 (1H, dd, PyH), 7,73 (2H, s, C₄₋₇-H), 7,83 (1H, ddd, PyH), 8,62 (1H, dd, PyH), 8,78 (1H, d, PyH).

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

Se suspendió el producto arriba mencionado (7-a) (0,50 g, 2,0 mmoles) en metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) y se agregó borohidruro de sodio (75 mg, 2,0 mmoles) en porciones al mismo agitando bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. Se agregó agua a la solución de reacción y se recogieron por filtración los cristales precipitados, se lavaron con agua, seguido por secado para dar 0,40 g de 5,6-dimetil-3-hidroxi-2-(3-piridil)isoindolin-1-ona.

(7-c) 5,6-dimetil-3-etoxycarbonilmetil-2-(3-piridil)-isoindolin-1-ona [Denominación IUPAC: etil 2-[5,6-dimetil-3-oxo-2-(3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetato]

El producto obtenido en el (7-b) arriba mencionado (0,40 g, 1,6 mmoles) y (carboetoximetileno)trifenilfosforano (0,66 g, 1,9 mmoles) fue calentado bajo reflujo en tolueno (10 ml) bajo una atmósfera de argón durante 4,0 hs. Se concentró la solución de reacción bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (cloroformo : acetona = 5:1) para dar 0,37 g de 5,6-dimetil-3-etoxycarbonilmetil-2-(3-piridil)isoindolin-1-ona [Denominación IUPAC: etil 2-[5,6-dimetil-3-oxo-2-(3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetato].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,19 (3H, t, CH_2CH_3), 2,37 (3H, s, CH_3), 2,39 (3H, s, CH_3), 2,54 (1H, dd, CH_2), 2,91 (1H, dd, CH_2), 4,03-4,15 (2H, m, CH_2CH_3), 5,58 (1H, dd, CH), 7,30 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$),

56

7,40 (1H, dd, PyH), 7,69 (1H, s, C₄-H), 8,10 (1H, ddd, PyH),
8,48 (1H, dd, PyH), 8,79 (1H, d, PyH)

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

El producto obtenido en el producto arriba mencionado (7-c) (0,20 g, 0,59 mmoles) se agitó con calentamiento en metanol (1,5 ml) y 15% de solución acuosa de carbonato de potasio (0,46 ml) a 75°C durante 4 hs. Se concentró la solución de reacción bajo presión reducida y se agregó agua al residuo seguido por extracción con éter dietílico. Se acidificó la capa de agua con ácido clorhídrico concentrado y se recogieron los cristales precipitados por filtración, se lavó con agua, seguido por secado para dar 0,12 g del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,34 (3H, s, CH₃), 2,36 (3H, s, CH₃), 2,61 (1H, dd, CH₂), 2,87 (1H, dd, CH₂), 5,69 (1H, dd, CH), 7,42 (1H, s, C₇-H), 7,50 (1H, dd, PyH), 7,58 (1H, s, C₄-H), 8,02 (1H, br dd, PyH), 8,44 (1H, br d, PyH), 8,84 (1H, d, PyH), 12,31 (1H, br s, COOH)

Ejemplo 8

5,6-dimetil-3-propoxycarbonilmetil-2-(3-piridil)isoindolin-1-ona [Denominación IUPAC: propil 2-[5,6-dimetil-3-oxo-2-(3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetato]

A una solución de 5,6-dimetil-3-carboximetil-2-(3-

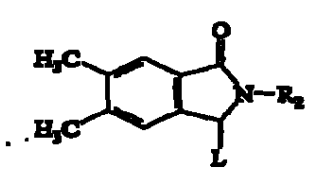
piridil)isoindolin-1-ona [Denominación IUPAC: ácido 2-[5,5-dimetil-3-oxo-2-(3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acético] (74 mg, 0,25 mmoles), alcohol n-propílico (16 mg, 0,27 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (3 mg, 0,025 mmoles) en diclorometano se agregó clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (53 mg, 0,27 mmoles) a 5°C y se elevó la temperatura a 25°C durante un periodo de 1,5 hs. Se concentró la solución de reacción bajo presión reducida y se agregó agua al residuo, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, sucesivamente agua, se secó, y se concentró bajo presión reducida para dar 34 mg del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, CH₂CH₂CH₃), 1,58 (2H, sexteto, CH₂CH₂CH₃), 2,37 (3H, s, CH₃), 2,39 (3H, s, CH₃), 2,55 (1H, dd, CH₂), 2,93 (1H, dd, CH₂), 3,94-4,06 (2H, m, CH₂CH₂CH₃), 7,30 (1H, dd, CH), 7,30 (1H, s, C₇-H), 7,40 (1H, dd, PyH), 7,69 (1H, s, C₄-H), 8,10 (1H, ddd, PyH), 8,48 (1H, dd, PyH), 8,79 (1H, d, PyH)

Ejemplo 9

Los compuestos mostrados en la Tabla 3 fueron obtenidos de acuerdo con el Ejemplo 8.

Tabla 3



No.	R ₂	L	Punto de fusión [°C]
1		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	230-232 (sal 1-clorhidrato)
2		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-\text{CH}_3$	173.5-174
3		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-\text{CH}_3$	81-81.5 (sal 1-clorhidrato)
4		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	cristal blanco
5		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	170-171.5
6		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	208-210.5 (sal 1-clorhidrato)
7		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	cristal blanco
8		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	154.5-158
9		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	cristal blanco
10		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	cristal blanco
11		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	93.5-101
12		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OH}$	cristal blanco

Tabla 3 (cont.)

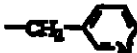
No.	R ₂	L	Punto de fusión [°C]
13		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	102.5-109.5 (sal 1-clorhidrato)
14		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	125.5-128.5
15		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	141.5-145
16		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	124-124.5
17		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	140-142
18		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	cristal blanco
19		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	cristal blanco
20 (-)		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	140.5-143
21 (-)		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	129.5-133.5
22		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	141-143
23		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	116.5-117.5
24 (-)		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	134.5-135.5
25 (-)		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	128.5-130.5
26 (-)		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$	124-124.5
27		$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	130-131

Tabla 3 (cont.)

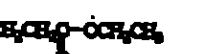
No.	R ₂	L	punto de fusión [°C]
28 (-)			138.5-140
29 (-)			111-115
30 (-)			129.5-130
31			113-114
32 (-)			128-127.5
33 (-)			148.5-149
34 (-)			108-110
35 (-)			134.5-135.5
36 (-)			114.5-116.5
37			118-121
38			114.5-116
39			85-87.5
40 (-)			187.5-191
41 (-)			169-169.5
42 (-)			159.5-160

Tabla 3 (cont.)

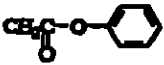
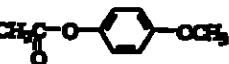
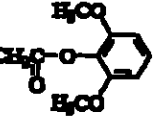
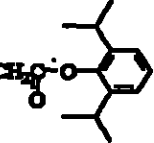
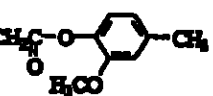
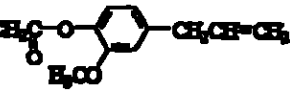
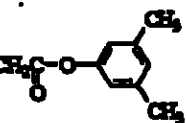
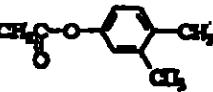
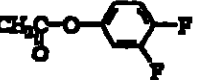
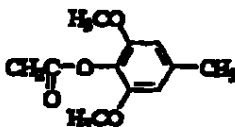
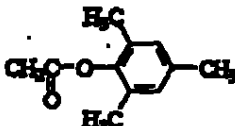
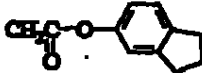
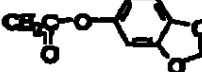
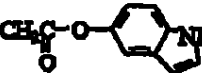
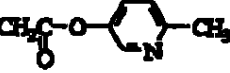
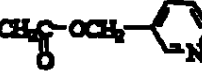
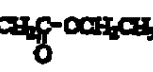
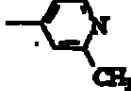
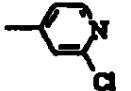
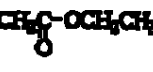
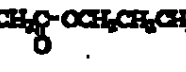
No.	R ₂	L	Punto de fusión [°C]
43 (-)			141-141.5
44 (-)			165.5-166
45			119.5-122
46 (-)			162.5-163.5
47 (-)			143-144
48 (-)			201.5-202
49 (-)			160-160.5
50 (-)			200.5-202
51 (-)			141.5-148.5
52 (-)			140.5-141.5
53 (-)			128-141.5
54 (-)			155-155.5
55 (-)			142.5-145.5

Tabla 3 (cont.)

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

Ejemplo 10

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

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

Se agitaron magnesio metálico (0,14 g, 5,6 mmoles) y 1-bromohexano (0,78 ml, 5,6 mmoles) con calentamiento a 65°C en tetrahidrofurano anhidro (24 ml) bajo atmósfera de argón durante 2 hs, y se agregó 5,6-dimetil-2-(3-piridil)isoindolin-1,3-diona (0,40 g, 1,6 mmoles), seguida por agitación a 25°C durante 15 minutos. Se vertió la solución de reacción en solución de NH₄Cl acuosa saturada y se extrajo con acetato de etilo. Se concentró la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (cloroformo : acetona = 5:1) para dar 0,23 g de 5,6-dimetil-3-hexil-3-hidroxi-2-(3-piridil)isoindolin-1-ona

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,56-1,09 (8H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 0,73 (3H, t, CH₂CH₃), 1,85-2,07 (2H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2,27 (3H, s, CH₃), 2,38 (3H, s, CH₃), 5,20 (1H, br s, OH), 7,22 (1H, dd, PyH), 7,31 (1H, s, C₄-H), 7,34 (1H, s, C₇-H), 7,96 (1H, ddd, PyH), 8,29 (1H, dd, PyH), 8,78 (1H, d, PyH)

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

Se agregó el producto arriba mencionado (10-a) (0,23 g, 0,69 mmoles) en un solvente mezclado de cloruro de metileno (3,5 ml) y ácido trifluoroacético (1,4 ml) y se agregó de a

gotas al mismo, trietilsilano (0,15 ml, 0,96 mmoles), seguido por agitación a 25°C durante 2 hs. Se agregó la solución de reacción en solución de K_2CO_3 acuosa 1N y se extrajo con acetato de etilo. Se concentró la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (cloroformo : acetona = 5:1) para dar 91 mg de 5,6-dimetil-3-hexilideno-2-(3-piridil)isoindolin-1-ona

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0,91 (3H, t, CH_2CH_3), 1,32-1,61 (6H, m, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2,42 (3H, s, CH_3), 2,47 (3H, s, CH_3), 2,66 (2H, q, $=CHCH_2$), 5,47 (1H, t, $=CHCH_2$), 7,70 (1H, s, C_4-H), 7,73 (1H, s, C_7-H), 8,04 (1H, dd, PyH), 8,48 (1H, br d, PyH), 8,91 (1H, br d, PyH), 9,00 (1H, br s, PyH).

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

A una solución del producto arriba mencionado (10-b) (88 mg, 0,27 mmoles) en etanol (10 ml) se agregaron 18 mg de paladio sobre carbón al 10% y se agitó enérgicamente bajo atmósfera de hidrógeno a 25°C durante 2 hs. Se filtró la solución de reacción y el filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (cloroformo : acetona = 5:1) para dar 20 mg del compuesto del título

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0,77 (3H, t, CH_2CH_3), 0,77-1,20 (8H, m, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,85-2,02 (2H, m, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2,37 (3H, s, CH_3), 2,41 (3H, s, CH_3), 5,26 (1H, dd, CH), 7,26 (1H, s, C_4-H), 7,39 (1H, dd, PyH), 7,68 (1H, s, C_7-H), 8,15 (1H,

br dd, PyH), 8,45 (1H, br d, PyH), 8,77 (1H, br s, PyH).

Ejemplo 11

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

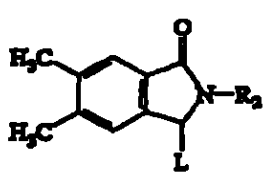
Se calentaron bajo reflujo en tolueno (20 ml) 5,6-dimetil-3-hidroxi-2-(3-piridil)isoindolin-1-ona (0,30 g, 1,2 mmoles) y 2-oxo-1-trifenilfosforanilidenpentano (0,61 g, 1,8 mmoles) bajo atmósfera de argón durante 20 hs. Se concentró la solución de reacción bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (cloroformo acetona = 10:1) para dar 0,14 g del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,58 (2H, d, sexteto, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,33 (2H, t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,36 (6H, br s, CH_3), 2,61 (1H, dd, CH_2), 2,99 (1H, dd, CH_2), 5,73 (1H, dd, CH), 7,22 (1H, dd, $\text{C}_4\text{-H}$), 7,39 (1H, dd, PyH), 7,68 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$), 8,10 (1H, ddd, PyH), 8,47 (1H, br d, PyH), 8,78 (1H, br s, PyH).

Ejemplo 12

Los compuestos mostrados en la Tabla 4 fueron obtenidos de acuerdo con los Ejemplos 10 y 11.

Tabla 4



No.	R2	L	Punto de fusión [°C]
1		CH ₂ CH ₃	141-150.5 (sal 1-clorhidrato)
2		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	137.5-139.5
3			141.5-144
4			135-137
5			118-120
6			128-131

Ejemplo 13

5,6-dimetil-2-(3-piridil)-3-mesiloxietilisoindolin-1-ona
(13-a) 5,6-dimetil-2-(3-piridil)-3-(2-hidroxietil)isoindolin-1-ona

A una solución de 5,6-dimetil-3-etoxicarbonilmetil-2-(3-piridil)isoindolin-1-ona [Denominación IUPAC: etil 2-[5,6-dimetil-3-oxo-2-(3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetato] (8,4 g, 26 mmoles) en metanol (250 ml) se agregó en porciones borohidruro de sodio (11 g, 0,52 mmoles) y se

agitó la mezcla de reacción con calentamiento a 80°C durante 3 hs. A la solución de reacción se agregó agua helada, y los cristales precipitados fueron recogidos por filtración, lavados con agua y secados para dar 5,6-dimetil-2-(3-piridil)-3-(2-hidroxietil)isoindolin-1-ona.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,05-2,13 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 2,22-2,30 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 2,38 (3H, s, CH_3), 2,41 (3H, s, CH_3), 3,53 (2H, t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 5,42 (1H, dd, CH), 7,35 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 7,40 (1H, dd, PyH), 7,70 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$), 8,16 (1H, ddd, PyH), 8,45 (1H, dd, PyH), 8,81 (1H, d, PyH).

(13-b) 5,6-dimetil-2-(3-piridil)-3-mesiloxietilisoindolin-1-ona

A una solución del producto arriba mencionado (13-a) (5,5 g, 20 mmoles) en cloruro de metileno (140 ml) se agregaron trietilamina (5,4 ml, 29 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (2,4 ml, 21 mmoles) y se agitó a 25°C durante 2 hs. Se concentró la solución de reacción bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (cloroformo : acetona = 20:1) para dar 5,5 g de compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,32-2,50 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2,39 (3H, s, CH_3), 2,42 (3H, s, CH_3), 2,81 (3H, s, CH_3SO_2), 3,39-3,94 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4,03-4,09 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5,43 (1H, dd, CH), 7,34 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 7,42 (1H, dd, PyH), 7,71 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$), 8,15 (1H, br dd, PyH), 8,49 (1H, br d, PyH), 8,82 (1H, d, PyH).

PyH).

Ejemplo 14

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

Se agitó sodio metálico (6,4 mg, 0,28 mmoles) con calentamiento en propanol (2 ml) a 110°C durante 1 h y se agregó 5,6-dimetil-2-(3-piridil)-3-mesiloxietilisoindolin-1-ona (50 mg, 0,14 mmoles), seguido por agitación con calentamiento a 90°C durante 3 hs. Se agregó agua a la solución de reacción y se extrajo con cloroformo. Se concentró la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (cloroformo : acetato de etilo = 1:1) para dar 12 mg del compuesto del título

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,85 (3H, t, OCH₂CH₂CH₃), 1,50 (2H, sexteto, OCH₂CH₂CH₃), 2,03-2,09 (1H, m, CH₂CH₂O), 2,20-2,26 (1H, m, CH₂CH₂O), 2,37 (3H, s, CH₃), 2,40 (3H, s, CH₃), 3,17-3,33 (4H, m, CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₃), 5,39 (1H, dd, CH), 7,33 (1H, s, C₄-H), 7,39 (1H, dd, PyH), 7,69 (1H, s, C₇-H), 8,13 (1H, ddd, PyH), 8,46 (1H, dd, PyH), 8,84 (1H, d, PyH).

Ejemplo 15

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

Se agitó 5,6-dimetil-2-(3-piridil)-3-mesiloxietilisoindolin-1-ona (0,11 g, 0,31 mmoles) en n-propilamina (3 ml) a 25°C durante 6 hs. Se concentró la solución de reacción

bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (cloroformo : metanol = 15:1) para dar 85 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,81 (3H, t, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,38 (2H, sexteto, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,07-2,33 (6H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,37 (3H, s, CH_3), 2,40 (3H, s, CH_3), 5,39 (1H, dd, CH), 7,31 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 7,39 (1H, dd, PyH), 7,68 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$), 8,14 (1H, ddd, PyH), 8,44 (1H, dd, PyH), 8,82 (1H, d, PyH).

Ejemplo 16

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

Una solución de 5,6-dimetil-2-(4-fluorofenil)-3-mesiloxietilisoindolin-1-ona (0,27 g, 0,74 mmoles), N-metilpiperazina (74 mg, 0,74 mmoles) y trietilamina (74 mg, 0,74 mmoles) en diclorometano se agitó a 25°C durante 60 hs. Se lavó con agua la solución de reacción, se secó y se destiló el solvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (cloroformo : metanol = 15:1) para dar 33 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,93-2,34 (12H, m, piperazina y CH_2CH_2), 2,20 (3H, s, NCH_3), 2,39 (3H, s, CH_3), 2,43 (3H, s, CH_3), 5,41 (1H, dd, CH), 7,18-7,23 (2H, m, PhH), 7,42 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 7,57-7,61 (2H, m, PyH), 7,59 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$).

Ejemplo 17

5,6-dimetil-3-etilcarboniloxietil-2-(3-

piridil)isoindolin-1-ona [Denominación IUPAC: etil 2-[5,6-dimetil-3-oxo-2-(3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-propionato]

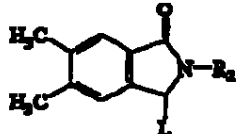
Una solución de 5,6-dimetil-2-(3-piridil)-3-(2-hidroxietil)isoindolin-1-ona (50 mg, 0,18 mmoles), cloruro de propionilo (16 mg, 0,18 mmoles) y trietilamina (18 mg, 0,18 mmoles) en diclorometano se agitó a 25°C durante 3 horas. Se lavó con agua la solución de reacción, se secó y se destiló el solvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (cloroformo : metanol = 20:1 para dar 43 mg del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,00 (3H, t, CH₂CH₃), 2,11 (2H, q, CH₂CH₃), 2,20-2,41 (2H, m, CH₂CH₂O), 2,38 (3H, s, CH₃), 2,41 (3H, s, CH₃), 3,76-3,96 (2H, m, CH₂CH₃O), 5,37 (1H, dd, CH), 7,30 (1H, s, C₇-H), 7,41 (1H, dd, PyH), 7,69 (1H, s, C₄-H), 8,18 (1H, br d, PyH), 8,47 (1H, br d, PyH), 8,79 (1H, br s, PyH).

Ejemplo 18

Los compuestos mostrados en la Tabla 5 fueron obtenidos de acuerdo con los Ejemplos 14, 15, 16 y 17.

Tabla 5



No.	R2	L	Punto de fusión [°C]
1		CH ₂ CH ₂ OH	153-155
2		CH ₂ CH ₂ OCH ₃	200-202 (sal 1-clorhidrato)
3		CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	167-178 (sal 1-clorhidrato)
4		CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₃	121.5-123.5
5		CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	95-97.5
6		CH ₂ CH ₂ OCH(CH ₃) ₂	127-130
7		CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	110-111.5
8		CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	84-88
9		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	118-122
10		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₃	108-111.5
11		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	crystal blanco
12		CH ₂ (CH ₂) ₃ NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	117.5-122.5
13		CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃)	288.4-289.5 (sal 1-clorhidrato)
14		CH ₂ CH ₂ O-CO-CH ₂ CH ₃	128.5-129.5
15		CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₃	138-140

Ejemplo 19

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

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

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,16-2,42 (4H, m, piperazina), 2,27 (3H, s, NCH_3), 2,37 (3H, s, CH_3), 2,38 (3H, s, CH_3), 2,48 (1H, dd, CH_2), 2,73 (1H, dd, CH_2), 3,18-3,36 (2H, m, piperazina), 3,49-3,76 (2H, m, piperazina), 5,80 (1H, dd, CH), 7,14-7,24 (2H, m, PhH), 7,33 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 7,47-7,56 (2H, m, PyH), 7,89 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$).

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,09-2,60 (4H, m, piperazina), 2,28 (3H, s,

NCH₃), 2,37 (3H, s, CH₃), 2,38 (3H, s, CH₃), 2,87 (1H, dd, CH₂), 3,08 (1H, dd, CH₂), 3,39-3,55 (2H, m, piperazina), 4,15-4,61 (2H, m, piperazina), 6,31 (1H, dd, CH), 7,15-7,24 (2H, m, PhH), 7,34 (1H, s, C₄-H), 7,56-7,66 (2H, m, PyH), 7,90 (1H, s, C₇-H).

Ejemplo 20

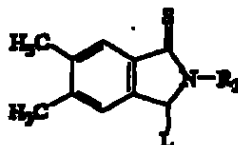
5,6-dimetil-3-etoxycarbonilmetil-2-(3-piridil)isoindolin-1-ona [Denominación IUPAC: etil 2-[5,6-dimetil-2-(3-piridinil)-3-tioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetato]

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

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,15 (3H, t, CH₂CH₃), 2,39 (6H, br s, CH₃), 2,65 (1H, dd, CH₂), 2,79 (1H, dd, CH₂), 3,98-4,05 (2H, m, CH₂CH₃), 5,63 (1H, dd, CH), 7,28 (1H, s, C₇-H), 7,47 (1H, dd, PyH), 7,91 (1H, s, C₄-H), 7,97 (1H, ddd, PyH), 8,65 (1H, dd, PyH), 8,75 (1H, d, PyH).

Ejemplo 21

Los compuestos mostrados en la Tabla 6 fueron obtenidos de acuerdo con los Ejemplos 19 y 20.

Tabla 6

No.	R ₁	L	Punto de fusión [°C]
1			217.5~218.5 (sal 1-clorhidrato)
2			179.5~180 (sal 1-clorhidrato)
3			189.5~202.5
4			169.5~176
5			124~127
6 (-)			118~122.5

Ejemplo 22

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

(22-a) 5,6-dimetil-3-[(E)-2-etoxi-2-oxoetilideno]-2-(4-fluorofenil)isoindolín-1-ona [Denominación IUPAC: etil 2-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-

ilideno]acetato]

Se agitaron etil (E)-5,6-dimetil-3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-iliden-acetato (0,20 g, 0,81 mmoles) y 4-fluoroanilina (0,10 g, 0,89 mmoles) con calentamiento en ácido acético a 110°C durante 7 hs. Se concentró la solución de reacción bajo presión reducida y se agregó metanol al residuo. Se recogieron los cristales resultantes por filtración y se secaron para dar 0,24 g de 5,6-dimetil-3-[(E)-2-etoxi-2-oxoetilideno]-2-(4-fluorofenil)isoindolin-1-ona [Denominación IUPAC: etil 2-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ilideno]acetato].

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,30 (3H, t, CH₂CH₃), 2,42 (3H, s, CH₃), 2,46 (3H, s, CH₃), 4,23 (2H, q, CH₂CH₃), 5,41 (1H, s, CH), 7,21-7,30 (4H, m, PhH), 7,70 (1H, s, C₇-H), 8,89 (1H, s, C₄-H).

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

Se obtuvo 5,6-dimetil-3-[(E)-2-hidroxi-2-oxoetilideno]-2-(4-fluorofenil)isoindolin-1-ona [Denominación IUPAC: ácido 2-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ilideno]acético] a partir del producto arriba mencionado (22-a) de acuerdo con (1-d) del Ejemplo 1.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2,40 (6H, s, CH₃), 5,23 (1H, s, CH), 7,40-7,49 (4H, m, PhH), 7,69 (1H, s, C₇-H), 8,84 (1H, s, C₄-H)

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

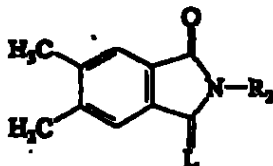
Se obtuvo el compuesto del título a partir del product. arriba mencionado (22-b) de acuerdo con el Ejemplo 3.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,28-2,35 (2H, m, piperazina), 2,30 (3H, s, NCH_3), 2,39 (3H, s, CH_3), 2,40 (3H, s, CH_3), 2,46-2,48 (2H, m, piperazina), 3,44-3,46 (2H, m, piperazina), 3,79-3,81 (2H, m, piperazina), 5,54 (1H, s, CH), 7,20-7,25 (2H, m, PhH), 7,31-7,36 (2H, m, PhH), 7,68 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$), 7,89 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$)

Ejemplo 23

Los compuestos mostrados en la Tabla 7 fueron obtenidos de acuerdo con el Ejemplo 22.

Tabla 7

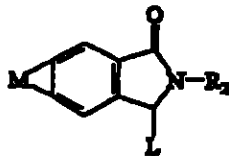


No.	R_2	L	punto de fusión $^{\circ}\text{C}$
1		$\text{CHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	135-139
2		$\text{CHC}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NCH}_3$	78-82
3		$\text{CHC}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NCH}_3$	151-155

Ejemplo 24

Los compuestos mostrados en la Tabla 8 fueron obtenidos de acuerdo con los Ejemplos 1 y 3.

Tabla 8



No.	M	R ₂	L	punto de fusión [°C]
1	CH ₂ CH ₂ CH ₂			182-184
2	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂			172-175
3	CH ₂ OCH ₃			185-187
4	OCH ₂ O			186.5-187.5
5 (-)	CH ₂ CH ₂ CH ₂			83-88
6	CH-CH-CH-CH			203-205.5

Ejemplo 25

5,6-dimetil-2-(3-fluorofenil)-3-carboxiisindolin-1-ona
[Denominación IUPAC: ácido 2-(3-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-1-isindolinocarboxílico]
(25-a) metil 4,5-dimetil-2-formilbenzoato

A una solución de anhídrido 4,5-dimetilftálico (1,5 g, 8,5 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (25 ml) se agregó una solución de hidruro de tri-tert-butoxi aluminio 1,0 mol/L en tetrahidrofurano anhidro (8,5 ml) con enfriamiento bajo hielo y atmósfera de argón, y se agitó durante 1 h bajo enfriamiento con hielo. A la solución de reacción se agregó agua helada y se filtraron los materiales insolubles. Se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar 5,6-dimetil-3-hidroxiftálica. A esto se agregó yoduro de metilo (12 g, 85 mmoles) y K_2CO_3 (9,4 g, 68 mmoles) y se calentó bajo reflujo en solvente de acetona durante 5 hs. Se concentró la solución de reacción bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (cloroformo) para dar 0,64 g de metil 4,5-dimetil-2-formilbenzoato.

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2,35 (6H, s, CH_3), 3,95 (3H, s, CH_3), 7,72 (1H, s, PhH), 7,74 (1H, s, PhH), 10,59 (1H, s, $C(=O)H$).

(25-b) Ester metílico del ácido 4,5-dimetil-2-[[(3-fluorofenil)imino]metil]benzoico

A una solución del producto arriba mencionado (25-a' (0,64 g, 3,3 mmoles) en etanol absoluto (16 ml) se agregó 3-fluoroanilina (0,37 g, 3,3 mmoles), y se agitó a 25°C durante 2 hs. Se concentró la solución de reacción bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (cloroformo) para dar 0,45 g de metil 4,5-dimetil-2-[[(3-fluorofenil)imino]metil]benzoato.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,35 (3H, s, CH_3), 2,37 (3H, s, CH_3), 3,93 (3H, s, CH_3), 6,90-7,05 (3H, m, PhH), 7,31-7,36 (1H, m, PhH), 7,78 (1H, s, PhH), 8,00 (1H, s, PhH), 9,20 (1H, s, C(=N)H).
(25-c) 5,6-dimetil-2-(3-fluorofenil)-3-cianoisoindolin-1-ona
[Denominación IUPAC: 2-(3-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-1-isoindolinacarbonitrilo]

Se agitaron el producto arriba mencionado (25-b) (0,45 g, 1,6 mmoles), cianotrimetilsilano (0,40 ml, 3,2 mmoles) y cloruro de aluminio (13 mg) en benceno anhidro (5,5 ml) a 25°C durante 2 hs bajo atmósfera de argón. Se concentró la solución de reacción bajo presión reducida y se lavó el residuo con éter de petróleo para dar 0,35 g de 5,6-dimetil-2-(3-fluorofenil)-3-cianoisoindolin-1-ona [Denominación IUPAC: 2-(3-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-1-isoindolinacarbonitrilo].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,41 (3H, s, CH_3), 2,44 (3H, s, CH_3), 5,79 (1H, s, CH), 6,96-7,02 (1H, m, PhH), 7,40-7,47 (2H, m, PhH), 7,78 (1H, s, PhH), 7,65-7,70 (1H, s, PhH), 7,73 (1H, s, PhH)
(25-d) 5,6-dimetil-2-(3-fluorofenil)-3-carboxiisoindolin-1-ona [Denominación IUPAC: ácido 2-(3-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-1-isoindolinacarboxílico]

El compuesto del título (24 mg) se obtuvo a partir del producto arriba mencionado (25-c) (0,34 g, 1,2 mmoles) de acuerdo con (4-d) del Ejemplo 4.

Ejemplo 26

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

Usando 24 mg de 5,6-dimetil-2-(3-fluorofenil)-3-carboxiisoindolin-1-ona [Denominación IUPAC: ácido 2-(3-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-1-isoindolinacarboxílico], se obtuvieron 10 mg del compuesto del título de acuerdo con el Ejemplo 3..

Punto de fusión: 200-202°C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,00-2,38 (4H, m, piperazina), 2,20 (3H, s, NCH₃), 2,37 (3H, s, CH₃), 2,38 (3H, s, CH₃), 3,15-3,75 (4H, br m, piperazina), 5,93 (1H, s, CH), 6,85-6,91 (1H, m, PhH), 7,27-7,43 (3H, m, PhH y C₄-H), 7,69 (1H, s, C₇-H), 7,70-7,75 (1H, m, PhH).

Ejemplo 27

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

Se agregó una solución de 5,6-dimetil-2-(3-fluorofenil)-3-hidroxiisoindolin-1-ona (83 mg, 0,31 mmoles) en dimetilformamida anhidra (3 ml) a una suspensión de hidruro de sodio al 65% (13 mg, 0,34 mmoles) en dimetilformamida anhidra (3 ml) y se agitó a 25°C durante 35 minutos. Luego, se agregó una solución de 1-clorocarbonil-4-metilpiperazina (50 mg, 0,31 mmoles) en dimetilformamida anhidra y se agitó con calentamiento a 70°C durante 5 hs. Se concentró la solución de reacción bajo presión reducida y se agregó agua

al residuo, seguido por extracción con cloroformo. Se concentró el extracto bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (cloroformo : metanol = 20:1). Se lavaron los cristales resultantes con éter de petróleo para dar 21 mg del compuesto del título. Punto de fusión: 146-148°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,38 (3H, s, NCH_3), 2,40 (3H, s, CH_3), 2,73 (3H, s, CH_3), 3,01-3,14 (6H, m, piperazina), 3,18-3,24 (1H, m, piperazina), 3,32-3,38 (1H, m, piperazina), 6,43 (1H, s, CH), 6,85-6,91 (1H, m, PhH), 7,33-7,39 (1H, m, PhH), 7,66 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 7,66 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$), 7,66-7,76 (2H, m, PhH).

Ejemplo 28

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

(28-a) 5,6-dimetil-2-(3-fluorofenil)-3-etoxicarbonilmetiloxiisoindolin-1-ona [Denominación IUPAC: etil 2-([2-(3-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]oxi)acetato]

A una solución de 5,6-dimetil-2-(3-fluorofenil)-3-hidroxiisoindolin-1-ona (0,15 g, 0,55 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se agregó hidruro de sodio al 60% (24 mg, 0,60 mmoles) y se agitó sobre hielo durante 10 minutos. Luego, se agregó bromoacetato de etilo (67 ml, 0,60 mmoles) y se agitó a 25°C durante la noche. Se concentró:

solución de reacción bajo presión reducida y se agregó agua al residuo, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada, se secó y se concentró bajo presión reducida para dar 0,19 g de 5,6-dimetil-2-(3-fluorofenil)-3-etoxicarbonilmetiloxiisoindolin-1-ona [Denominación IUPAC: etil 2-([2-(3-fluorofenil)-5,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]oxi)acetato]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,17 (3H, t, CH_2CH_3), 2,38 (3H, s, CH_3), 2,40 (3H, s, CH_3), 3,56 (1H, dd, CH_2), 3,73 (1H, dd, CH_2), 4,5 4,11 (2H, m, CH_2CH_3), 6,52 (1H, s, CH), 6,87-6,95 (1H, m, PhH), 7,33-7,42 (1H, m, PhH), 7,43 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 7,63-7,82 (2H, m, PhH), 7,66 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$).

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

Se agitaron el producto arriba mencionado (28-a) (0,19 g, 0,53 mmoles) y NaOH 1N con calentamiento en metanol (5 ml) a 100°C . Se concentró la solución de reacción bajo presión reducida y se agregó agua al residuo, seguido por extracción con acetato de etilo. Se acidificó la capa de agua con ácido clorhídrico concentrado, se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, seguido por solución de NaCl saturada, se secó y se concentró bajo presión reducida para dar 0,15 g del compuesto del título.

Ejemplo 29

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

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

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,15-2,37 (4H, m, piperazina), 2,25 (3H, s, NCH₃), 2,38 (3H, s, CH₃), 2,40 (3H, s, CH₃), 3,01-3,15 (2H, m, piperazina), 3,36-3,46 (1H, m, piperazina), 3,54-3,64 (2H, m, piperazina y CH₂), 3,80 (1H, dd, CH₂), 6,58 (1H, s, CH), 6,88-6,93 (1H, m, PhH), 7,35-7,41 (2H, m, PyH), 7,43 (1H, C₄-H), 7,63-7,77 (2H, m, PhH), 7,67 (1H, s, C₇-H).

Ejemplo 30

(+)-5,6-dimetil-3-propoxycarbonilmetil-2-(3-piridil)-isoindolin-1-ona [Denominación IUPAC: propil (+)-2-[5,6-dimetil-3-oxo-2-(3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetato] y (-)-5,6-dimetil-3-propoxycarbonilmetil-2-(3-piridil)isoindolin-1-ona [Denominación IUPAC: propil (-)-2-[5,6-dimetil-3-oxo-2-(3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetato]

(30-a) (+)-5,6-dimetil-3-carboximetil-2-(3-piridil)-isoindolin-1-ona [Denominación IUPAC: ácido (+)-2-[5,6-

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

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

Rotación óptica específica $[\alpha]^{25}_D = +108,6^\circ$ (c=1,0, cloroformo : metanol = 1:1).

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

Rotación óptica específica $[\alpha]^{25}_D = -106,4^\circ$ (c = 1,0, cloroformo : metanol = 1:1).

(30-b) (+)-5,6-dimetil-3-propoxycarbonilmetil-2-(3-piridil)isoindolin-1-ona [Denominación IUPAC: propil (+)-2-

[5,6-dimetil-3-oxo-2-(3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetato] y (-)-5,6-dimetil-3-propoxycarbonilmetil-2-(3-piridil)isoindolin-1-ona [Denominación IUPAC: propil (-)-2-[5,6-dimetil-3-oxo-2-(3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetato].

Usando los productos arriba mencionados de isómero (+) e isómero (-), respectivamente, se obtuvieron los compuestos ópticamente activos de acuerdo con el Ejemplo 8.

(+)-5,6-dimetil-3-propoxycarbonilmetil-2-(3-piridil)-isoindolin-1-ona [Denominación IUPAC: propil (+)-2-[5,6-dimetil-3-oxo-2-(3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetato]

Rotación óptica específica $[\alpha]^{25}_D = +106,3^\circ$ (c=1,0, cloroformo).

(-)-5,6-dimetil-3-propoxycarbonilmetil-2-(3-piridil)-isoindolin-1-ona [Denominación IUPAC: propil (-)-2-[5,6-dimetil-3-oxo-2-(3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetato].

Rotación óptica específica $[\alpha]^{25}_D = -101,9^\circ$ (c=1,0, cloroformo).

Ejemplo 31

Preparado para inyección

(31-a) Se disolvieron clorhidrato (15 mg) del isómero (-) del compuesto en el Ejemplo 3 y cloruro de sodio (45,0 mg) en agua destilada para inyección, y el volumen total preparado

fue de 5,0 ml. Se filtró la solución acuosa bajo condiciones estériles para dar una solución inyectable transparente.

(31-b) Se disolvieron clorhidrato (15 mg) del isómero (-) del compuesto en el Ejemplo 3 y glucosa (250,0 mg) en agua destilada para inyección, y el volumen total preparado fue de 5,0 ml. Se filtró la solución acuosa bajo condiciones estériles para dar una solución inyectable transparente.

Ejemplo de prueba farmacológica

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

Se usaron los compuestos obtenidos en los ejemplos arriba mencionados. Se disolvió la sal clorhidrato del compuesto en solución salina para dar la composición de prueba. Algunos compuestos, cuyas sales clorhidratos no fueron solubles en agua, fueron disueltos en agua en presencia de solubilizante, hidroxipropil- β -ciclodextrina.

Se administró la composición de prueba respectiva a un ratón por la vena de la cola y se evaluó el efecto anestésico por la aparición y duración de la pérdida del reflejo de enderezamiento. Los resultados se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9

 Compuesto No. Actividad anestésica Compuesto No. Actividad anestésica

Tabla 1 No.2

+

Tabla 2 No.35

+

87

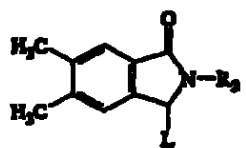
Tabla 1	No.5	++	Tabla 2	No.36	+++
Tabla 2	No.1	+++	Tabla 2	No.37	+
Tabla 2	No.2	+++	Tabla 2	No.38	++
Tabla 2	No.3	++	Tabla 2	No.39	++
Tabla 2	No.4	++	Tabla 2	No.40	+++
Tabla 2	No.5	++	Tabla 2	No.41	++
Tabla 2	No.6	+	Tabla 2	No.42	+++
Tabla 2	No.7	+++	Tabla 2	No.44	+++
Tabla 2	No.8	+++	Tabla 2	No.45(-)	++
Tabla 2	No.12	++	Tabla 2	No.48	++
Tabla 2	No.13	++	Tabla 2	No.52	+++
Tabla 2	No.15	+	Tabla 2	No.53	++
Tabla 2	No.17	+++	Tabla 2	No.55	++
Tabla 2	No.20	+++	Tabla 2	No.56(-)	++
Tabla 2	No.21	++	Tabla 2	No.60	+
Tabla 2	No.24	+	Tabla 2	No.62	+
Tabla 2	No.28	+++	Tabla 2	No.63	+
Tabla 2	No.29	+++	Tabla 2	No.66	+
Tabla 2	No.31	++	Tabla 2	No.67	+
Tabla 2	No.33	+++	Tabla 2	No.68	+
Tabla 2	No.34	++	Tabla 2	No.87	+++
Tabla 3	No.4	+	Tabla 4	No.5	++
Tabla 3	No.6	+++	Tabla 5	No.2	+
Tabla 3	No.7	++	Tabla 5	No.3	++
Tabla 3	No.14	+	Tabla 5	No.4	+++

88

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

Se determinó el índice terapéutico (T.I.) del compuesto. Se determinaron el valor HD_{50} , la dosis mínima a la cual se observó por lo menos durante 30 segundos la pérdida del reflejo de enderezamiento en el 50% de los ratones inyectados, y el valor LD_{50} , la dosis letal 50%. Luego se obtuvo el T.I. de LD_{50}/HD_{50} . Los resultados se muestran en la Tabla 10. Con propósitos comparativos, se muestran en la tabla el T.I. de los anestésicos endovenosos usados clínicamente, propofol y tiopental sódico, que se revelaron en la solicitud de patente japonesa publicada No. 50-154410.

Tabla 10

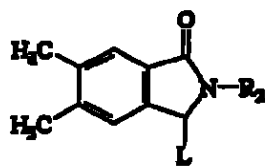


	R ₂	L	HD ₅₀ (mg/kg)	LD ₅₀ (mg/kg)	T.I. (ratón)
racémico			6.92	82.00	13.28
(+)			25.13	>120	>4.78
(-)			1.90	84.88	34.05
(-)			10.00	>120	>12.00
(-)			12.81	>120	>9.52
racémico			27.10	>100	>3.68
(+)			75.35	>120	>1.89
(-)			20.47	>120	>5.88
(-)			23.07	>120	>5.20
(-)			14.51	>120	>8.27
(-)			14.33	>120	>8.37
(-)			2.17	120	55.30
Propofol			13.5	58	4.14
Tiopental sódico			23.5	100	4.28

Como se muestra en la Tabla 10, la dosis letal 50% (LD_{50}) del compuesto de prueba es mucho mayor que la HD_{50} , que es un indicador de la acción anestésica, y la LD_{50} máxima entre los compuestos de prueba era mayor de 120 mg/kg (i.v.). Esto significa que la composición anestésica de la invención tiene un margen de seguridad muy amplio. El propofol y el tiopental sódico, los anestésicos más populares, tienen márgenes de seguridad mucho más estrechos.

Se determinaron el tiempo de inducción de anestesia, el tiempo desde la inyección completa del compuesto ($2 \times HD_{50}$) hasta la pérdida del reflejo de enderezamiento, y el tiempo de recuperación después de despertar, el tiempo desde que el reflejo de enderezamiento era normal nuevamente hasta que el animal comenzó a moverse espontáneamente. Los resultados se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11

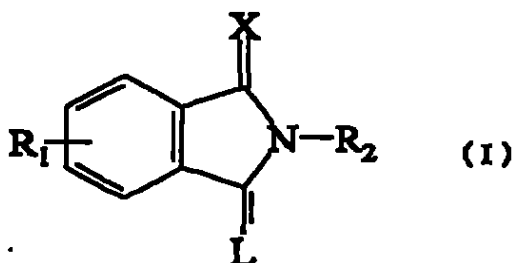


	R ₂	L	Tiempo de inducción del anestésico	Tiempo de recuperación después de despertar
(-)			0'00"	6'44"
(-)			0'23"	4'24"
racémico			0'13"	3'32"
(-)			0'02"	1'08"
Propofol			0'08"	4'02"

Como se muestra en la Tabla 11, el derivado de isoindolina de la invención puede proveer una rápida inducción y recuperación de la anestesia.

REIVINDICACIONES

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



caracterizado porque los R_1 son los grupos 1-3 iguales o diferentes, seleccionándose cada uno de ellos entre el grupo compuesto por alquilo C1-3 y alcoxi C1-3, o cuando los R_1 son dos grupos adyacentes, los dos R_1 tomados juntos pueden formar un grupo cíclico de 5 o 6 miembros, saturado o insaturado, que puede tener 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por azufre, nitrógeno y oxígeno;

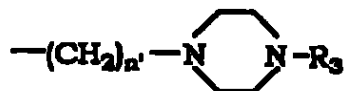
X es oxígeno o azufre;

R_2 es seleccionado entre el grupo compuesto por fenilo, bencilo, piridilo, piridilmetilo, pirimidinilo, ciclohexilc metilpiperazinilo, indanilo y naftilo, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos; siempre que cuando R_2 es fenilo, las posiciones 3 y 4 de la parte fenilo no estén sustituidas simultáneamente por grupos alcoxi;

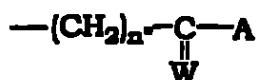
----- representa un enlace simple o un enlace doble; y

L es:

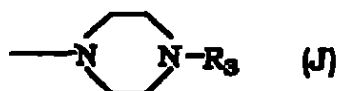
$-(CH_2)_n-H$ en donde n es un entero de 1-8;



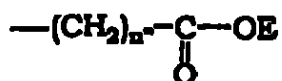
en donde R_3 es seleccionado entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C1-8 lineal o ramificado, alquilo C1-3 sustituido por al menos un átomo de flúor, grupos ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclohexilmetilo, bencilo, 2-pirídilo y 2-pirimidinilo, n' es un entero de 1-



en donde W es un átomo de oxígeno o azufre, A es seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo C1-5 lineal o ramificado, 2-dimetilaminoetilamino, 2-tiazolilamino, 4-metilhomopiperazinilo, 4-piperidinopiperidino, dimetilaminoanilino, piridilamino, piperidino, 4-etoxycarbonilpiperidino, 4-carboxipiperidino y un grupo representado por la fórmula (J)



en donde R_3 es como se definió más arriba, n'' es un entero de 0-3;

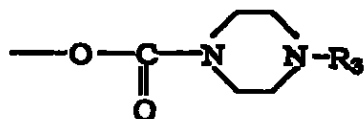


en donde E es seleccionado entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquenoilo o alquilo C1-6 lineal o ramificado, alquilo C1-3 sustituido por al menos un átomo de flúor, 2-metoxietilo, 2-metiltioetilo, 2-dimetilaminoetilo, fenilo, pirídilo, bencilo, piridilmetilo, ciclopentilo,

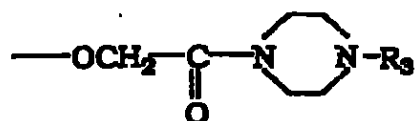
ciclohexilo, tetrahydro-2H-piraniilo, ciclohexilmetilo, 1-metil-4-piperidilo, indanilo, 1,3-benzodioxolilo y 1H-indolilo, en donde fenilo y piridilo pueden estar opcionalmente sustituidos por el grupo compuesto por halógeno, metilo, metoxi, isopropilo y alilo, siempre que cuando R_1 es 7-metoxi y R_2 es fenilo, E no sea alquilo, n'' es un entero de 0-3;



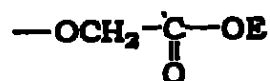
en donde T es oxígeno, azufre o NH, G es seleccionado entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C1-5 lineal o ramificado, alquilo C1-3 sustituido por al menos un átomo de flúor, 2-metoxietilo y alquilcarbonilo, n' es un entero de 1-3;



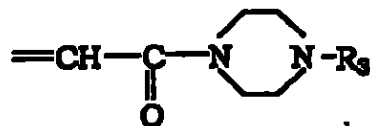
en donde R_3 es como se definió más arriba;



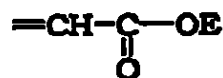
en donde R_3 es como se definió más arriba;



en donde E es como se definió más arriba;



en donde R_3 es como se definió más arriba; o

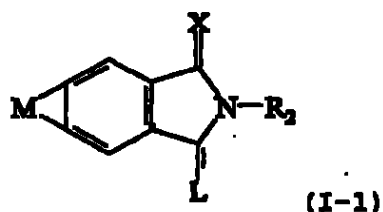


en donde E es como se definió más arriba;
o una sal del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque los R_1 son dos grupos y seleccionados entre el grupo compuesto por metilo, etilo y metoxi.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque R_1 es 5,6-dimetilo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que está representado por la fórmula (I-1):



caracterizado porque M representa junto con la estructura de isoindolina un grupo cíclico de 5 o 6 miembros, saturado o insaturado, que puede tener opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por azufre, nitrógeno y oxígeno;

X, R_2 y L son como se definieron en la reivindicación 1, o una sal del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque M es seleccionado entre el grupo compuesto por:

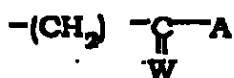
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$

$-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ y

-OCH₂O-.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque R₂ es un fenilo opcionalmente sustituido o un piridilo opcionalmente sustituido.

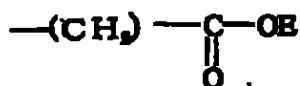
7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque L es:



en donde W es oxígeno, A es seleccionado entre el grupo, compuesto por alquilo C1-5 lineal o ramificado y un grupo de la fórmula (J):

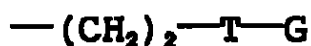


8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque L es



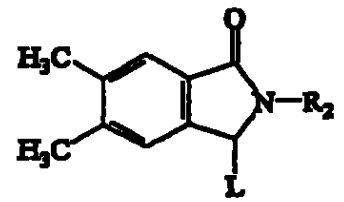
en donde E es seleccionado entre el grupo compuesto por propilo, isobutilo y fenilo sustituidos por al menos uno de metilo y/o metoxi.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque L es:



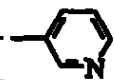
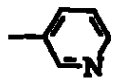
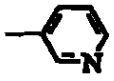
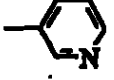
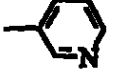
en donde T es oxígeno o azufre, G es etilo o propilo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que está representado por la fórmula:



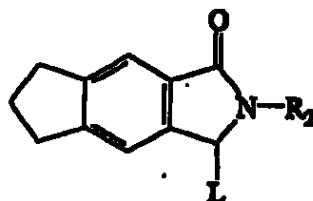
caracterizado porque R₂ y L son seleccionados entre las combinaciones siguientes:

R ₂	L

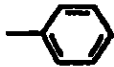
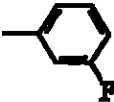
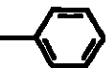
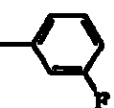
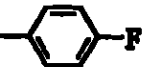
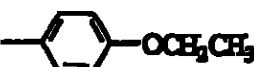
R_2	L
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})$

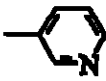
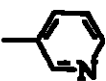
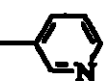
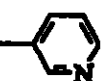
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que está representado por la fórmula:



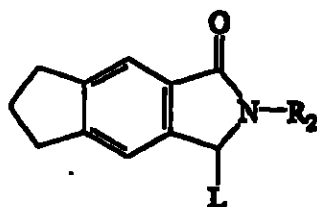
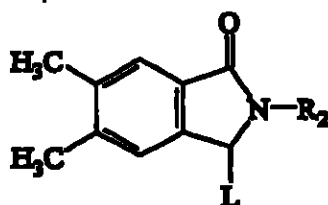
caracterizado porque R_2 y L son seleccionados entre las combinaciones siguientes:

Ra	L
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_{11}$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_{11}$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_{11}$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{C}_6\text{H}_{11}$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{C}_6\text{H}_{11}$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{C}_6\text{H}_{11}$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_{11}$

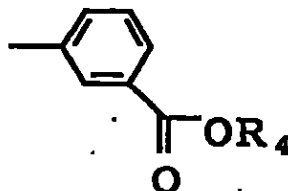
R_2	L
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_4\text{H}_8)\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})$

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

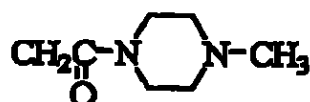
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque está representado por la fórmula



en donde R_2 es:



en donde R_4 es seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo C1-5, fenilo opcionalmente sustituido y bencilo opcionalmente sustituido, y L es



13. Una composición anestésica para inducir un efecto sedante y anestesia en un mamífero, que comprende una cantidad efectiva anestésica del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. La composición de acuerdo con la reivindicación 13, que es para inyección endovenosa.

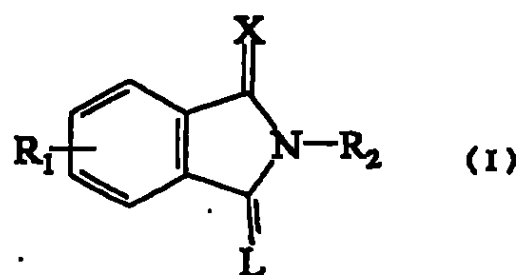
15. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para elaborar una composición farmacéutica para inducir un efecto sedante y anestesia en un mamífero.

16. Un método para inducir un efecto sedante y anestesia en un mamífero que comprende el paso de administrar una cantidad efectiva anestésica del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 al paciente que necesita anestesia.

102

RESUMEN

Se provee un nuevo compuesto de isoindolina de la fórmula (I):



El compuesto es útil para anestesia por inducir una acción sedante en un mamífero.

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:

[Firma]
21 de 2005

228

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 236

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
MARGARITA CASTELLANOS
Apoderado(a) y/o Representante
MARUISHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

REFERENCIA:	Radicación No.	05 60606
	Solicitud Internacional	PCT/JP2003/014986
	Fecha límite inicio fase Nacional	26 – 06 – 2005
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	976
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

04 OCT. 2005


ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Al contestar favor indique el número de
radicación consignado en el sticker

Sede Centro Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador 3 820840 Fax 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá DC - Colombia