(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 850 198**

(51) Int. CI.:

C07D 471/10	(2006.01)	***A61P 5/42***	(2006.01)
C07D 487/10	(2006.01)		
C07D 519/00	(2006.01)		
A61K 9/20	(2006.01)		
A61K 31/4725	(2006.01)		
A61K 31/4439	(2006.01)		
A61K 31/444	(2006.01)		
A61P 9/04	(2006.01)		
A61P 9/12	(2006.01)		
A61P 13/12	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.10.2015 PCT/EP2015/072887**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **14.04.2016 WO16055394**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2015 E 15775433 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2020 EP 3204383**

(54) Título: **Derivados de espirodiamina como inhibidores de la aldosterona sintasa**

(30) Prioridad:

08.10.2014 WO PCT/CN2014/088133

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.08.2021

(73) Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

(72) Inventor/es:

AEBI, JOHANNES;
AMREIN, KURT E.;
CHEN, JUNLI;
HORNSPERGER, BENOIT;
KUHN, BERND;
LIU, YONGFU;
LI, DONGBO;
MAERKI, HANS PETER;
MARTIN, RAINER E.;
MAYWEG, ALEXANDER;
TAN, XUEFEI;
WU, JUN y
YU, JIANHUA

(74) Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

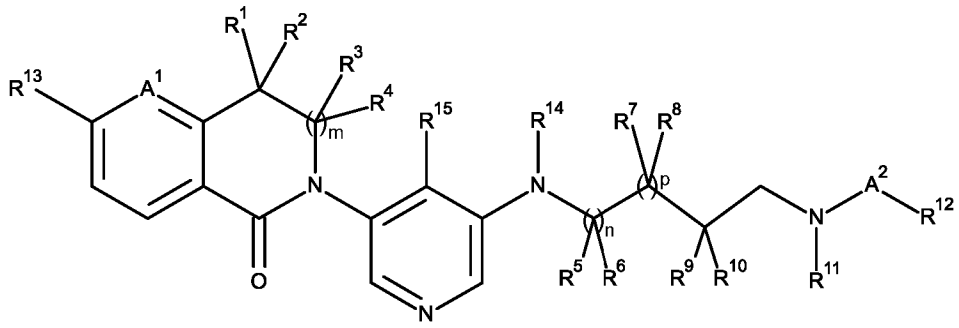
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de espirodiamina como inhibidores de la aldosterona sintasa

La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para tratamiento o profilaxis en un mamífero, y en particular a inhibidores de la aldosterona sintasa para el tratamiento o profilaxis de insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing.

La presente invención proporciona compuestos novedosos de fórmula (I)



(I)

en la que

R^1, R^2, R^3 y R^4 están independientemente seleccionados de H, alquilo y cicloalquilo;

o R^1 y R^2 conjuntamente forman $-CH_2-CH_2-$;

R^5 y R^6 están independientemente seleccionados de H o alquilo;

A^1 es −CH- o −N-;

A^2 es −C(O)-;

R^{12} es heteroarilo o heteroarilo sustituido, en el que heteroarilo sustituido está sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, hidroxi, alcoxi, ciano y halógeno;

R^{13} es halógeno, ciano, alcoxi o haloalcoxi;

R^{15} es H, alquilo, cicloalquilo o halógeno;

m es cero o 1; y

R^9 y R^{14} conjuntamente forman $-CH_2-$, R^{10} y R^{11} conjuntamente forman $-CH_2-$, n es 1 y p es cero; o

R^9 y R^{14} conjuntamente forman $-CH_2-CH_2-$, R^{10} y R^{11} conjuntamente forman $-CH_2-$, n es 1 y p es 1 y R^7 y R^8 están independientemente seleccionados de H o alquilo; o

R^7 y R^{14} conjuntamente forman $-CH_2-$, R^8 y R^{11} conjuntamente forman $-CH_2-CH_2-$, n es 1, p es 1 y R^9 y R^{10} están independientemente seleccionados de H o alquilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El documento US2013/143863A1 divulga inhibidores de la aldosterona sintasa (CYP11B2 o CYP11B1).

En el presente documento se describen inhibidores de la aldosterona sintasa que tienen el potencial para proteger de daño orgánico/tisular provocado por un exceso absoluto o relativo de aldosterona. La hipertensión afecta aproximadamente a un 20 % de la población adulta en países desarrollados. En personas de 60 años y mayores, este porcentaje se incrementa hasta por encima de un 60 %. Los sujetos hipertensos presentan un incremento en el riesgo de otras complicaciones fisiológicas incluyendo apoplejía, infarto de miocardio, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, vasculopatía periférica y disfunción renal. El sistema renina-angiotensina-aldosterona es una vía que se ha relacionado con hipertensión, volemia y equilibrio salino y más recientemente con contribuir directamente al daño orgánico específico en fases avanzadas de insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal. Los inhibidores de la ECA y bloqueantes del receptor de la angiotensina (BRA) se usan con éxito para mejorar la duración y calidad de vida de los

pacientes. Estos fármacos no están proporcionando protección máxima. En un número relativamente grande de pacientes, ECA y BRA dan lugar al llamado escape de aldosterona, un fenómeno donde los niveles de aldosterona, después de un primer descenso inicial, vuelven a los niveles patológicos. Se ha demostrado que las consecuencias perjudiciales del incremento inapropiado en los niveles de aldosterona (en relación con los niveles/aporte de sal) se pueden minimizar por el bloqueo de aldosterona con antagonistas de receptores de mineralocorticoides. Se espera que una inhibición directa de la síntesis de aldosterona proporcione una protección incluso mejor ya que también reducirá además los efectos no genómicos de la aldosterona.

Los efectos de la aldosterona sobre el transporte de Na/K dan lugar a un incremento en la reabsorción de sodio y agua y la secreción de potasio en los riñones. En general, esto da como resultado un incremento en la volemia y, por lo tanto, un incremento en la tensión arterial. Aparte de su papel en la regulación de la reabsorción de sodio renal, la aldosterona puede ejercer efectos perjudiciales sobre el riñón, el corazón y el sistema vascular, en especial en un contexto de "alto contenido en sodio". Se ha demostrado que bajo dichas condiciones, la aldosterona da lugar a un incremento en el estrés oxidativo que finalmente puede contribuir a daño orgánico. La infusión de aldosterona en ratas con afectación renal (por tratamiento con alto contenido en sal o bien por nefrectomía unilateral) induce una amplia variedad de lesiones en el riñón incluyendo expansión glomerular, lesión podocitaria, inflamación intersticial, proliferación de células mesangiales y fibrosis reflejada por proteinuria. Más específicamente, se demostró que la aldosterona incrementa la expresión de la molécula de adhesión ICAM-1 en el riñón. ICAM-1 está implicada de forma crítica en la inflamación glomerular. De forma similar, se demostró que la aldosterona incrementa la expresión de citocinas inflamatorias, tales como interleucina IL-1b e IL-6, MCP-1 y osteopontina. A nivel celular, se demostró que en fibroblastos vasculares, la aldosterona incrementó la expresión de ARNm de colágeno de tipo I, un mediador de la fibrosis. La aldosterona también estimula la acumulación de colágeno de tipo IV en células mesangiales de rata e induce la expresión del inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1) en células musculares lisas. En resumen, la aldosterona se ha revelado como una hormona clave implicada en el daño renal. La aldosterona desempeña un papel igualmente importante en la mediación del riesgo cardiovascular.

Existen amplias pruebas preclínicas de que los antagonistas de RM (espironolactona y eplerenona) mejoran la tensión arterial y función cardíaca y renal en diversos modelos preclínicos.

Más recientemente, los estudios preclínicos destacan la importante contribución de CYP11B2 a la morbimortalidad cardiovascular y renal. El inhibidor de CYP11B2 FAD286 y el antagonista de RM espironolactona se evaluaron en un modelo de insuficiencia renal crónica en ratas (exposición a alto contenido en angiotensina II; alto contenido en sal y uninefrectomía). La angiotensina II y el tratamiento con alto contenido en sal provocaron albuminuria, azoemia, hipertrofia renovascular, lesión glomerular, incremento en PAI-1 y expresión de ARNm de osteopontina, así como fibrosis tubulointersticial.

Ambos fármacos evitaron estos efectos renales y atenuaron la hipertrofia de la media aórtica y cardíaca. Después de 4 semanas de tratamiento con FAD286, se redujo la aldosterona plasmática, mientras que la espironolactona incrementó la aldosterona a las 4 y 8 semanas de tratamiento. De forma similar, solo la espironolactona, pero no FAD286, potenció la expresión de ARNm de PAI-1 estimulada por sal y angiotensina II en la aorta y el corazón. En otros estudios, el inhibidor de CYP11B2 FAD286 mejoró la tensión arterial y la función y estructura cardiovasculares en ratas con insuficiencia cardíaca experimental. En los mismos estudios, se demostró que FAD286 mejora la función y morfología renales.

La administración de un inhibidor de CYP11B2 activo por vía oral, LCI699, a pacientes con hiperaldosteronismo primario, da lugar a la conclusión de que inhibe eficazmente CYP11B2 en pacientes con hiperaldosteronismo primario dando como resultado niveles de aldosterona circundantes significativamente menores y que corrigió la hipopotasemia y disminuyó ligeramente la tensión arterial. Los efectos sobre el eje glucocorticoide fueron consecuentes con una mala selectividad del compuesto y una inhibición latente de síntesis de cortisol. Tomados conjuntamente, estos datos soportan el concepto de que un inhibidor de CYP11B2 puede reducir los niveles de aldosterona inapropiadamente altos. Lograr una buena selectividad frente a CYP11B1 es importante para liberarse de efectos secundarios indeseados en el eje HHS y diferenciará diferentes inhibidores de CYP11B2.

Los compuestos de la presente invención de acuerdo con la fórmula (I) son potentes inhibidores de CYPB11B2 y presentan una mejora en la selectividad hacia CYP11B2 frente a CYP11B1, combinada con una mejora en la estabilidad metabólica.

Los objetivos de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales y ésteres mencionados anteriormente y su uso como sustancias terapéuticamente activas, un procedimiento para la fabricación de dichos compuestos, intermedios, composiciones farmacéuticas, medicamentos que contienen dichos compuestos, sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, el uso de dichos compuestos, sales o ésteres para el tratamiento o profilaxis de enfermedades, en especial en el tratamiento o profilaxis de insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing y el uso de dichos compuestos, sales o ésteres para la producción de medicamentos para el tratamiento o profilaxis de insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing.

El término "alcoxi" indica un grupo de fórmula -O-R', en la que R' es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupo alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y *terc*-butoxi. Un grupo alcoxi particular incluye metoxi.

El término "alquilo" indica un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado monovalente de 1 a 12 átomos de carbono. En modos de realización particulares, el alquilo tiene de 1 a 7 átomos de carbono, y en modos de realización más particulares de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo e isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y Los grupos alquilo particulares incluyen metilo, etilo e isopropilo.

El término "arilo" indica un sistema de anillo mono o bicíclico carbocíclico aromático monovalente que comprende de 6 a 10 átomos de anillo de carbono. Los ejemplos de restos arilo incluyen fenilo y naftilo. El grupo arilo particular es fenilo.

El término "ciano" indica un grupo −C≡N.

El término "cicloalquilo" indica un grupo hidrocarburo monocíclico saturado monovalente de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo. En modos de realización particulares, cicloalquilo indica un grupo hidrocarburo monocíclico saturado monovalente de 3 a 8 átomos de carbono de anillo. Los ejemplos de cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Un grupo cicloalquilo particular es ciclopropilo.

El término "haloalcoxi" indica un grupo alcoxi en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. El término "perhaloalcoxi" indica un grupo alcoxi donde todos los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se han reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, trifluorometiletoxi, trifluorodimetiletoxi y pentafluoroetoxi.

El término "halógeno" y "halo" se usan de manera intercambiable en el presente documento e indican flúor, cloro, bromo o yodo. Los halógenos particulares son cloro y flúor. Un halógeno particular es flúor.

El término "heteroarilo" indica un sistema de anillo mono o bicíclico heterocíclico aromático monovalente de 5 a 12 átomos de anillo, que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, siendo los restantes átomos de anillo carbono. Los ejemplos de heteroarilo incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piracinilo, pirazolilo, piridacinilo, pirimidinilo, triacinilo, acepinilo, diacepinilo, isoxazolilo, benzofuranilo, isotiazolilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, isobenzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo y quinoxalinilo. Heteroarilo particular son imidazolilo, oxazolilo, piridinilo, piracinilo, pirazolilo, piridacinilo, pirimidinilo, isoxazolilo. Heteroarilo particular es y pirazolilo.

El término "hidroxi" indica un grupo −OH.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que mantienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Las sales se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, en particular ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales se pueden preparar por adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, poliimina y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables particulares de compuestos de fórmula (I) son las sales de clorhidrato, sales de ácido metanosulfónico y sales de ácido cítrico.

"Ésteres farmacéuticamente aceptables" quiere decir que los compuestos de fórmula general (I) se pueden modificar en grupos funcionales para proporcionar derivados que se pueden volver a convertir en los compuestos originales *in vivo*. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen derivados de ésteres fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como ésteres metoximetílicos, ésteres metiltiometílicos y ésteres pivaloiloximetílicos.

El término "grupo protector" (GP) indica el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de modo que una reacción química se pueda llevar a cabo selectivamente en otro sitio reactivo desprotegido en el sentido convencionalmente asociado con él en química sintéticas. Los grupos protectores se pueden retirar en el momento apropiado. Los grupos protectores ejemplares son grupos protectores de amino, grupos protectores de carboxi o grupos protectores de hidroxi. Los grupos protectores particulares son *terc*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y bencilo (Bn). Otros grupos protectores particulares son *terc*-butoxicarbonilo (Boc) y fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). Un grupo protector más particular es el *terc*-

butoxicarbonilo (Boc).

La abreviatura uM quiere decir micromolar y es equivalente al símbolo µM.

Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, la presente invención también abarca variantes marcadas isotópicamente de la presente invención que son idénticas a las citadas en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene la masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico predominante hallado normalmente en la naturaleza para el átomo. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular como se especifica están contemplados dentro del alcance de los compuestos de la invención, y sus usos. Los isótopos ejemplares que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^{2}H ("D"), ^{3}H ("T"), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I y ^{125}I. Determinados compuestos marcados isotópicamente de la presente invención (por ejemplo, los marcados con ^{3}H o ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución tisular de compuestos y/o sustratos. Los isótopos de tritio (^{3}H) y carbono 14 (^{14}C) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. La sustitución adicional con isótopos más pesados, tales como deuterio (es decir, ^{2}H), puede dar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, incremento en la semivida *in vivo* o reducción en los requisitos de dosificación), y por lo tanto puede ser preferente en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones, tales como ^{15}O, ^{13}N, ^{11}C y ^{18}F son útiles para los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor por el sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención se pueden preparar en general por los siguientes procedimientos análogos a los divulgados en los esquemas y/o en los ejemplos en el presente documento a continuación, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente con un reactivo marcado isotópicamente. En particular, los compuestos de fórmula (I) en la que uno o más átomos de H se han reemplazado por un átomo de ^{2}H también son un modo de realización de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener varios centros asimétricos y pueden estar presentes en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisómeros o mezclas de racematos diastereoisómeros.

De acuerdo con la convención de Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede tener la configuración "R" o "S".

También un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento y sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en particular compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, más en particular compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento.

También un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento en la que R^1 y R^2 son alquilo o R^1 y R^2 conjuntamente forman $-CH_2-CH_2-$.

Un modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^1 y R^2 son alquilo.

Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^3 y R^4 son H.

También un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{13} es halógeno.

Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{15} es H.

Otro modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que A^1 es −CH-.

También un modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que A^2 es −C(O)-.

Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^9 y R^{14} conjuntamente forman $-CH_2-$, R^{10} y R^{11} conjuntamente forman $-CH_2-$, n es 1 y p es cero.

Otro modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se

describe en el presente documento, en la que el grupo heteroarilo de R^{12} se selecciona de imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, piracinilo, pirazolilo, piridacinilo, piridinilo y pirimidinilo.

Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{12} es pirazolilo sustituido por alquilo o piridinilo sustituido por alquilo.

Un modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{12} es pirazolilo sustituido por alquilo.

Los ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento se seleccionan de

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-2-[5-[2-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

5-cloro-2-[5-[2-(1-isopropilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(2-metilpirazol-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(3-metilimidazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(4-metilpiridin-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

3,3-dimetil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo;

2-[5-[2-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo;

2-[5-[2-(1-isopropilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo;

3,3-dimetil-2-[5-[2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo;

3,3-dimetil-2-[5-[2-(2-metilpirazol-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo;

3,3-dimetil-2-[5-[2-(3-metilimidazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo;

3,3-dimetil-2-[5-[2-(4-metilpiridin-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo;

2-metoxi-7,7-dimetil-6-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;

2-metoxi-7,7-dimetil-6-[5-[2-(4-metilpiridin-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;

2-metoxi-7,7-dimetil-6-[5-[2-(2-metilpirazol-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;

5-cloro-3-metil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5'-cloro-2'-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]espiro[ciclopropano-1,3'-isoindolin]-1'-ona;

5'-cloro-2'-[5-[2-(4-metilpiridin-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]espiro[ciclopropano-1,3'-isoindolin]-1'-ona;

5'-cloro-2'-[5-[2-(2-metilpirazol-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]espiro[ciclopropano-1,3'-isoindolin]-1'-ona;

(3R o 3S)-5-cloro-3-metil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

(3S o 3R)-5-cloro-3-metil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-2-[5-[2-(4-metoxipiridin-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

5-cloro-2-[5-[2-(3,6-dimetilpiracin-2-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

5-cloro-2-[5-[2-(1,5-dimetilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(3-metilisoxazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(6-metilpiracin-2-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(4-metilpirimidin-5-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(5-metilpiracin-2-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-2-[5-[2-(2,5-dimetilpirazol-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(5-metiloxazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(pirimidin-2-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(5-metilpirimidin-2-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-2-[5-[2-[3-(difluorometil)-1-metil-pirazol-4-carbonil]-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

5-[6-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolin-2-il)-3-piridil]-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carbonil]piridin-3-carbonitrilo;

5-cloro-2-[5-[2-(3-metoxipiracin-2-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(piracin-2-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(5-metilisoxazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(pirimidin-5-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(4-metiloxazol-5-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(oxazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(2-metiloxazol-5-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-2-[5-[2-(2,4-dimetiloxazol-5-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(2-metiloxazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

2-[6-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolin-2-il)-3-piridil]-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carbonil]piridin-3-carbonitrilo;

5-cloro-2-[5-[2-(5-cloro-2-metil-pirimidin-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

5-cloro-2-[5-[2-(4,6-dimetilpirimidin-5-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

5-cloro-2-[5-[2-(2,4-dimetilpiridin-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

3-[6-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolin-2-il)-3-piridil]-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carbonil]piridin-4-carbonitrilo;

(3S o 3R)-5-cloro-2-[5-[2-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3-metil-isoindolin-1-ona;

(3R o 3S)-5-cloro-2-[5-[2-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3-metil-isoindolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;

(3R o 3S)-5-cloro-3-metil-2-[4-metil-5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

(3S o 3R)-5-cloro-3-metil-2-[4-metil-5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[7-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[7-(4-metilpiridin-3-carbonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-2-[5-[7-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-2-[5-[2-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(4-metilpiridin-3-carbonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona; y

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento se seleccionan de

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-2-[5-[2-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(4-metilpiridin-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

2-[5-[2-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo;

2-metoxi-7,7-dimetil-6-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;

5'-cloro-2'-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]espiro[ciclopropano-1,3'-isoindolin]-1'-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[7-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-2-[5-[7-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los procedimientos para la fabricación de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento son un objetivo de la invención.

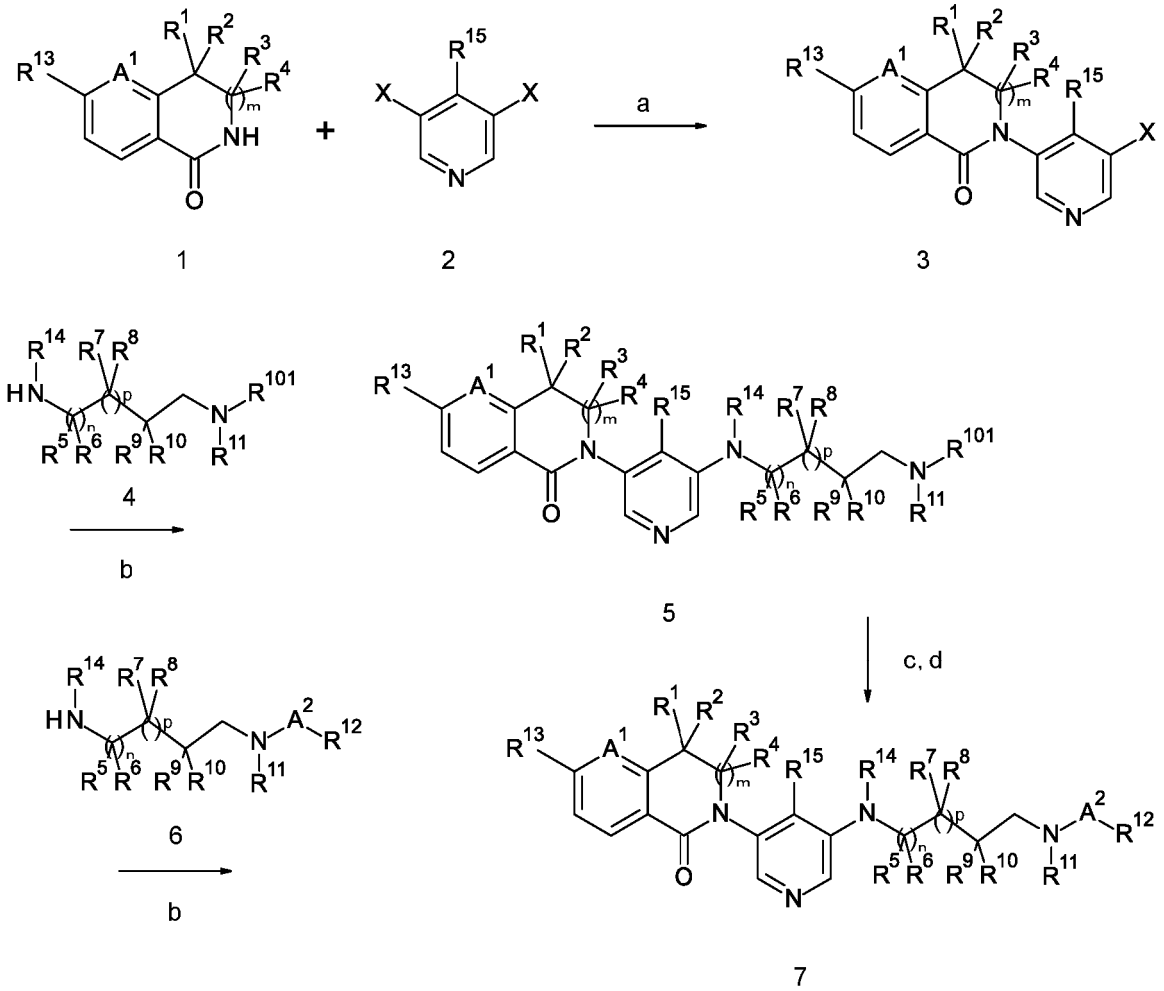
La preparación de compuestos de fórmula (I) de la presente invención se puede llevar a cabo en vías sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de la invención se muestran en los siguientes esquemas generales. Las habilidades requeridas para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes son conocidas por los expertos en la técnica. En caso de que se produzca una mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros durante una reacción, estos enantiómeros o diastereoisómeros se pueden separar por procedimientos descritos en el presente documento o conocidos por los expertos en la técnica tales como, por ejemplo, cromatografía quiral o cristalización. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procedimientos tienen la significación dada en el presente documento.

Las siguientes abreviaturas se usan en el presente texto:

AcOH = ácido acético, BOC = t-butiloxicarbonilo, BuLi = butillitio, CDI= 1,1-carbonildiimidazol, DCM = diclorometano, DBU = 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro-pirimido[1,2-a]acepina, DCE = 1,2-dicloroetano, DIBALH = hidruro de di-*i*-butilaluminio, DCC = *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida, DMA = *N,N'*-dimetilacetamida, DMAP = 4-dimetilaminopiridina, DMF = *N,N'*-dimetilformamida, EDCI = clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, EtOAc = acetato de etilo, EtOH = etanol, Et_2O = éter dietílico, Et_3N = trietilamina, eq = equivalentes, HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, HPLC = cromatografía de líquidos de alto rendimiento, HOBT = 1-hidroxibenzotriazol, base de Huenig = iPr_2NEt = *N*-etildiisopropilamina, IPC= control durante el procedimiento, LAH = hidruro de litio y aluminio, LDA = diisopropilamida de litio, $LiBH_4$ = borohidruro de litio, MeOH = metanol, $NaBH_3CN$, cianoborohidruro de sodio, $NaBH_4$ = borohidruro de sodio, NaI = yoduro de sodio, Red-Al = hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio, TA = temperatura ambiente, TBDMSCl = cloruro de t-butildimetilsililo, TFA = ácido trifluoroacético, THF = tetrahidrofurano, cuant = quantitativo.

Los compuestos de piridina sustituidos con halógeno o triflato, preferentemente yodo, **2** u **8**, reaccionan con aril-lactamas 1 en disolventes como 1,4-dioxano, en presencia de yoduro de cobre (I), carbonato de potasio o cesio o fosfato de potasio, un compuesto de 1,2-diamino quelante como *N,N'*-dimetiletilendiamina o trans-1,2-diamino-ciclohexano o un compuesto de beta-cetoéster quelante como 2-isobutiril-ciclohexanona, a temperaturas elevadas, opcionalmente con la ayuda de calentamiento por microondas para formar los compuestos heterocíclicos sustituidos con lactama **3** y **5** como se describe en el esquema 1a y esquema 1b (etapa a). Los compuestos amino **4** o **6** (compuestos que son conocidos o se pueden preparar fácilmente por procedimientos conocidos en la técnica) reaccionan con los compuestos de piridina sustituidos **3** bajo condiciones similares como se usan en la etapa a (etapa b), o preferentemente usando las condiciones de *'Buchwald'*, por ejemplo, usando catalizadores como $Pd(OAc)_2$ y ligandos quelantes como Xanphos en presencia de una base como t-BuONa en disolventes como dioxano a temperatura elevada dando los compuestos **5** o **7**. Los compuestos **5** siendo R^{101} un grupo protector, por ejemplo, el grupo Boc, se pueden convertir a continuación en los compuestos **7** por retirada del grupo protector R^{101} y reacción con un compuesto de carboxilo o sulfonilo activado adecuado (etapas c, d; esquemas 1a y 1b).

Esquema 1a

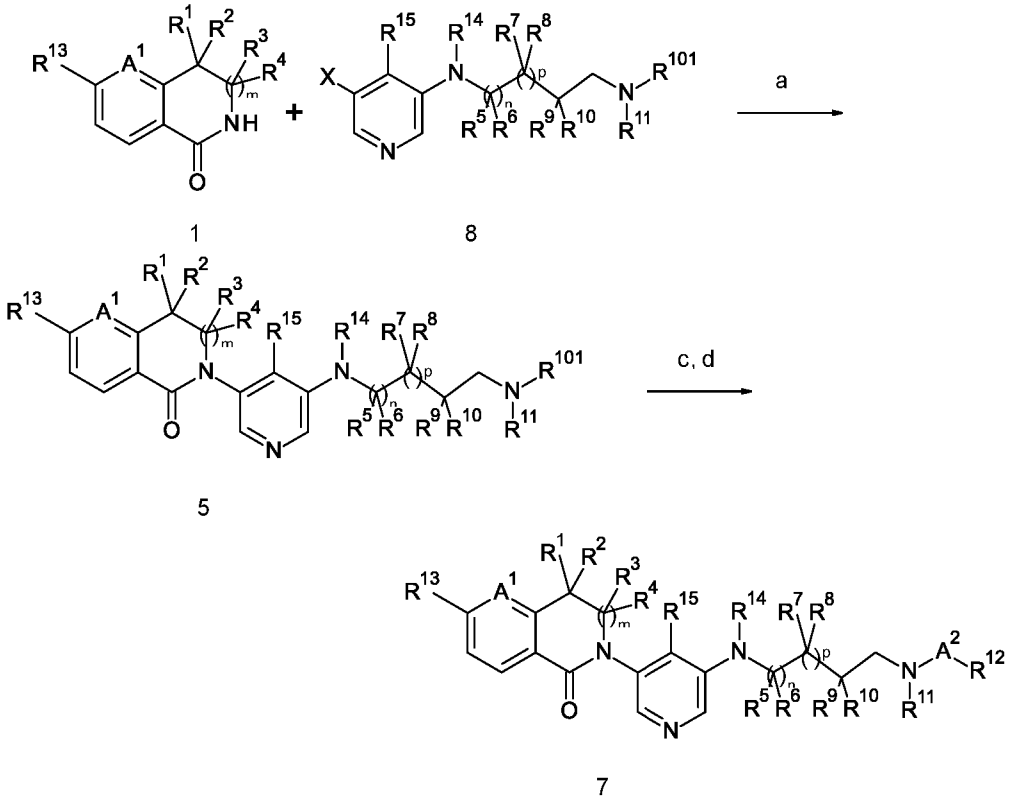


1 2 3 4 5 6 7

X es halógeno u OSO_2CF_3

R^{101} es un grupo protector adecuado

Esquema 1b



1 8 5 7

X es halógeno u OSO_2CF_3

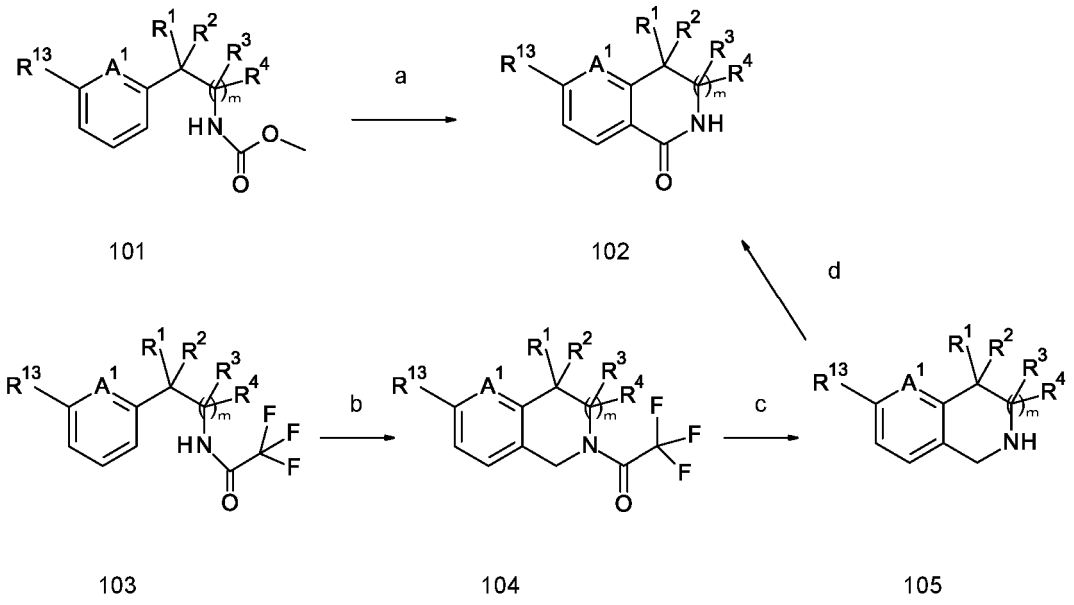
R^{101} es un grupo protector adecuado o A^2-R^{12}

Los carbamatos **101** (esquema 2a) reaccionan con poli(ácido fosfórico) a temperatura elevada (por ejemplo, 100-180 °C) parar formar los derivados de lactama **102** (etapa a). Las trifluroacetamidas **103** se pueden ciclar en los compuestos 2,2,2-trifluoroetanona **104** por tratamiento con paraformaldehído en una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y ácido acético preferentemente alrededor de temperatura ambiente (etapa b). La retirada del grupo trifluoroactilo por tratamiento con, por ejemplo, hidróxido de potasio en un disolvente como etanol a temperaturas alrededor de temperatura ambiente da los compuestos de amino secundario **105** (etapa c). La oxidación de los compuestos de amino secundario **105**, por ejemplo, con benceno yodoso y bromuro de potasio preferentemente en agua da los compuestos de lactama **102** (etapa d). La reacción de los compuestos **106** (esquema 2b) con un reactivo de Grignard R^1MgX en un disolvente como THF preferentemente alrededor de 0 °C da los aductos **107** (etapa e). El tratamiento posterior con trietilsilano y eterato trifluoruro de boro en un disolvente como diclorometano y en un intervalo de temperatura preferentemente de entre -25 °C y TA da los compuestos **108** (etapa f). La introducción de un grupo protector de metoxibencilo en los compuestos **109** (por ejemplo, por tratamiento con bis(trimetilsilil)amida de sodio y 1-bromometil-4-metoxi-benceno en THF entre 0 °C y TA) da los compuestos protegidos **110** (etapa g); de forma similar, un grupo protector de metoxibencilo se puede introducir en los compuestos **108**. De forma alternativa, los compuestos **110** se pueden obtener a partir de los compuestos halometilo **115** por reacción con p-metoxibencilamina en disolventes como THF alrededor de TA (etapa m). El tratamiento de los compuestos **108** que portan un grupo protector de metoxibencilo adicional o los compuestos **110** con una base como hidruro de sodio en un disolvente como THF y a continuación con un haluro, mesilato o tosilato de alquilo preferentemente entre TA y la temperatura de reflujo del disolvente da los compuestos **111** con uno o ambos grupos R^1 y R^2 diferentes de hidrógeno (etapa h). De forma alternativa, el tratamiento de los compuestos **108** que portan un grupo protector de metoxibencilo adicional o los compuestos **110** con una base como NaH, LDA o LiHMDS en disolventes como DMF, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano y a continuación con uno o secuencialmente con dos haluros, mesilatos o tosilatos de alquilo diferentes preferentemente entre -78 °C y la temperatura de reflujo de los disolvente da los compuestos 111 con los grupos R^1 y R^2 estructuralmente diferentes o estructuralmente idénticos (etapa h). La retirada del grupo protector, por ejemplo, por tratamiento con ácido trifluoroacético a temperatura elevada da los compuestos **112** (etapa i). El tratamiento de los compuestos **110** con una base como hidruro de sodio en un disolvente como THF y a continuación con un alfa, omega di-haloetano, por ejemplo 1,2-dibromoetano, preferentemente entre TA y la temperatura de reflujo del disolvente da los compuestos espiro **113** (etapa k) y después de la retirada posterior del grupo protector, los compuestos espiro **114**

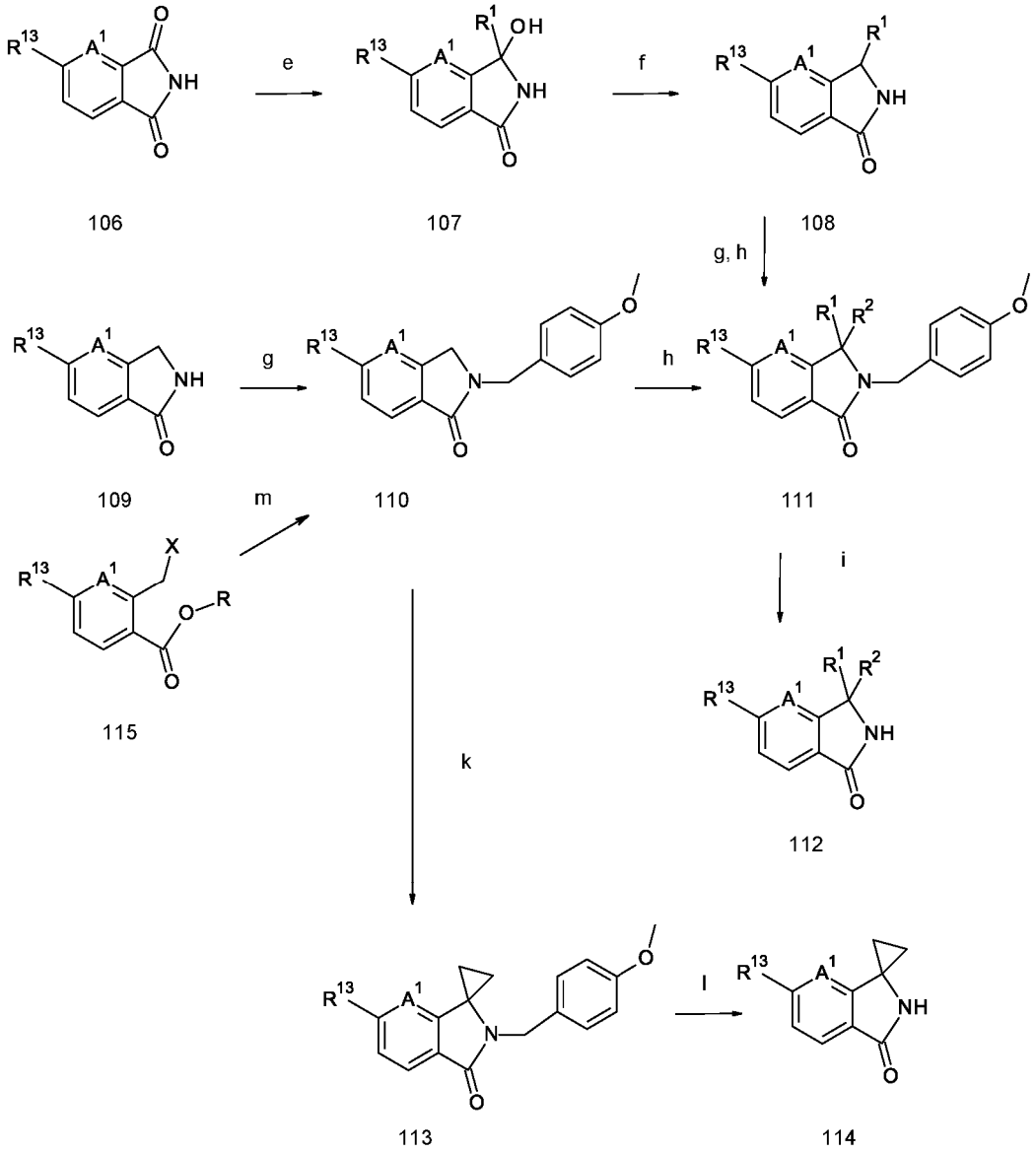
(etapa 1).

De forma alternativa, (esquema 2c), los compuestos **117** siendo R^1 y R^2 grupos alquilo se pueden obtener a partir de los compuestos ciano **116** y reactivos de Grignard adecuados, por adición de dos reactivos diferentes secuencialmente o bien un único reactivo de Grignard en exceso (para obtener compuestos con R^1 y R^2 idénticos) preferentemente en presencia de *tetra*-isopropóxido de titanio en disolventes como THF preferentemente en un intervalo de temperatura de entre 0 °C y TA (etapa n). Los compuestos **117** siendo R^1 = H y R^2 un grupo alquilo se pueden obtener a partir de los compuestos ciano **116** y los reactivos de Grignard adecuados en disolventes como THF preferentemente en un intervalo de temperatura de entre 0 °C y TA (etapa n) seguido de reducción de la imina formada con borohidruro de sodio en, por ejemplo, metanol alrededor de TA (etapa n). Los compuestos **119** se obtienen a partir de los compuestos **117** por reacción en primer lugar con bromuro de etilmagnesio y *tetra*-isopropóxido de titanio en disolventes como THF preferentemente en un intervalo de temperatura de entre -78 °C y TA seguido de tratamiento con BF_3-Et_2O (etapa p). Los compuestos **117** y **119** se someten a cierre de anillo por reacción con catalizadores como dicloro[1,1'-*bis*(difenilfosfino)-ferroceno]paladio(II) en disolventes como DMF en presencia de una base como iPr_2NEt preferentemente en un intervalo de temperatura de entre aproximadamente 100 °C y 150 °C en una autoclave en presencia de monóxido de carbono para formar los compuestos **118** y **120** (etapa o).

Esquema 2a



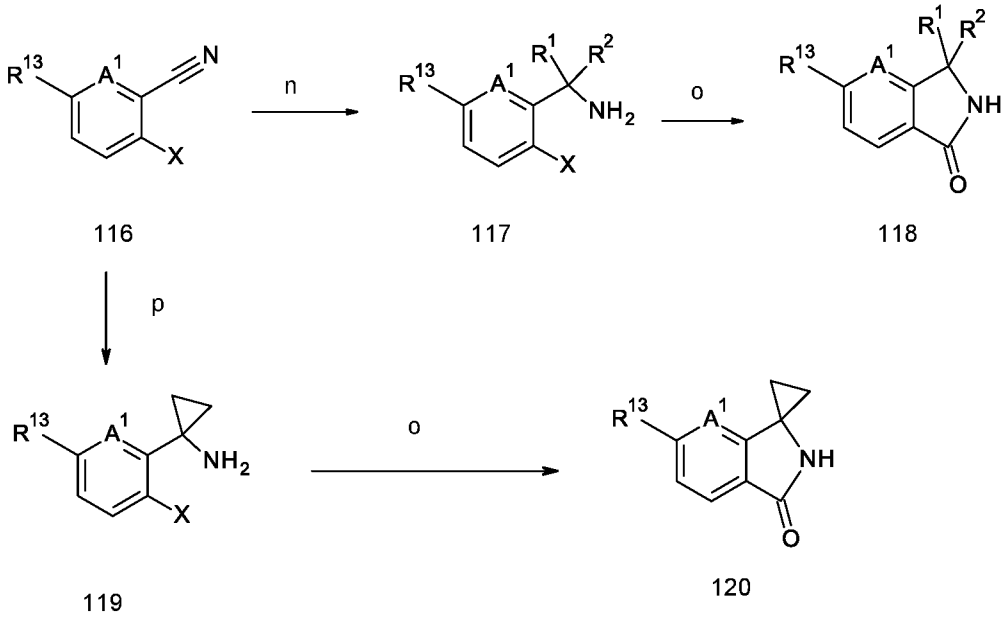
Esquema 2b



X es halógeno u OSO_2CF_3

R es alquilo

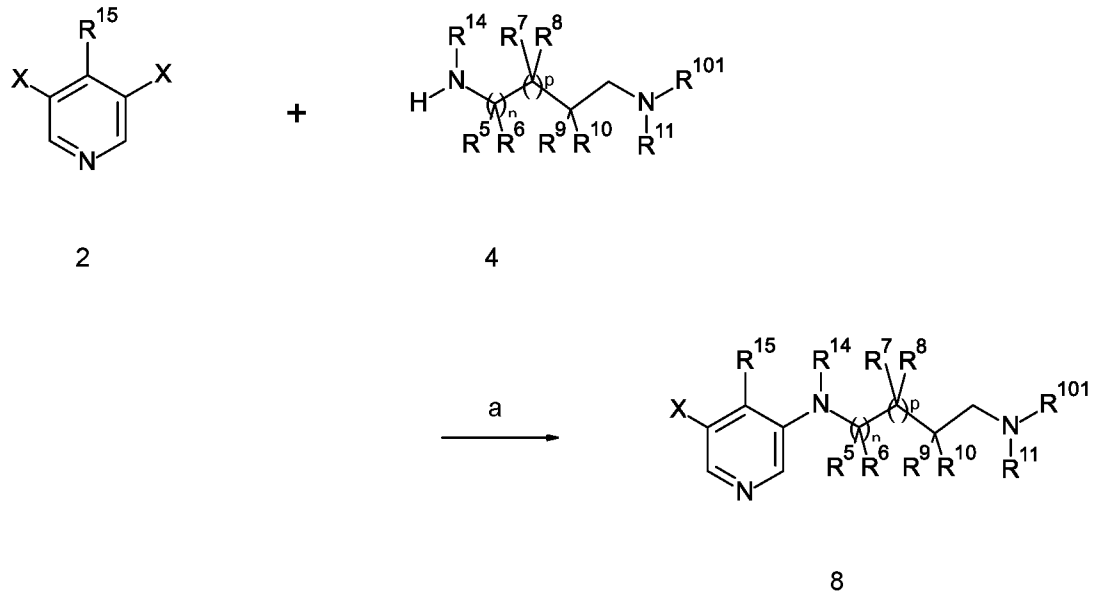
Esquema 2c



X es halógeno u OSO_2CF_3

Los compuestos sustituidos con halógeno o triflato **8** se pueden preparar por reacción de los compuestos amino **4** con piridinas di-halo o di-triflato sustituidas **2** usando condiciones como se describe en los esquemas 1 (etapa a), (esquema 3).

Esquema 3

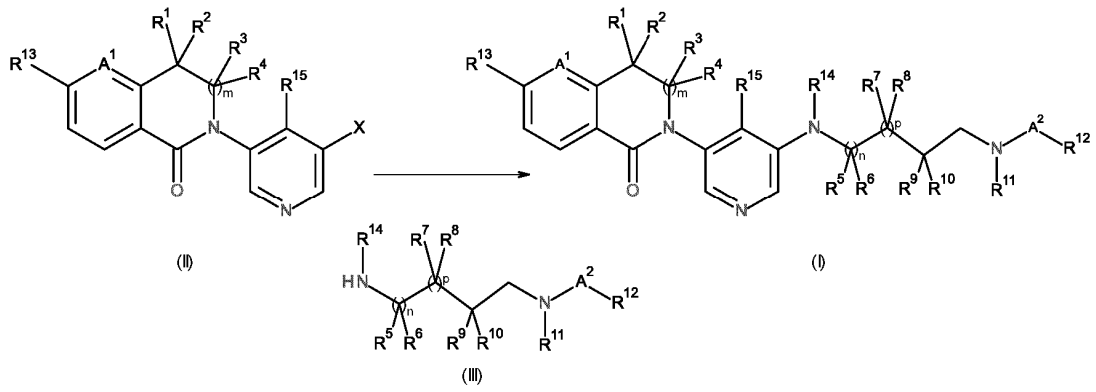


X es halógeno u OSO_2CF_3

R^{101} es un grupo protector adecuado o A^2-R^{12}

También un modo de realización de la presente invención es un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente que comprende

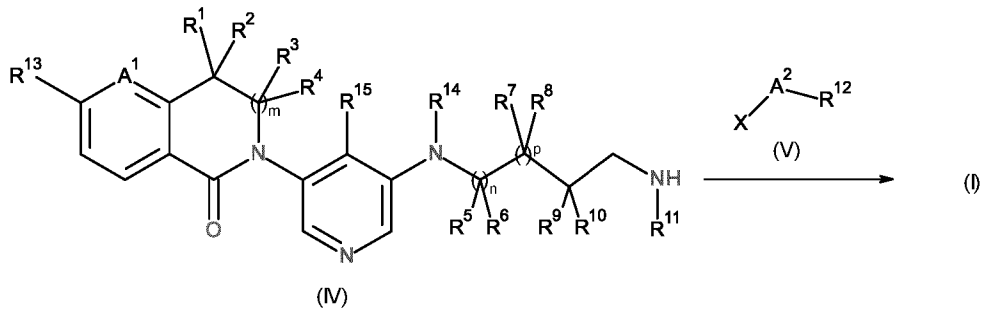
a) la reacción de un compuesto de fórmula (II) en presencia de un compuesto de fórmula (III);



(II) (III) (I)

o

b) la reacción de un compuesto de fórmula (IV) en presencia de un compuesto de fórmula (V);



(IV) (V) (I)

en las que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, A^1, A^2, m, n y p

son como se describe en el presente documento y X en la etapa a) es halógeno o triflato y es halógeno en la etapa b).

En particular, en la etapa a), en presencia de yoduro de cobre (I), carbonato de potasio o cesio o fosfato de potasio, un compuesto de 1,2-diamino quelante como *N,N'*-dimetiletilendiamina o trans-1,2-diamino-ciclohexano o un compuesto de beta-cetoéster quelante como 2-isobutiril-ciclohexanona, a temperaturas elevadas, preferentemente con la ayuda de calentamiento por microondas y en disolventes como 1,4-dioxano.

En particular, en la etapa b), en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente tal como diclorometano a una temperatura comprendida entre -10 °C y TA.

También un objetivo de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

Asimismo, un objetivo de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento y un vehículo terapéuticamente inerte.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de nefropatía diabética.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de fibrosis renal o cardíaca.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de insuficiencia renal crónica.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en

el presente documento para el tratamiento o profilaxis de insuficiencia cardíaca congestiva.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de hipertensión.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de hiperaldosteronismo primario.

Un modo de realización particular de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing.

También un modo de realización particular de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de nefropatía diabética.

Otro modo de realización particular de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de fibrosis renal o cardíaca.

También un modo de realización particular de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de insuficiencia renal crónica.

También un modo de realización particular de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de insuficiencia cardíaca congestiva.

También un modo de realización particular de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de hipertensión.

También un modo de realización particular de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de hiperaldosteronismo primario.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de nefropatía diabética.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de fibrosis renal o cardíaca.

También un modo de realización de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de insuficiencia renal crónica.

También un modo de realización de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de insuficiencia cardíaca congestiva.

También un modo de realización de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de hipertensión.

También un modo de realización de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de hiperaldosteronismo primario.

<u>Procedimientos de ensayo</u>

En el presente documento se identificó el uso de la línea celular G-402 como célula huésped para expresar ectópicamente (de forma transitoria o estable) enzimas de la familia de CYP11. Específicamente, se desarrollaron células G-402 estables que expresan ectópicamente actividad enzimática de CYP11B1 humana, CYP11B2 humana, CYP11A1 humana, CYP11B1 de macaco cangrejero o CYP11B2 de macaco cangrejero. De forma importante, la línea celular identificada G-402 expresa cofactores (adrenodoxina y adrenodoxina reductasa) importantes para la actividad de la familia CYP11 y no se detectó actividad enzimática pertinente de la familia de CYP11 (en comparación con

células H295R) en estas células. Por lo tanto, la línea celular G-402 es adecuada de forma única como célula huésped para la expresión ectópica de enzimas de la familia de CYP11.

Se pueden obtener células G-402 de ATCC (CRL-1440) y se derivaron originalmente de un leiomioblastoma renal.

Los plásmidos de expresión contienen el ORF para CYP11B1 o bien CYP11B2 humana/de macaco cangrejero bajo el control de un promotor adecuado (promotor de CMV) y un marcador de resistencia adecuado (neomicina). Usando standard técnicas, se transfecta el plásmido de expresión en células G-402 y a continuación se seleccionan estas células para expresar los marcadores de resistencia dados. A continuación, se seleccionan los clones celulares individuales y se evalúan por presentar la actividad enzimática deseada usando 11-desoxicorticosterona (Cyp11B2) o 11-desoxicortisol (Cyp11B1) como sustrato.

Se establecieron células G-402 que expresaban construcciones de CYP11 como se describe anteriormente y se mantuvieron en medio modificado 5a de McCoy, n.º de catálogo de ATCC 30-2007 que contenía FCS al 10 % y 400 µg/ml de G418 (Geneticin) a 37 °C bajo una atmósfera de un 5 % de CO_2/95 % de aire. Se realizaron ensayos enzimáticos celulares en medio DMEM/F12 que contenía FCS tratado con carbón al 2,5 % y concentración apropiada de sustrato (11-desoxicorticosterona, 11-desoxicortisol o corticosterona 0,3-10 uM). Para someter a ensayo la actividad enzimática, se sembraron células en placas de 96 pocillos y se incubaron durante 16 h. A continuación, se transfiere una alícuota del sobrenadante y se analiza para determinar la concentración del producto esperado (aldosterona para CYP11B2; cortisol para CYP11B1). Se pueden determinar las concentraciones de estos esteroides usando ensayos de HTRF de CisBio analizando aldosterona o bien cortisol.

Se puede usar la inhibición de la liberación de los esteroides producidos como medida de la inhibición enzimática respectiva por los compuestos de prueba añadidos durante el ensayo enzimático celular. Se calcula la inhibición dependiente de la dosis de la actividad enzimática por un compuesto por medio de representación de concentraciones de inhibidor añadido (ejes x) frente a nivel de esteroide/producto medido (ejes y). A continuación, se calcula la inhibición ajustando la función sigmoidal de 4 parámetros (modelo de Morgan-Mercer-Flodin (MMF)) a los puntos de datos brutos usando el procedimiento de mínimos cuadrados:

$$y = \frac{AB + Cx^D}{B + x^D}$$

en la que, A es el valor y máximo, B es el factor CE50 determinado usando XLFit, C es el valor y mínimo y D es el valor de pendiente.

El valor máximo A corresponde a la cantidad de esteroide producido en ausencia de un inhibidor, el valor C corresponde a la cantidad de esteroide detectado cuando se inhibe totalmente la enzima.

Se sometieron a prueba los valores de CE50 para los compuestos reivindicados en el presente documento con el sistema de ensayo basado en G402 descrito. Se sometió a prueba la actividad enzimática de Cyp11B2 en presencia de desoxicorticosterona 1 µM y cantidades variables de inhibidores; se sometió a prueba la actividad enzimática de Cyp11B1 en presencia de desoxicortisol 1 µM y cantidades variables de inhibidores.

Ejemplo	**CE50 de CYP11B2 humana nM**	**CE50 de CYP11B1 humana nM**
1	0,002	11,3428
2	0,003	11,0992
3	0,0083	11,0867
4	0,0099	1,1022
5	0,145	15,6621
6	0,0117	7,9433
7	0,0138	25,7471
8	0,1119	>30
9	0,009	24,3739
10	0,0155	25,5513
11	0,0252	4,7581

Ejemplo	CE50 de CYP11B2 humana nM	CE50 de CYP11B1 humana nM
12	0,1914	>30
13	0,0278	26,4325
14	0,0407	21,0354
15	0,0205	18,9125
16	0,0827	29,2555
17	0,901	33,1839
18	0,0078	16,6651
19	0,0029	7,6917
20	0,0195	19,9885
21	0,2935	>30
22	0,0063	37,3628
23	0,0073	11,9583
24	0,0449	17,1715
25	0,102	17,1715
26	0,0775	35,5314
27	0,1044	13,9735
28	0,0577	0,64
29	0,0748	>30
30	0,0456	3,7501
31	0,154	6,4332
32	0,0149	5,3659
33	0,0497	1,7462
34	0,097	9,5549
35	0,3329	29,458
36	0,0457	30,9852
37	0,0754	16,102
38	0,0268	2,3171
39	0,0282	9,6823
40	0,0542	12,0285
41	0,1094	28,4076
42	0,0102	1,0543
43	0,018	18,0311
44	0,0907	17,9629
45	0,068	2,0882
46	0,0383	3,8633
47	0,5045	8,3061
48	0,2395	>30
49	0,1106	5,0718
50	0,0248	16,8103
51	0,0101	13,7852
52	0,0082	22,0816

Ejemplo	CE50 de CYP11B2 humana nM	CE50 de CYP11B1 humana nM
53	0,0459	14,5662
54	0,0084	22,0026
55	0,0071	20,6861
56	0,0032	18,8349
57	0,049	9,724
58	0,0038	9,6433
59	0,0014	0,8188
60	0,0024	0,8916
61	0,0024	2,1104

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos como se describe en el presente documento tienen valores de CE_{50} (CYP11B2) entre 0,000001 uM y 1000 uM, los compuestos particulares tienen valores de CE_{50} (CYP11B2) entre 0,00005 uM y 500 uM, otros compuestos particulares tienen valores de CE_{50} (CYP11B2) entre 0,0005 uM y 50 uM, los compuestos más particulares tienen valores de CE_{50} (CYP11B2) entre 0,0005 uM y 5 uM. Estos resultados se han obtenido usando el ensayo enzimático descrito.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar como medicamentos (por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar por vía interna, tal como por vía oral (por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), por vía nasal (por ejemplo, en forma de pulverizadores nasales) o por vía rectal (por ejemplo, en forma de supositorios). Sin embargo, la administración también se puede efectuar por vía parenteral, tal como por vía intramuscular o intravenosa (por ejemplo, en forma de soluciones inyectables).

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden procesar con adyuvantes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Se pueden usar lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales, etc., por ejemplo, como dichos adyuvantes para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura.

Los adyuvantes adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, sustancias semisólidas y polioles líquidos, etc.

Los adyuvantes adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

Los adyuvantes adecuados para soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

Los adyuvantes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o hidrogenados, ceras, grasas, polioles líquidos o semisólidos, etc.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, sustancias que incrementan la viscosidad, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de enmascaramiento o antioxidantes. También pueden contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosificación puede variar en límites amplios y, por supuesto, se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. En general, en el caso de administración oral, debería ser apropiada una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (por ejemplo aproximadamente 300 mg por persona), dividida en preferentemente 1-3 dosis individuales, que pueden consistir, por ejemplo, en las mismas cantidades. Quedará claro, sin embargo, que el límite superior dado en el presente documento se puede exceder cuando se demuestre que está indicado.

De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de enfermedades mediadas por aldosterona.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables en el presente documento son inhibidores de CYP11B2. Los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables en el presente documento también presentan inhibición variable de CYP11B1 pero presentan una mejora en la selectividad hacia CYP11B2 frente a CYP11B1. Dichos compuestos se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de afecciones que presentan producción/niveles de cortisol excesivos o niveles tanto de cortisol como de aldosterona excesivos (por ejemplo, síndrome de Cushing, pacientes con traumatismo por quemaduras, depresión, trastornos por estrés postraumático, estrés crónico, adenomas corticotrofos, enfermedad de Cushing).

De acuerdo con la invención, se pueden usar los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o profilaxis de afecciones cardiovasculares (incluyendo hipertensión e insuficiencia cardíaca), afecciones vasculares, disfunción endotelial, disfunción de los barorreceptores, afecciones renales, afecciones hepáticas, enfermedades fibróticas, afecciones inflamatorias, retinopatía, neuropatía (tal como neuropatía periférica), dolor, insulinopatía, edema, afecciones edematosas, depresión y similares.

Las afecciones cardiovasculares incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria, arritmia, fibrilación auricular, lesiones cardíacas, fracción de expulsión disminuida, disfunción cardíaca diastólica y sistólica, necrosis fibrinoide de las arterias coronarias, fibrosis cardíaca, miocardiopatía hipertrófica, distensibilidad arterial deteriorada, llenado diastólico deteriorado, isquemia, hipertrofia ventricular izquierda, fibrosis miocárdica y vascular, infarto de miocardio, lesiones necróticas miocárdicas, arritmias cardíacas, prevención de muerte súbita de origen cardíaco, reestenosis, apoplejía, daño vascular.

Las afecciones renales incluyen insuficiencia renal aguda y crónica, nefropatía, insuficiencia renal terminal, nefropatía diabética, aclaramiento de creatinina disminuido, filtración glomerular disminuida, expansión de la matriz mesangial reticulada con o sin hipercelularidad significativa, trombosis focal de capilares glomerulares, necrosis fibrinoide global, glomeruloesclerosis, lesiones isquémicas, nefroesclerosis maligna (tal como retracción isquémica, oligoalbuminuria, proteinuria, flujo sanguíneo renal reducido, arteriopatía renal, hinchazón y proliferación de células intracapilares (endoteliales y mesangiales) y/o extracapilares (semilunas).

Las afecciones renales también incluyen glomerulonefritis (tal como glomerulonefritis proliferativa difusa, proliferativa focal, proliferativa mesangial, membranoproliferativa, membranosa por cambios mínimos), nefritis lúpica, anomalías no inmunitarias en la membrana basal (tales como el síndrome de Alport), fibrosis renal y glomeruloesclerosis (tal como glomeruloesclerosis segmentaria y focal y global o nodular).

Las afecciones hepáticas incluyen, pero no se limitan a, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis hepática, ascitis hepática, congestión hepática y similares.

Las afecciones vasculares incluyen, pero no se limitan a, vasculopatía trombótica (tal como necrosis fibrinoide parietal, extravasación y fragmentación de glóbulos rojos y trombosis luminal y/o parietal), arteriopatía proliferativa (tal como células de la mioíntima inflamada rodeadas por matriz extracelular mucinosa y engrosamiento nodular), ateroesclerosis, n la distensibilidad vascular disminuida (tal como rigidez, reducción en la distensibilidad ventricular y reducción en la distensibilidad vascular), disfunción endotelial y similares.

Las afecciones inflamatorias incluyen, pero no se limitan a, reumatismo articular (por ejemplo, artrosis), enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)) y similares.

El dolor incluye, pero no se limita a, dolor agudo, dolor crónico (por ejemplo, artralgia) y similares.

El edema incluye, pero no se limita a, edema tisular periférico, congestión hepática, ascitis hepática, congestión esplénica, congestión respiratoria o pulmonar y similares.

Las insulinopatías incluyen, pero no se limitan a, resistencia a la insulina, diabetes *mellitus* de tipo I, diabetes *mellitus* de tipo II, sensibilidad a la glucosa, estado prediabético, prediabetes, síndrome metabólico y similares.

Las enfermedades fibróticas incluyen, pero no se limitan a, fibrosis miocárdica e intrarrenal, fibrosis intersticial renal y fibrosis hepática.

Además, los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables como se describe en el presente documento también se pueden usar para el tratamiento o profilaxis afección cardiovascular seleccionada del grupo que consiste en hipertensión, insuficiencia cardíaca (en particular, insuficiencia cardíaca tras infarto de miocardio), hipertrofia ventricular izquierda y apoplejía.

En otro modo de realización, la afección cardiovascular es hipertensión.

En un modo de realización particular, la afección cardiovascular es hipertensión resistente al tratamiento.

En otro modo de realización, la afección cardiovascular es insuficiencia cardíaca.

En otro modo de realización, la afección cardiovascular es hipertrofia ventricular izquierda.

En otro modo de realización, la afección cardiovascular es insuficiencia cardíaca congestiva, más en particular, en pacientes con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo conservada.

En otro modo de realización, la afección cardiovascular es apoplejía.

En otro modo de realización, los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de afección renal.

En otro modo de realización, la afección renal es nefropatía.

En otro modo de realización, la afección renal es glomerulonefritis autoinmunitaria.

En otro modo de realización, la insuficiencia renal crónica es nefropatía diabética.

En otro modo de realización, la enfermedad fibrótica es fibrosis renal o cardíaca.

En otro modo de realización, los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de diabetes *mellitus* de tipo II.

En otro modo de realización, los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de la diabetes *mellitus* de tipo I.

En otro modo de realización, los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de retinopatía diabética.

La invención se ilustra a continuación en el presente documento por los ejemplos, que no tienen carácter limitante.

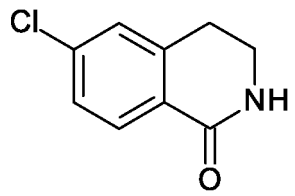
En caso de que los ejemplos preparativos se obtengan como una mezcla de enantiómeros, los enantiómeros puros se pueden separar por procedimientos descritos en el presente documento o por procedimientos conocidos para los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, cromatografía quiral o cristalización.

Ejemplos

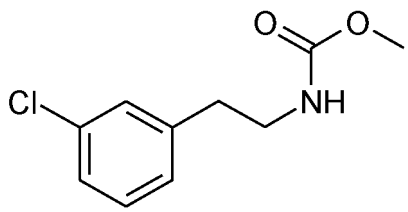
Todos los ejemplos e intermedios se prepararon bajo atmósfera de argón si no se especifica de otro modo.

Intermedio A-1

***6-cloro-3,4-dihidro-2H*-isoquinolin-1-ona**



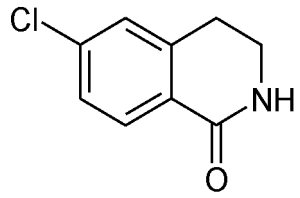
[A] éster metílico del ácido [2-(3-cloro-fenil-etil]-carbámico



A 0 °C, se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (4,6 g, 48 mmol) a una solución de 2-(3-cloro-fenil)-etilamina (5,0 g, 32 mmol) y Et_3N (6,4 g, 64 mmol) en DCM (100 ml). Después de la adición, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se lavó la capa orgánica con agua (3 x 30 ml), HCl 1 N (20 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Después del secado a vacío, se obtuvo el compuesto del

título (6,49 g, 95 %) como un sólido blanco. EM: 214,1 $(M+H)^+$.

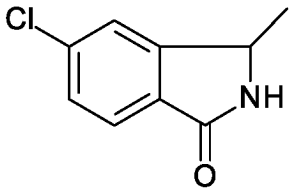
[B] 6-cloro-3,4-*dihidro*-*2H*-isoquinolin-1-ona



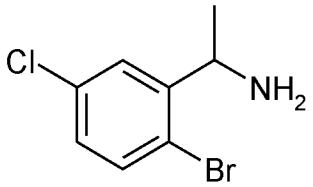
Bajo protección de N_2, se agitó enérgicamente una mezcla de éster metílico del ácido [2-(3-cloro-fenil)-etil]-carbámico (5,0 g, 23,4 mmol) y PPA (poli(ácido fosfórico)) (20 g) en un matraz de fondo redondo de 250 ml a 120 °C durante 2 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se trató la mezcla de reacción con agua helada y solución acuosa de amoníaco para ajustar el pH a 8. A continuación, se extrajo la mezcla con EtOAc, y se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. Después de la retirada del disolvente bajo presión reducida, se lavó adicionalmente el producto bruto obtenido con éter etílico para dar el compuesto del título (1,66 g, 39 %) como un sólido blanco. EM: 182,0 $(M+H)^+$.

Intermedio A-2

5-cloro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

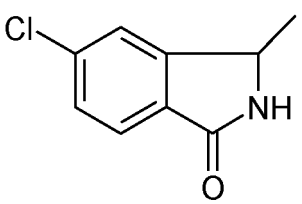


[A] 1-(2-bromo-5-cloro-fenil)-etilamina



A una solución agitada de 2-bromo-5-clorobenzonitrilo (80 g, 370 mmol) en THF (1000 ml) a 0 °C se le añadió MeMgBr (370 ml, 1110 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a 0-5 °C durante 5 horas antes de que se le añadiera gota a gota MeOH (500 ml). Después de que se agitara la solución durante otros 15 min, se añadió cuidadosamente $NaBH_4$ (28 g, 740 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, se vertió la solución de reacción en agua, se extrajo con EtOAc (3 x). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc =3:1) para dar el compuesto del título (30 g, 35 %) como un aceite amarillento. EM: 235,5 $(M+H)^+$.

[B] 5-cloro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

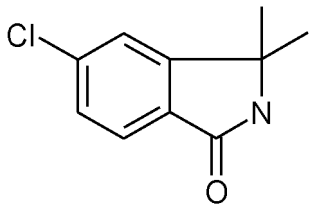


Se agitó una mezcla de 1-(2-bromo-5-clorofenil)etanamina (30 g, 127,9 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (3,2 g, 12,79 mmol) y DIPEA (49,5 g, 383,7 mmol) en DMF (1,2 l) en una autoclave bajo 2 MPa de CO a 130 °C durante 24 horas. Después

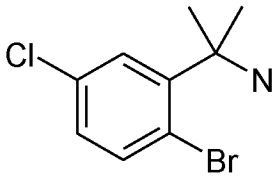
de que se enfriara a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (500 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc = 3:1) para dar el compuesto del título (5,2 g, 23 %) como un sólido marrón. EM: 181,6 $(M+H)^+$.

Intermedio A-3

5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

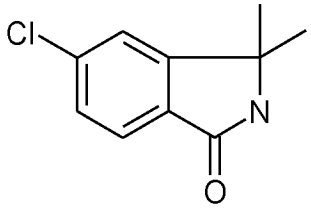


[A] 1-(2-bromo-5-cloro-fenil)-1-metil-etilamina



A una solución agitada de 2-bromo-5-cloro-benzonitrilo (10 g, 46 mmol) en THF (200 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota MeMgBr (77 ml, 230 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadió $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$ (13 g, 46 mmol) y se agitó la solución durante otras 16 horas antes de que se desactivara con solución ac. de HCl y se lavara con EtOAc. Se ajustó la fase acuosa a pH ~ 10 con solución ac. de NaOH, y se extrajo con EtOAc (3x). Se concentraron las capas orgánicas combinadas para dar un producto del título bruto (3,8 g, 33 %) como un aceite, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 249,30 $(M+H)^+$.

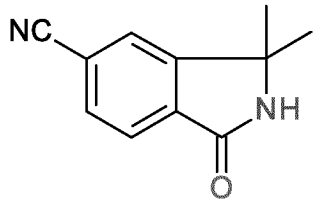
[B] 5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



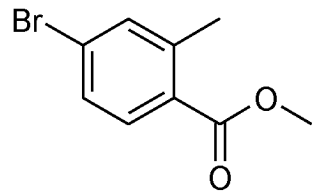
Se agitó una mezcla de 1-(2-bromo-5-cloro-fenil)-1-metil-etilamina (3,8 g, 15,3 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,4 g, 0,55 mmol) y DIPEA (6 g, 45,9 mmol) en DMF (20 ml) en una autoclave bajo 2 MPa de CO a 130 °C durante 16 horas. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (300 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (80 ml x2), se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para dar el compuesto del título (1,13 g, 38 %) como un sólido marrón. EM: 195,70 $(M+H^+)$

Intermedio A-4

3,3-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-carbonitrilo

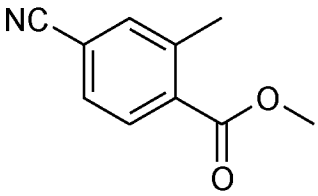


[A] Éster metílico del ácido 4-bromo-2-metil-benzoico



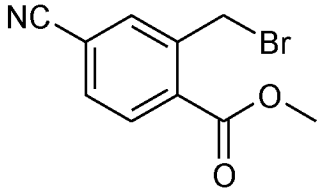
A una solución de ácido 4-bromo-2-metil-benzoico (30,0 g, 0,14 mol) en 115 ml de metanol se le añadió cloruro de tionilo (20,25 ml, 0,28 mol) lentamente y se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 2 horas antes de que se concentrara para dar un producto bruto que a continuación se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para dar el compuesto del título (30,03 g, 93,6 %) como un sólido.

[B] Éster metílico del ácido 4-ciano-2-metil-benzoico



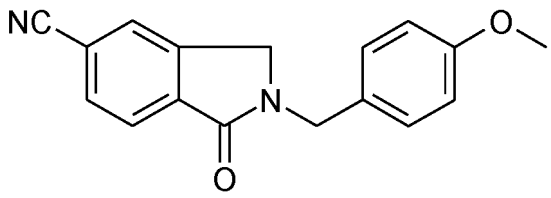
Se calentó una mezcla de éster metílico del ácido 4-bromo-2-metil-benzoico (26,0 g, 113,5 mmol) y CuCN (12,48 g, 140,7 mmol) a 180 °C durante 5 horas antes de que se vertiera en agua helada. Se recogió el precipitado sólido por filtración a vacío para dar un producto bruto que a continuación se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para dar el compuesto del título (12,53 g, 63 %) como un sólido.

[C] Éster metílico del ácido 2-bromometil-4-ciano-benzoico



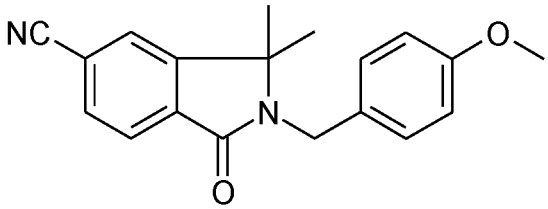
Se calentó una mezcla de éster metílico del ácido 4-ciano-2-metil-benzoico (12,5 g, 71,35 mmol), NBS (12,7 g, 71,35 mmol) y peróxido de dibenzoílo (BPO) (0,8 g, 3,28 mmol) en CCl_4 (200 ml) a temperatura de reflujo durante 3 horas. Después de que se enfriara hasta temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción. Se concentró el filtrado a vacío para dar un producto bruto (18,2 g) que se usó en la reacción de la siguiente etapa sin purificación adicional.

[D] 2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-carbonitrilo



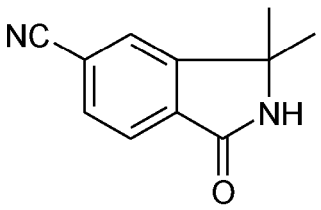
A una solución de éster metílico del ácido 2-bromometil-4-ciano-benzoico (18,1 g, 71,24 mmol) en THF (300 ml) se le añadió $PMBNH_2$ (23,4 g, 178,1 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la filtración a vacío, se concentró el filtrado a vacío. Se redisolvió el residuo obtenido en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (11,69 g, 56,0 %) como un sólido.

[E] 2-(4-metoxi-bencil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-carbonitrilo



A una solución de 2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-carbonitrilo (11,6 g, 41,7 mmol) en THF (300 ml) se le añadió NaH (8,34 g, 208,4 mmol, 60 % en aceite de vaselina) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora antes de que se añadiera yodometano (35,5 g, 250,1 mmol). Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 2 horas hasta que se consumió todo el material de partida. Después de que se enfriara hasta temperatura ambiente, se añadió solución sat. ac. de NH_4Cl y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 200 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre $MgSO_4$ anh., se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para dar el compuesto del título (7,22 g, 56,5 %) como un sólido.

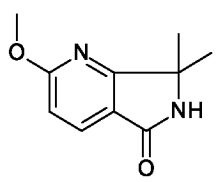
[F] 3,3-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-carbonitrilo



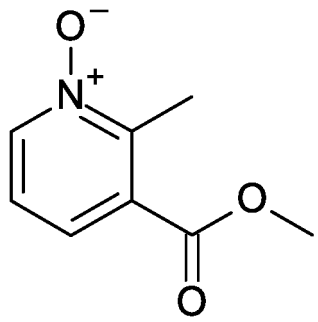
A una solución de 2-(4-metoxi-bencil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-carbonitrilo (3,5 g, 11,42 mmol) en MeCN (70 ml) se le añadió CAN (18,79 g, 34,27 mmol) en 30 ml de agua a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción resultante a 0 °C durante 1 hora hasta que se consumió todo el material de partida. Se extrajo la mezcla de reacción entre agua y EtOAc y se secaron las capas orgánicas combinadas sobre $MgSO_4$ anh., se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para dar el compuesto del título (1,06 g, 49,8 %) como un sólido.

Intermedio A-5

2-metoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona

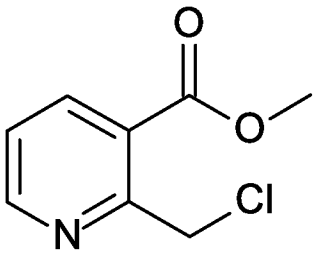


[A] 1-óxido de 3-(metoxicarbonil)-2-metilpiridina



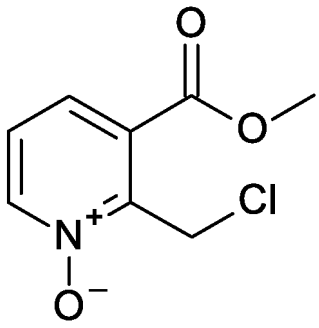
A una solución agitada de metil-2-metilnicotinato (95 g, 629 mmol) en DCM (1,5 l) se le añadió m-CPBA (119 g, 692 mmol) a 0 °C. Después de que se agitara la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas, se lavó con una mezcla de solución sat. ac. de Na_2SO_3 y $NaHCO_3$. A continuación, se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto (60 g, 57 %), que se usó en la reacción de la siguiente etapa sin purificación adicional.

[B] 2-(clorometil)nicotinato de metilo



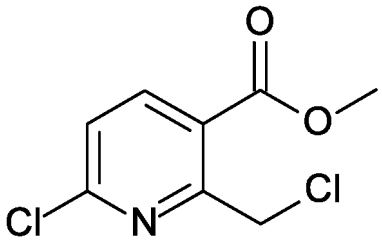
Se añadió el material bruto de 1-óxido de 3-(metoxicarbonil)-2-metilpiridina (35 g, 210 mmol) en una pequeña porción a $POCl_3$ (300 g) a temperatura ambiente. Después de la adición, se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 3 horas antes de que se concentrara a vacío. Se vertió el residuo en agua helada, se neutralizó con solución ac. de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc (125 ml x 3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que a continuación se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para dar compuesto del título (12 g, 30 %).

[C] 1-óxido de 2-(clorometil)-3-(metoxicarbonil)piridina



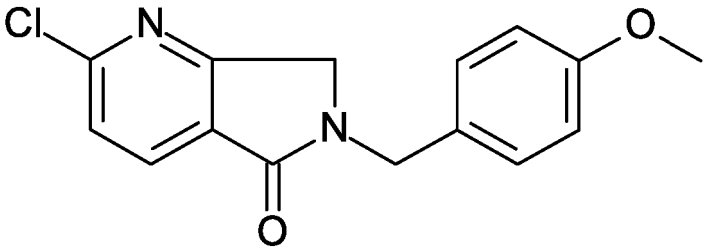
A una solución agitada de metil-2-(clorometil)nicotinato (20 g, 108 mmol) en DCM (300 ml) se le añadió m-CPBA (20,5 g, 119 mmol) a 0 °C. Después de que se agitara a temperatura ambiente durante 16 horas, se lavó la mezcla de reacción con una mezcla de solución sat. ac. de Na_2SO_3 y $NaHCO_3$. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró a vacío para dar el producto del título bruto (20 g, 92 %), que se usó en la reacción de la siguiente etapa sin purificación adicional.

[D] 6-cloro-2-(clorometil)nicotinato de metilo



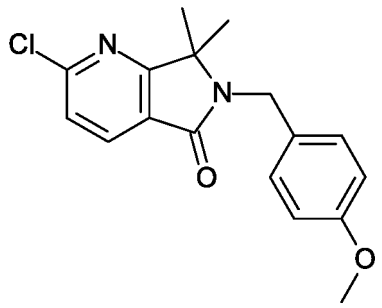
Se añadió el material bruto de 1-óxido de 2-(clorometil)-3-(metoxicarbonil)piridina (20 g, 99,5 mmol) en una pequeña porción a $POCl_3$ (200 g) a temperatura ambiente. Se sometió a reflujo la mezcla durante 3 horas antes de que se concentrara a vacío. Se vertió el residuo en agua helada, se neutralizó con solución sat. ac. de $NaHCO_3$, y se extrajo con EtOAc (125 ml x 3). Se concentraron las capas orgánicas combinadas para dar el producto del título bruto (17 g, 78 %), que se usó en la reacción de la siguiente etapa sin purificación adicional.

[E] 2-cloro-6-(4-metoxibencil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona



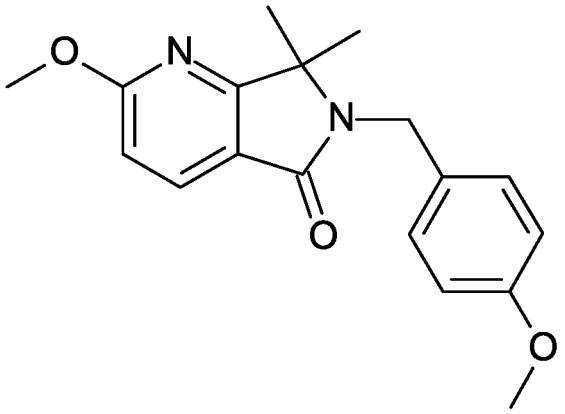
A una solución agitada de material bruto de 6-cloro-2-(clorometil)nicotinato de metilo (10 g, 45,4 mmol) en THF (150 ml) se le añadió $PMBNH_2$ (15,5 g, 113,5 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 16 horas antes de que se concentrara bajo presión reducida para dar un producto bruto. Después de lavar con MTBE (100 ml x 3), se obtuvo el compuesto del título (8,8 g, 67 %) como un sólido blanco. EM: 288,8 ($M+H^+$, 1Cl).

[F] 2-cloro-6-(4-metoxi-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona



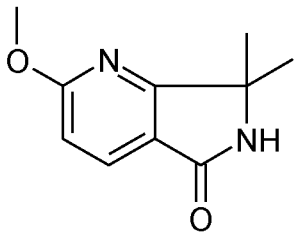
A una solución de 2-cloro-6-(4-metoxi-bencil)-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (5,8 g, 20,0 mmol) en THF (50 ml) se le añadió hidruro de sodio (60 % en aceite de vaselina, 1,7 g, 42,0 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 30 min antes de que se añadiera yodometano (6,0 g, 42,0 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, se desactivó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc. A continuación, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró a vacío para dar el producto bruto que a continuación se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (del 5 % al 20 % de acetato de etilo en DCM). Se obtuvo el compuesto del título (3,8 g, 57 %) como un sólido blanco. EM: 316,2 ($M+H^+$).

[G] 2-metoxi-6-(4-metoxi-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona



A una solución de 2-cloro-6-(4-metoxi-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (3,15 g, 10 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió metanolato de sodio (0,813 g, 15 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas antes de que se desactivara con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (2,8 g, 90 %) como un sólido. EM: 313,1 ($M+H^+$).

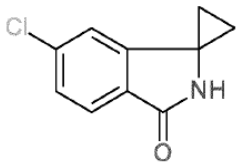
[H] 2-metoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona



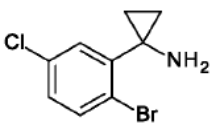
A una solución de 2-metoxi-6-(4-metoxi-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (0,31 g, 1,0 mmol) en CH_3CN (5 ml) se le añadió nitrato de amonio cérico (1,64 g, 3,0 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas antes de que se añadieran agua y EtOAc a la mezcla. Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que a continuación se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para dar el compuesto del título (0,12 g, 63 %) como un sólido. EM: 193,1 ($M+H^+$).

Intermedio A-6

5'-cloroespiro[ciclopropano-1,3'-isoindolin]-1'-ona



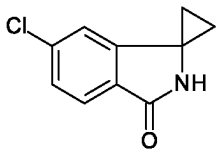
[A] 1-(2-bromo-5-cloro-fenil)ciclopropanamina



A una solución agitada de 2-bromo-5-clorobenzonitrilo (10 g, 46 mmol) y $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$ (16,64 ml, 55 mmol) en THF (200 ml) a -78 °C se le añadió EtMgBr (138 ml, 138 mmol) gota a gota. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadió BF_3-Et_2O (17,2 ml), y se agitó la solución durante otras 16 horas antes de que se desactivara con solución ac. de HCl y se lavó con EtOAc. Se ajustó la fase acuosa hasta pH

~ 10 con solución ac. de NaOH, y se extrajo con EtOAc tres veces. Se concentraron las capas orgánicas combinadas para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para dar compuesto del título (2 g, 17,6 %). EM: 246,7 ($M+H^+$, 1Cl) como un aceite.

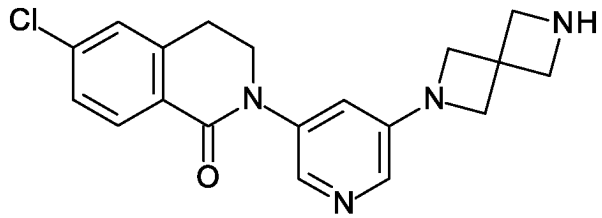
[B] 5'-cloroespiro[ciclopropano-1,3'-isoindolin]-1'-ona



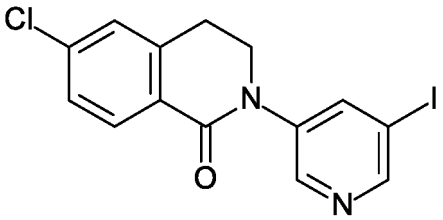
Se agitó una mezcla de 1-(2-bromo-5-clorofenil)ciclopropanamina (2 g, 8,1 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,2 g), DIPEA (3,1 g, 24,3 mmol) en DMF (20 ml) en una autoclave bajo 2 MPa de CO (g) a 130 °C durante 16 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (300 ml), y se lavó con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para dar compuesto del título (700 mg, 44,6 %) como un sólido amarillo. EM: 193,8 ($M+H^+$, 1Cl).

Intermedio B-1

6-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona



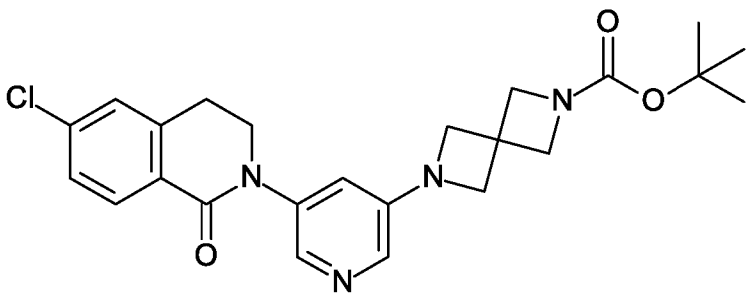
[A] 6-cloro-2-(5-yodo-3-piridil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona



Se calentó una mezcla de 6-cloro-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona (intermedio A-1, 380 mg, 2 mmol), 3,5-diyodopiridina (1,192 g, 3,6 mmol), CuI (152 mg, 0,8 mmol), (1S, 2S)-ciclohexano-1,2-diamina (182,4 mg, 1,6 mmol) y K_3PO_4 (848 mg, 4 mmol) en dioxano (5 ml) hasta temperatura de reflujo durante 3 horas. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, se vertió la mezcla en solución sat. ac. de $NaHCO_3$ (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto, que a continuación se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para dar el compuesto del título (350 mg, 46 %) como un sólido blanco. EM: 385,1 ($M+H^+$).

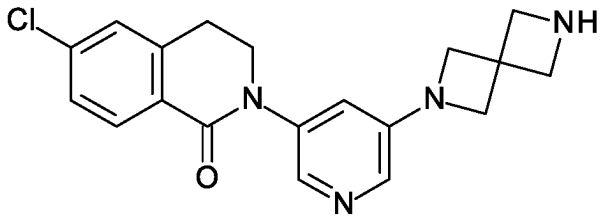
[B] 6-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2-il)-3-piridil]-2,6-diazaespiro

[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 6-cloro-2-(5-yodo-3-piridil)-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona (480 mg, 1,25 mmol), 2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato-oxalato de *terc*-butilo (500 mg, 1,74 mmol), Pd_2dba_3 (100 mg, 0,11 mmol), BINAP (120 mg, 0,19 mmol) y tBuONa (400 mg, 4,8 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadieron 10 gotas de trietilamina. A continuación se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 85 °C durante 2 horas. Después de que se enfriara la temperatura ambiente, se vertió la mezcla en salmuera y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto, que a continuación se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para dar el compuesto del título (283 mg, 50 %) como un sólido marrón. EM: 455,1 ($M+H^+$).

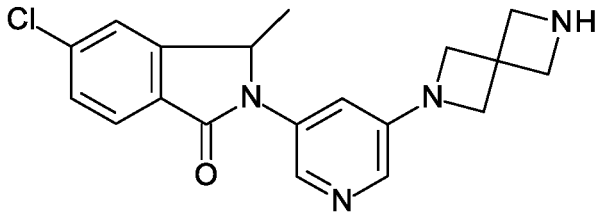
[C] 6-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona



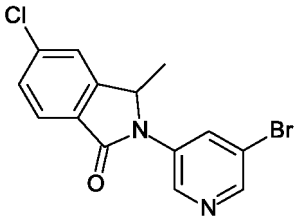
Se trató 6-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2-il)-3-piridil]-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (454 mg, 1,0 mmol) con TFA (5 ml) en DCM (5 ml) a 0 °C. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas antes de que se concentrara bajo presión reducida para dar el compuesto del título deseado (350 mg, 98 %) como un aceite. EM: 355,1 ($M+H^+$). Se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio B-2

5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3-metil-isoindolin-1-ona

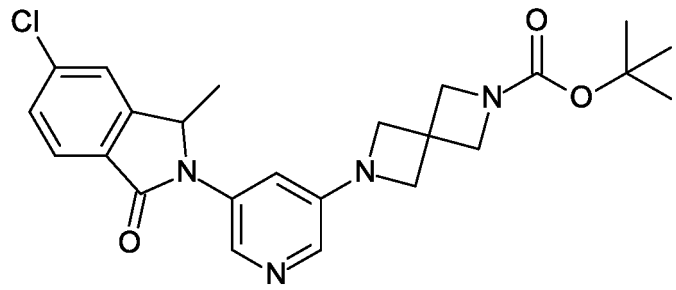


[A] 2-(5-bromo-3-piridil)-5-cloro-3-metil-isoindolin-1-ona



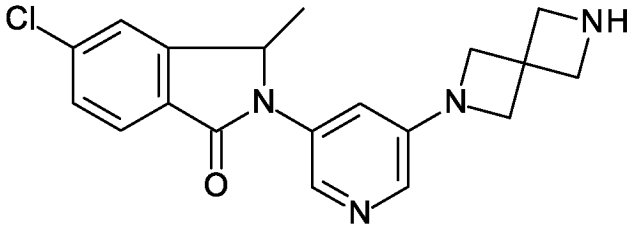
En un tubo sellado de 75 ml, se disolvieron 3-bromo-5-yodo-piridina (4,3 g, 15 mmol), 2-(5-bromo-3-piridil)-5-cloro-3-metil-isoindolin-1-ona (intermedio A-2, 1,81 g, 10 mmol), CuI (1,4 g, 6 mmol), K_3PO_4 (4,24 g, 20 mmol) y (+)-(S,S)-1,2-diaminociclohexano (0,7 ml, 6 mmol) en dioxano (20 ml). Se calentó la mezcla de reacción resultante a 120 °C durante 3 horas antes de que se vertiera en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 125 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente del 0-60 % de EtOAc-hexano) para dar el compuesto del título (2,8 g, 83,1 %) como un sólido amarillo claro. EM: 337,1 y 339,1 ($M+H^+$).

[B] 6-[5-(5-cloro-3-metil-1-oxo-isoindolin-2-il)-3-piridil]-2,6-diazaespiro[3,3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo



Se agitó una mezcla de 2-(5-bromo-3-piridil)-5-cloro-3-metil-isoindolin-1-ona (674 mg, 2 mmol), 2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato-oxalato de *terc*-butilo (870 mg, 3 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (137 mg), BINAP (165 mg), t-BuONa (580 mg, 6 mmol) y TEA (1 ml, 7,2 mmol) en tolueno (20 ml) a 110 °C durante 12 horas. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, se vertió la mezcla de reacción en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente del 30-100 % de EtOAc-hexano) para dar el compuesto del título (800 mg, 88,9 %) como una espuma amarillo claro. EM: 455,2 ($M+H^+$).

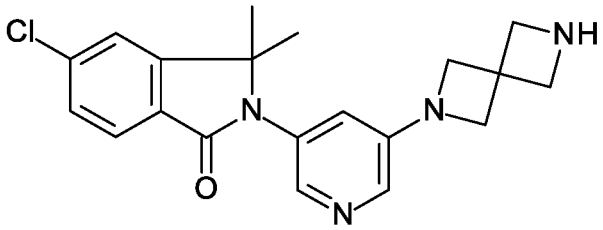
[C] 5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3-metil-isoindolin-1-ona



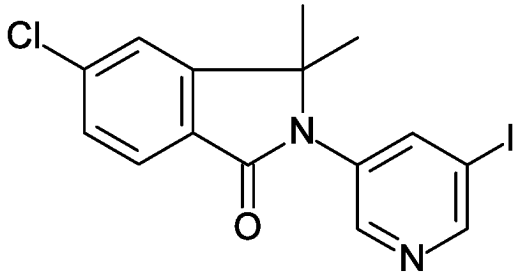
Se agitó una solución de 6-[5-(5-cloro-3-metil-1-oxo-isoindolin-2-il)-3-piridil]-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (800 mg, 0,889 mmol) y TFA (2 ml) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas antes de que se concentrara a vacío para dar el compuesto del título bruto (900 mg) como un aceite amarillo claro. EM: 355,1 ($M+H^+$). Se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio B-3

5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona

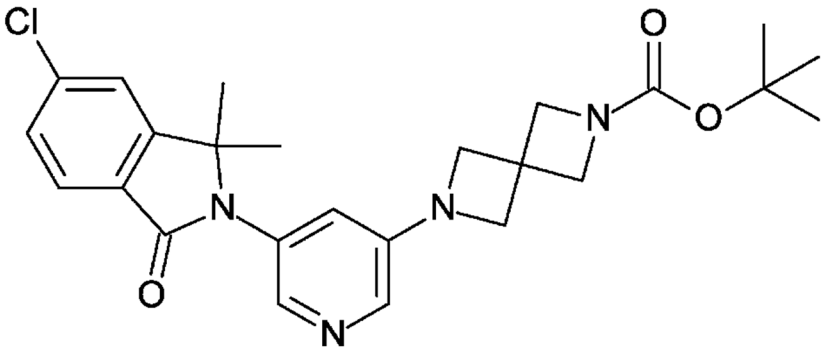


[A] 5-cloro-2-(5-yodo-3-piridil)-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona



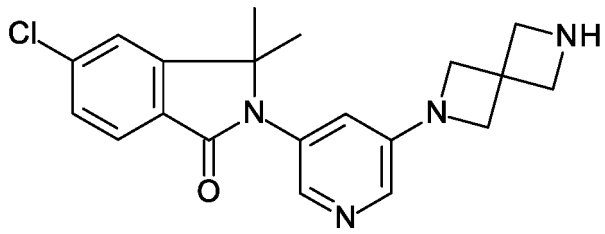
Se calentó una mezcla de 5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-3, 2,5 g, 12,8 mmol), 3,5-diyodopiridina (8,7 g, 26,8 mmol), CuI (2,0 g, 10,2 mmol), (1S, 2S)-ciclohexano-1,2-diamina (2,0 g, 20,9 mmol) y K_3PO_4 (6,3 g, 28,5 mmol) en dioxano (40 a temperatura de reflujo durante 3 horas. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, se vertió la mezcla en solución sat. ac. de $NaHCO_3$ (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto, que a continuación se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para dar el compuesto del título (2,5 g, 49 %) como un sólido blanco. EM: 399,0 ($M+H^+$).

[B] 6-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolin-2-il)-3-piridil]-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 5-cloro-2-(5-yodo-3-piridil)-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (300 mg, 1,25 mmol), 2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato-oxalato de *terc*-butilo (500 mg, 1,74 mmol), Pd_2dba_3 (100 mg, 0,11 mmol), BINAP (120 mg, 0,19 mmol) y tBuONa (400 mg, 4,8 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadieron 10 gotas de trietilamina. Se calentó la mezcla de reacción hasta 85 °C durante 2 horas. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, se vertió la mezcla en salmuera y se extrajo con DCM (3x10 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto, que a continuación se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para dar el compuesto del título (460 mg, 52 %) como un sólido marrón. EM: 469,1 ($M+H^+$).

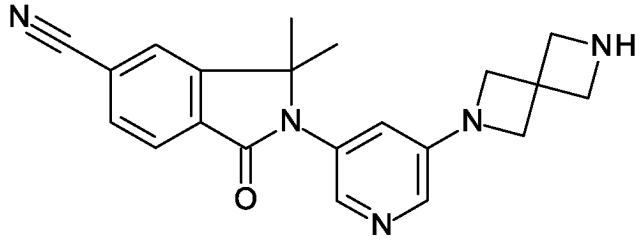
[C] 5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona



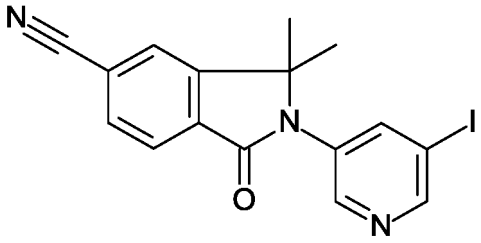
Se trató 6-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolin-2-il)-3-piridil]-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (920 mg, 1,96 mmol) con TFA (10 ml) en DCM (12 ml) a 0 °C. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 369,1 ($M+H^+$).

Intermedio B-4

2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo

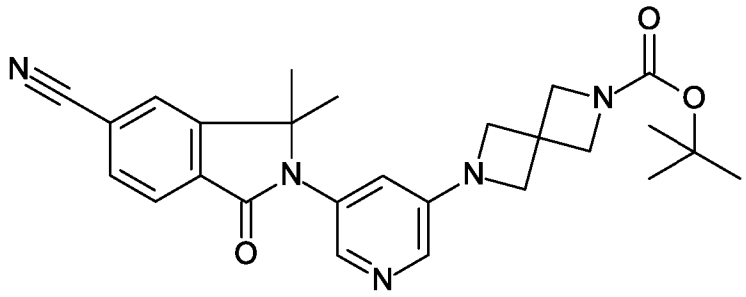


[A] 2-(5-yodo-3-piridil)-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo



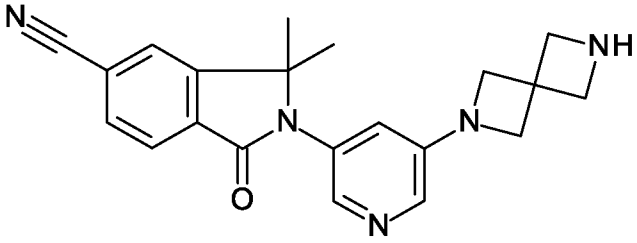
Se calentó una solución de 3,3-dimetil-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo (intermedio A-4, 650 mg, 3,5 mmol), 3,5-diyodopiridina (2,0 g, 6,0 mmol), CuI (200 mg, 1,05 mmol), (1S, 2S)-ciclohexano-1,2-diamina (240 mg, 2,1 mmol) y K_3PO_4 (1,5 g, 7 mmol) en dioxano (8 ml) a temperatura de reflujo durante 4 horas. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, se vertió la mezcla en solución sat. ac. de $NaHCO_3$ (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto, que a continuación se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para dar el compuesto del título (350 mg, 26 %) como un sólido blanco. EM: 389,6 ($M+H^+$).

[B] 6-[5-(6-ciano-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolin-2-il)-3-piridil]-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 2-(5-yodo-3-piridil)-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo (561 mg, 1,44 mmol), 2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato-oxalato de *terc*-butilo (500 mg, 1,74 mmol), Pd_2dba_3 (100 mg, 0,11 mmol), BINAP (120 mg, 0,19 mmol) y tBuONa (400 mg, 4,8 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadieron 10 gotas de trietilamina. Se calentó la mezcla de reacción hasta 100 °C durante 3 horas. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, se vertió la mezcla en salmuera y se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto, que a continuación se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para dar el compuesto del título (300 mg, 45 %) como un sólido marrón. EM: 460,1 ($M+H^+$).

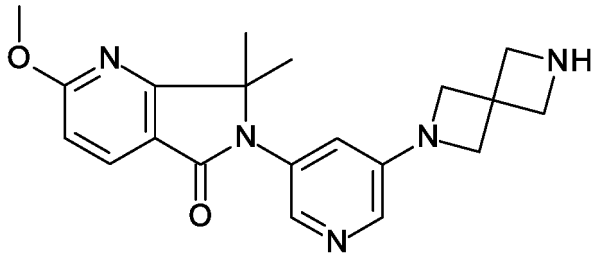
[C] 2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo



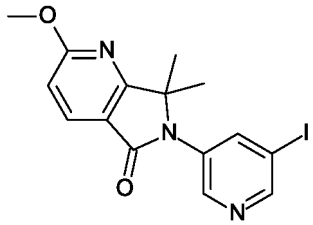
Se trató 6-[5-(6-ciano-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolin-2-il)-3-piridil]-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,65 mmol) con TFA al 30 % en DCM (12 ml) a temperatura ambiente durante 15 min. Se concentró la solución de reacción bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 360,1 ($M+H^+$)

Intermedio B-5

6-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-2-metoxi-7,7-dimetil-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

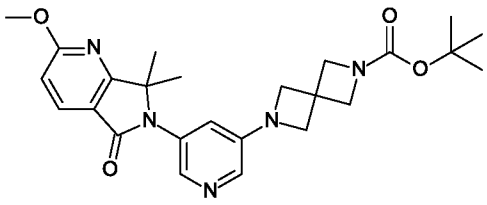


[A] 6-(5-yodo-3-piridil)-2-metoxi-7,7-dimetil-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona



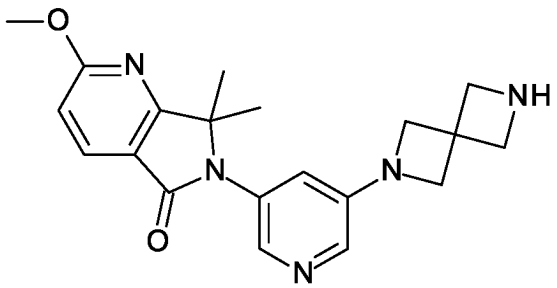
En un tubo sellado de 75 ml, se disolvieron 3,5-diyodopiridina (2,5 g, 7,5 mmol), 2-metoxi-7,7-dimetil-6*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (intermedio A-5, 576 mg, 3 mmol), CuI (345 mg, 1,8 mmol), K_3PO_4(1,28 g, 6 mmol) y (+)-(S,S)-1,2-diaminociclohexano (0,12 ml, 1 mmol) en dioxano (20 ml). Se calentó la mezcla de reacción resultante a 120 °C durante 3 horas antes de que se vertiera en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 125 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente del 0-60 % de EtOAc-hexano) para dar el compuesto del título (474 mg, 40,1 %) como un sólido amarillo claro. EM: 396,1 ($M+H^+$).

[B] 6-[5-(2-metoxi-7,7-dimetil-5-oxo-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-piridil]-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo



Se agitó una mezcla de 6-(5-yodo-3-piridil)-2-metoxi-7,7-dimetil-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (395 mg, 1 mmol), 2,6-diazasprio[3.3]heptano-2-carboxilato-oxalato de *terc*-butilo (435 mg, 1,5 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (70 mg), BINAP (85 mg), t-BuONa (290 mg, 3 mmol) y TEA (1 ml, 7,2 mmol) en tolueno (20 ml) a 110 °C durante 12 horas. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, se vertió la mezcla de reacción en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente del 30-100 % de EtOAc-hexano) para dar el compuesto del título (350 mg, 75,2 %) como una espuma amarillo claro. EM: 466,1 ($M+H^+$).

[C] 6-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-2-metoxi-7,7-dimetil-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona

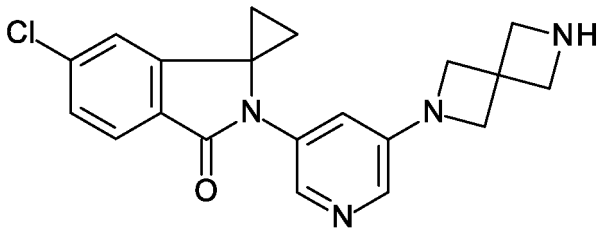


Se agitó una solución de 6-[5-(2-metoxi-7,7-dimetil-5-oxo-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-piridil]-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (350 mg, 0,75 mmol) y TFA (2 ml) en DCM (5 ml) a temperatura

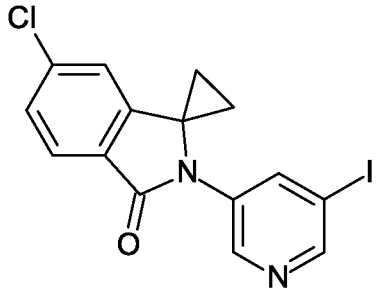
ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla resultante a vacío para dar el compuesto del título bruto (450 mg) como un aceite amarillo claro, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 366,1 ($M+H^+$).

Intermedio B-6

5'-cloro-2'-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]espiro[ciclopropano-1,3'-isoindolin]-1'-ona

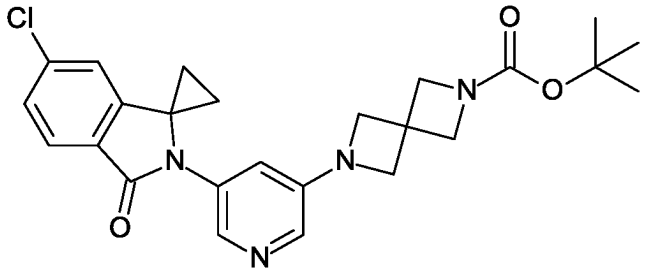


[A] 5'-cloro-2'-(5-yodo-3-piridil)espiro[ciclopropano-1,3'-isoindolin]-1'-ona



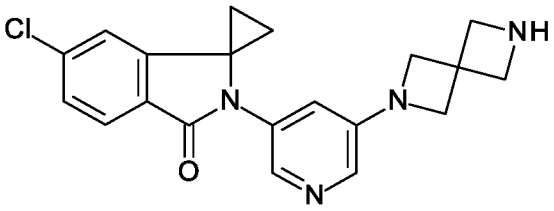
En un tubo sellado de 75 ml, se disolvieron 3,5-diyodopiridina (2,5 g, 7,5 mmol), 5'-cloroespiro[ciclopropano-1,3'-isoindolin]-1'-ona (intermedio A-6, 579 mg, 3 mmol), CuI (345 mg, 1,8 mmol), K_3PO_4 (1,28 g, 6 mmol) y (+)-(S,S)-1,2-diaminociclohexano (0,12 ml, 1 mmol) en dioxano (20 ml). Se calentó la mezcla de reacción resultante a 120 °C durante 3 horas antes de que se vertiera en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 125 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente del 0-60 % de EtOAc-hexano) para dar el compuesto del título (436 mg, 36,7 %) como un sólido amarillo claro. EM: 397,1 ($M+H^+$).

[B] 6-[5-(6'-cloro-3'-oxo-espiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-2'-il)-3-piridil]-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo



Se agitó una solución de 5'-cloro-2'-(5-yodo-3-piridil)espiro[ciclopropano-1,3'-isoindolin]-1'-ona (396 mg, 1 mmol), 2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato-oxalato de *terc*-butilo (435 mg, 1,5 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (70 mg), BINAP (85 mg), t-BuONa (290 mg, 3 mmol) y TEA(1 ml, 7,2 mmol) en tolueno (20 ml) a 110 °C durante 12 horas. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, se vertió la mezcla de reacción en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente del 30-100 % de EtOAc-hexano) para dar el compuesto del título (414 mg, 88,9 %) como una espuma amarillo claro. EM: 467,1 ($M+H^+$).

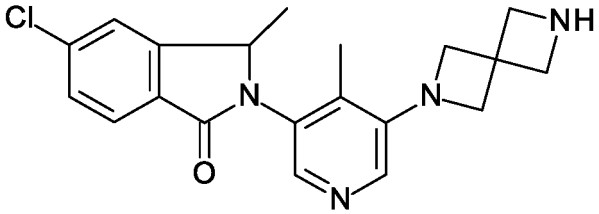
[C] 5'-cloro-2'-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]espiro[ciclopropano-1,3'-isoindolin]-1'-ona



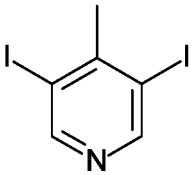
Se agitó una solución de 6-[5-(6'-cloro-3'-oxo-espiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-2'-il)-3-piridil]-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (414 mg, 0,889 mmol) y TFA (2 ml) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla resultante a vacío para dar el compuesto del título bruto (550 mg) como un aceite amarillo claro, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 367,1 ($M+H^+$).

Intermedio B-7

5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-4-metil-3-piridil]-3-metil-isoindolin-1-ona

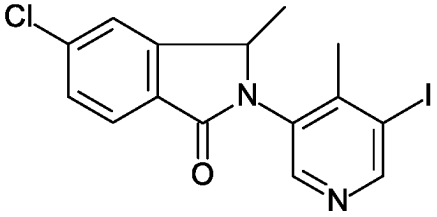


[A] 3,5-diyodo-4-metil-piridina



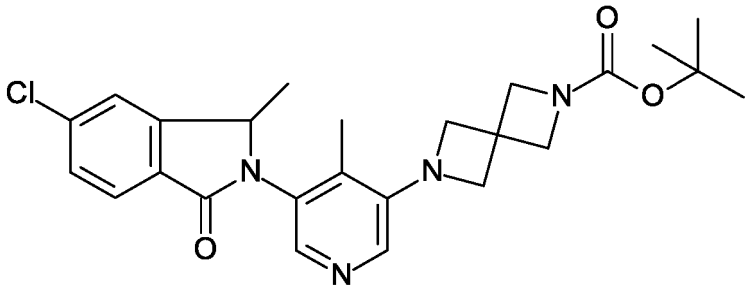
Se calentó una solución de 3,5-dibromo-4-metil-piridina (10,0 g, 39,8 mmol), KI (70,0 g, 422 mmol), *N,N'*-dimetiletano-1,2-diamina (4,0 g, 45,4 mmol), CuI (4,0 g, 21,0 mmol) en dioxano (150 ml) a 130 °C durante 16 horas. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a vacío para dar el compuesto del título (8,9 g, 65 %) como un sólido amarillo. EM: 346,1 ($M+H^+$).

[B]5-cloro-2-(5-yodo-4-metil-3-piridil)-3-metil-isoindolin-1-ona

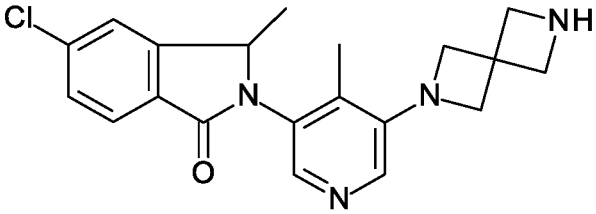


Se calentó una mezcla de 3,5-diyodo-4-metil-piridina (3,45 g, 10,0 mmol), 5-cloro-3-metil-isoindolin-1-ona (intermedio A-2, 1,0 g, 5,5 mmol), *trans*-ciclohexano-1,2-diamina (500mg, 4,3 mmol) y K_3PO_4 (2,7 g, 12,2 mmol) en dioxano (30 ml) a 120 °C durante 6 horas. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE:EtOAc=3:1) para dar el compuesto del título (600 mg, 15 %) como un sólido amarillo. EM: 399,3 ($M+H^+$).

[C] 6-[5-(5-cloro-3-metil-1-oxo-isoindolin-2-il)-4-metil-3-piridil]-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo



Se calentó una mezcla de 5-cloro-2-(5-yodo-4-metil-3-piridil)-3-metil-isoindolin-1-ona (300 mg, 0,75 mmol), 2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato-oxalato de *terc*-butilo (300 mg, 1,04 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (80 mg), BINAP (80 mg), tBuONa (240 mg, 2,5 mmol) y trietilamina (0,5 ml) en tolueno (5 ml) a 100 °C durante 10 horas. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con solución sat. ac. de NaCl (5 ml), se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE:EtOAc=2:1) para dar el compuesto del título (160 mg, 45 %) como un sólido amarillo. EM: 369,1 ($M+H^+$).

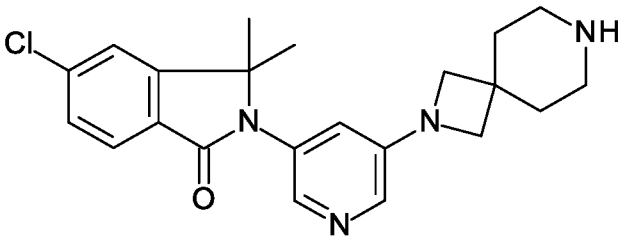


[D] 5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-4-metil-3-piridil]-3-metil-isoindolin-1-ona

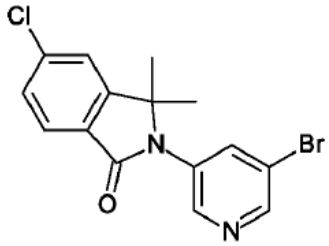
Se agitó una solución de 6-[5-(5-cloro-3-metil-1-oxo-isoindolin-2-il)-4-metil-3-piridil]-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (160 mg, 0,34 mmol) en DCM/TFA (4 ml/4 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación se evaporó el disolvente hasta sequedad y proporcionó el compuesto del título (300 mg, 100 %) como un aceite parduzco. EM: 469,1 ($M+H^+$).

Intermedio B-8

5-cloro-2-[5-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona



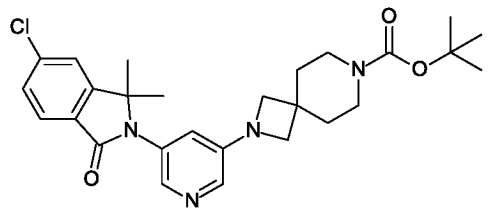
[A] 2-(5-bromo-3-piridil)-5-cloro-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona



En un tubo sellado de 75 ml, se disolvieron 3-bromo-5-yodo-piridina (4,3 g, 15 mmol), 5-cloro-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio A-3, 1,95 g, 10 mmol), CuI (1,4 g, 6 mmol), K_3PO_4 (4,24 g, 20 mmol) y (+)-(S,S)-1,2-diaminociclohexano (0,7 ml, 6 mmol) en dioxano (20 ml). Se calentó la mezcla de reacción resultante a 120 °C durante 3 horas antes de que se vertiera en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 125 ml). Se lavaron las capas orgánicas

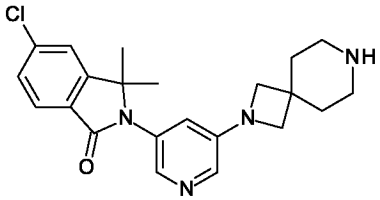
combinadas con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente del 0-60 % de EtOAc-hexano) para proporcionar el compuesto del título (2,5 g, 71,2 %) como un sólido amarillo claro. EM: 351,1 y 353,1 ($M+H^+$).

[B] 2-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolin-2-il)-3-piridil]-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo



Se agitó una solución de 2-(5-bromo-3-piridil)-5-cloro-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (351 mg, 1 mmol), 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 1,7 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (70 mg), BINAP (85 mg), t-BuONa (400 mg, 4 mmol) y TEA(0,5 ml, 4 mmol) en tolueno (10 ml) a 110 °C durante 12 horas. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, se vertió la mezcla de reacción en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente del 30-100 % de EtOAc-hexano) para proporcionar el compuesto del título (370 mg, 74,6 %) como un aceite amarillo claro. EM: 497,1 ($M+H^+$).

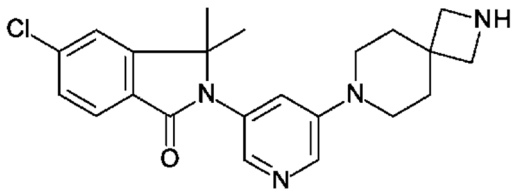
[C] 5-cloro-2-[5-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona



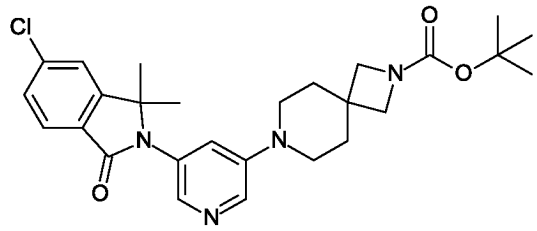
Se agitó una solución de 2-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolin-2-il)-3-piridil]-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (370 mg, 0,746 mmol) y TFA (1 ml) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la solución de mezcla resultante a vacío para dar un producto bruto (400 mg) como un aceite amarillo claro, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 397,1 ($M+H^+$).

Intermedio B-9

5-cloro-2-[5-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona



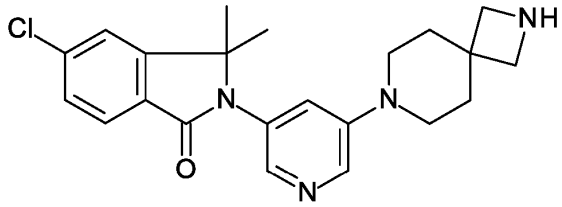
[A] 7-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolin-2-il)-3-piridil]-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo



Se agitó una solución de 2-(5-bromo-3-piridil)-5-cloro-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (351 mg, 1 mmol, intermedio B-8[A]), 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 1,7 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (70 mg), BINAP (85 mg), t-BuONa (400 mg, 4 mmol) y TEA(0,5 ml, 4 mmol) en tolueno (10 ml) a 11 °C durante 12 horas. Después del

enfriamiento hasta temperatura ambiente, se vertió la mezcla de reacción en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente del 30-100 % de EtOAc-hexano) para proporcionar el compuesto del título (330 mg, 66,6 %) como un aceite amarillo claro. EM: 497,1 ($M+H^+$).

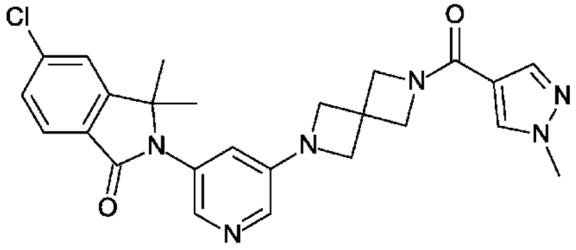
[B] 5-cloro-2-[5-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona



Se agitó una solución de 7-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolin-2-il)-3-piridil]-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (330 mg, 0,666 mmol) y TFA (1 ml) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla resultante a vacío para dar un producto bruto (400 mg) como un aceite amarillo claro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 397,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 1

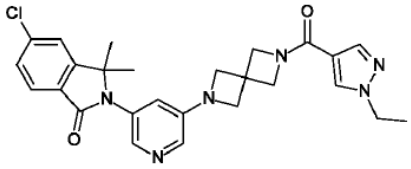
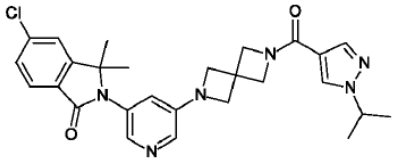
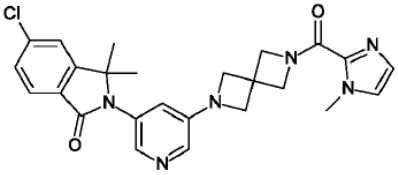
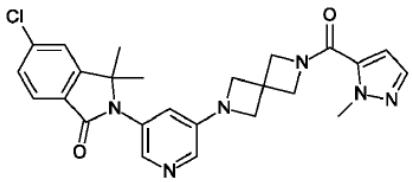
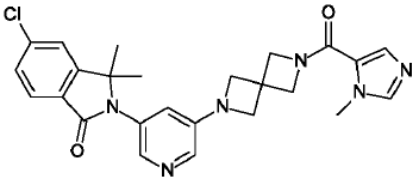
5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]-heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona

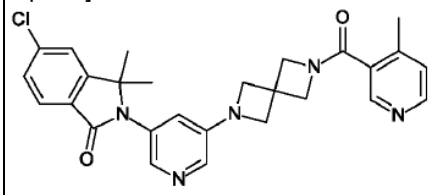
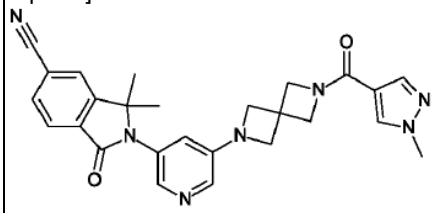
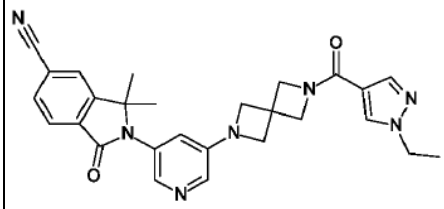
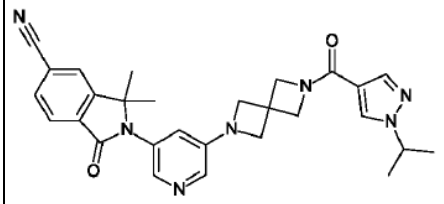
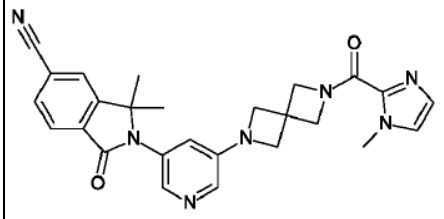


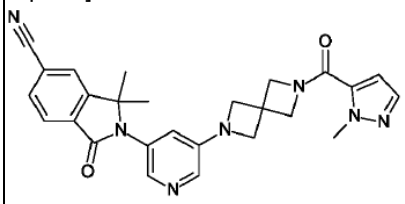
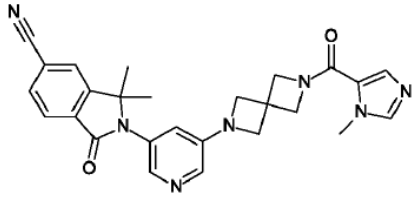
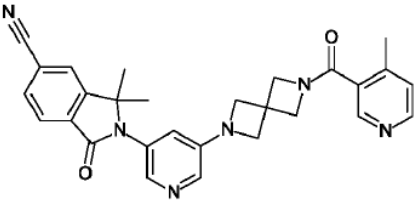
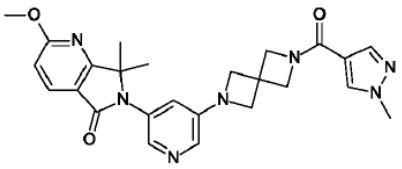
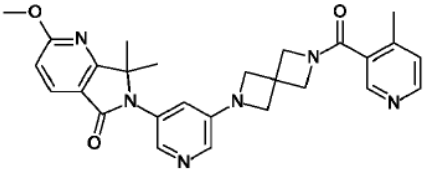
A una solución de 5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-3, 1,6 g, 3,2 mmol) y ácido 1-metilpirazol-4-carboxílico (1,1g, 8,7 mmol) en DCM se le añadió BOP-Cl (3,7 g, 8,4 mmol) y DIEPA (2,0 g, 15,5 mmol) a 0 °C. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió salmuera para desactivar la reacción y se extrajo la mezcla con DCM dos veces. Se combinaron las capas orgánicas, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró a vacío para dar un residuo oleoso amarillo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para dar el compuesto del título (680 mg, 45 %) como una espuma blanca. EM: 477,3 ($M+H^+$).

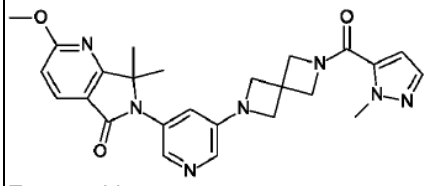
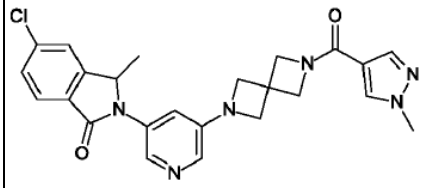
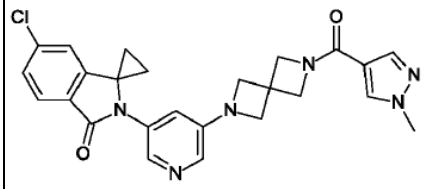
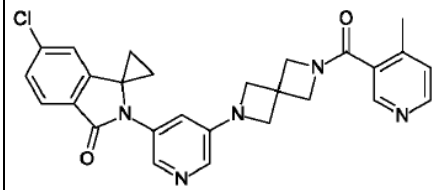
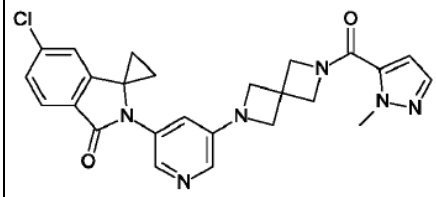
Los siguientes ejemplos enumerados en la tabla 1 se prepararon de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1. Y en caso necesario, se usó separación quiral para dar los respectivos compuestos quirales.

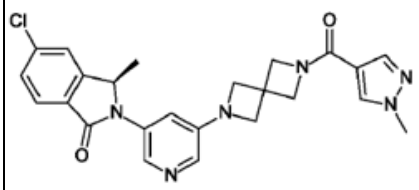
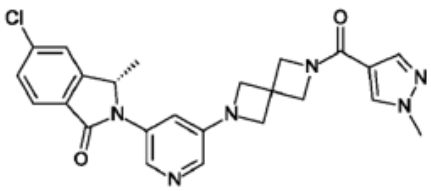
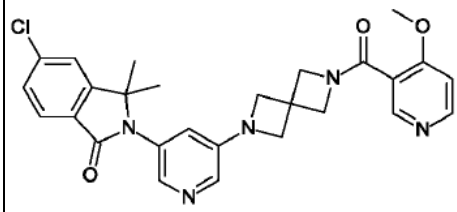
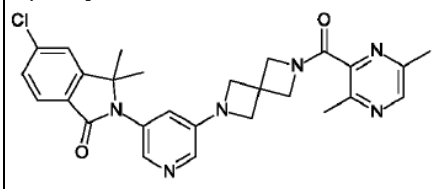
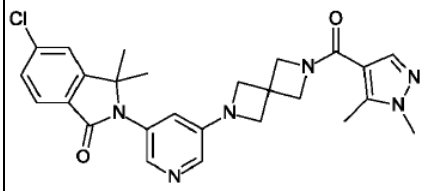
Tabla 1

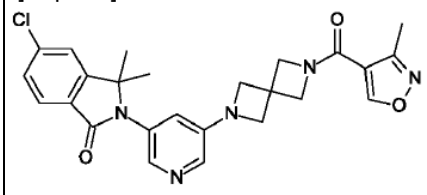
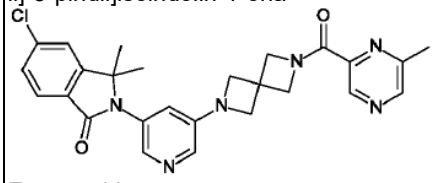
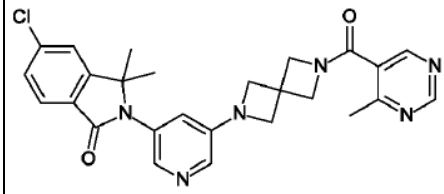
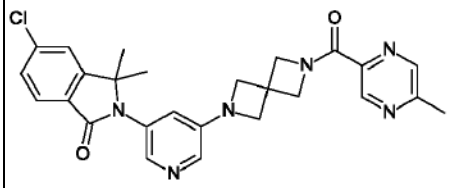
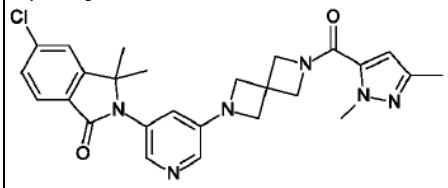
Ejemplo	Nombre Estructura Aspecto	Reactivos	EM (M+H$^+$)
2	5-cloro-2-[5-[2-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]-heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-3) y ácido 1-etilpirazol-4-carboxílico	491,1
3	5-cloro-2-[5-[2-(1-isopropilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-3) y ácido 1-isopropilpirazol-4-carboxílico	505,1
4	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-3) y ácido 1-metilimidazol-2-carboxílico	477,1
5	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(2-metilpirazol-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-3) y ácido 2-metilpirazol-3-carboxílico	477,1
6	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(3-metilimidazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-3) y ácido 3-metilimidazol-4-carboxílico	477,1

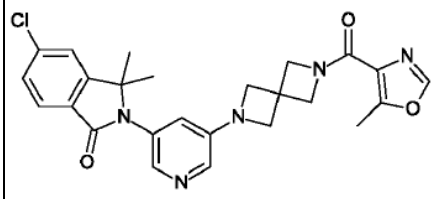
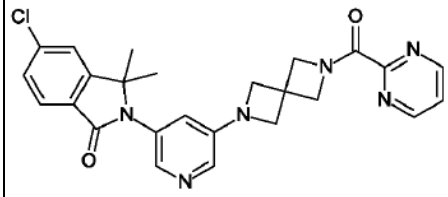
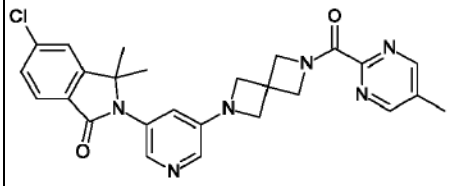
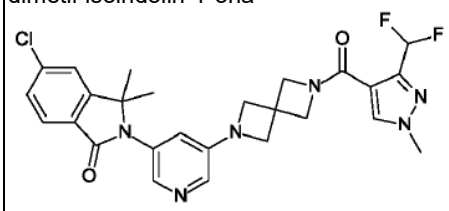
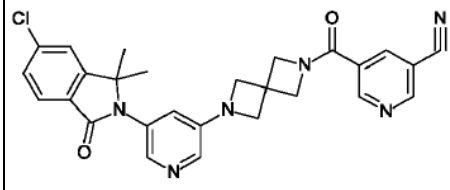
7	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(4-metilpiridin-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-3) y ácido 4-metilpiridin-3-carboxílico	488,2
8	3,3-dimetil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo  Espuma blanca	2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo (intermedio B-4) y ácido 1-metilpirazol-4-carboxílico	468,2
9	2-[5-[2-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo  Espuma blanca	2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo (intermedio B-4) y ácido 1-etilpirazol-4-carboxílico	482,1
10	2-[5-[2-(1-isopropilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo  Espuma blanca	2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo (intermedio B-4) y ácido 1-isopropilpirazol-4-carboxílico	496,2
11	3,3-dimetil-2-[5-[2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo  Espuma blanca	2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo (intermedio B-4) y ácido 1-metilimidazol-2-carboxílico	468,2

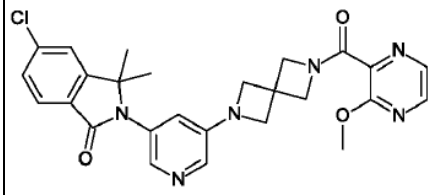
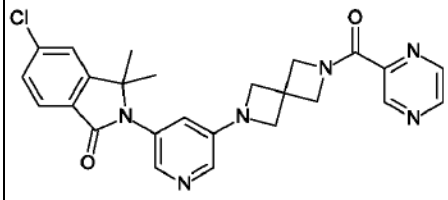
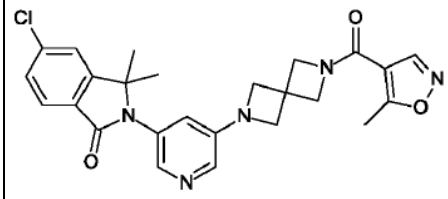
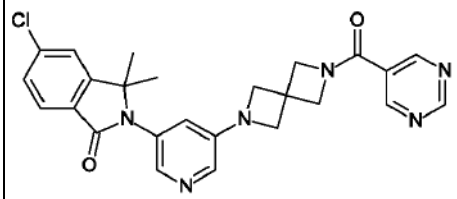
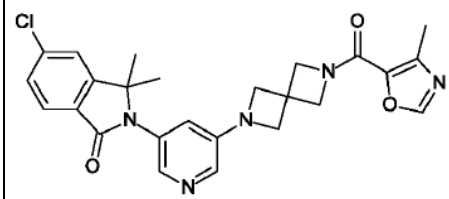
12	3,3-dimetil-2-[5-[2-(2-metilpirazol-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo  Espuma blanca	2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo (intermedio B-4) y ácido 2-metilpirazol-3-carboxílico	468,2
13	3,3-dimetil-2-[5-[2-(3-metilimidazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo  Espuma blanca	2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo (intermedio B-4) y ácido 3-metilimidazol-4-carboxílico	468,2
14	3,3-dimetil-2-[5-[2-(4-metilpiridin-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo  Espuma blanca	2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo (intermedio B-4) y ácido 4-metilpiridin-3-carboxílico	479,1
15	2-metoxi-7,7-dimetil-6-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona  Espuma blanca	6-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-2-metoxi-7,7-dimetil-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (intermedio B-5) y ácido 1-metilpirazol-4-carboxílico	474,1
16	2-metoxi-7,7-dimetil-6-[5-[2-(4-metilpiridin-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona  Espuma blanca	6-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-2-metoxi-7,7-dimetil-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (intermedio B-5) y ácido 4-metilpiridin-3-carboxílico	485,1

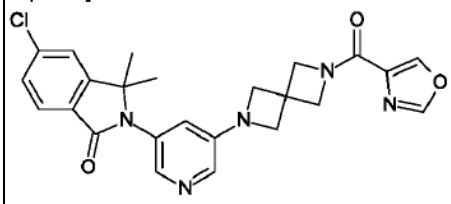
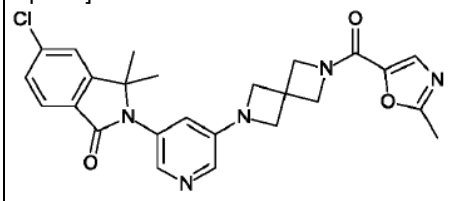
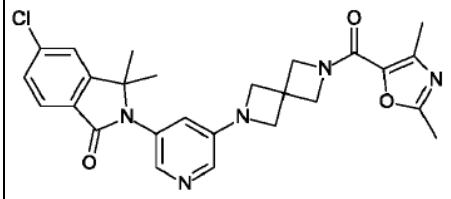
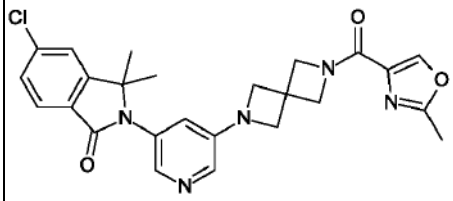
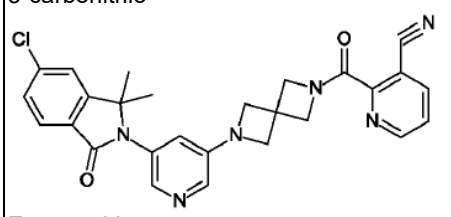
17	2-metoxi-7,7-dimetil-6-[5-[2-(2-metilpirazol-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona  Espuma blanca	6-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-2-metoxi-7,7-dimetil-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (intermedio B-5) y ácido 2-metilpirazol-3-carboxílico	474,1
18	5-cloro-3-metil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3-metil-isoindolin-1-ona (intermedio B-2) y ácido 1-metilpirazol-4-carboxílico	463,1
19	5'-cloro-2'-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]espiro[ciclopropano-1,3'-isoindolin]-1'-ona  Espuma blanca	5'-cloro-2'-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]espiro[ciclopropano-1,3'-isoindolin]-1'-ona (intermedio B-6) y ácido 1-metilpirazol-4-carboxílico	475,1
20	5'-cloro-2'-[5-[2-(4-metilpiridin-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]espiro[ciclopropano-1,3'-isoindolin]-1'-ona  Espuma blanca	5'-cloro-2'-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]espiro[ciclopropano-1,3'-isoindolin]-1'-ona (intermedio B-6) y ácido 4-metilpiridin-3-carboxílico	486,1
21	5'-cloro-2'-[5-[2-(2-metilpirazol-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]espiro[ciclopropano-1,3'-isoindolin]-1'-ona  Espuma blanca	5'-cloro-2'-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]espiro[ciclopropano-1,3'-isoindolin]-1'-ona(intermedio B-6) y ácido 2-metilpirazol-3-carboxílico	475,1

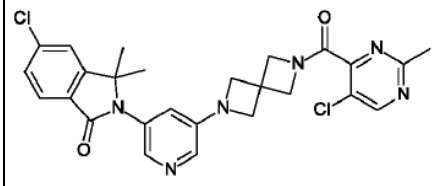
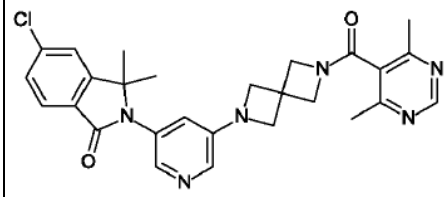
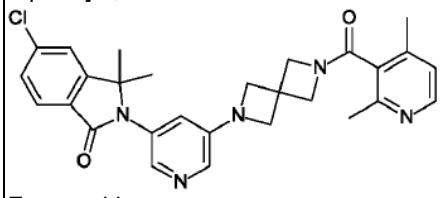
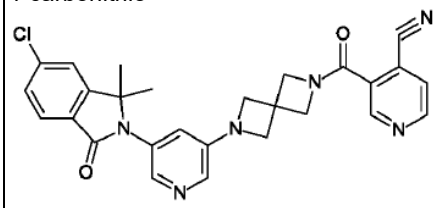
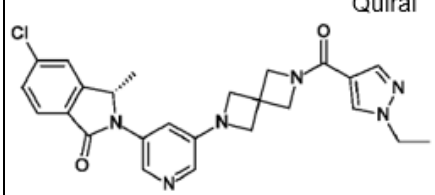
22	(3R o 3S)-5-cloro-3-metil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona Quiral  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3-metil-isoindolin-1-ona (intermedio B-2) y ácido 1-metilpirazol-4-carboxílico Separación quiral	463,1
23	(3S o 3R)-5-cloro-3-metil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona Quiral  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3-metil-isoindolin-1-ona (intermedio B-2) y ácido 1-metilpirazol-4-carboxílico Separación quiral	463,1
24	5-cloro-2-[5-[2-(4-metoxipiridin-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-3) y ácido 4-metoxipiridin-3-carboxílico	504,1
25	5-cloro-2-[5-[2-(3,6-dimetilpiracin-2-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-3) y ácido 3,6-dimetilpiracin-2-carboxílico	502,1
26	5-cloro-2-[5-[2-(1,5-dimetilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-3) y ácido 1,5-dimetilpirazol-4-carboxílico	491,1

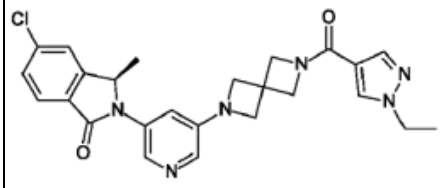
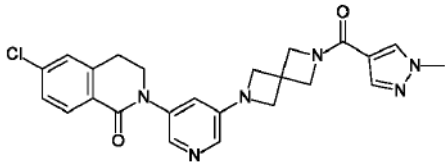
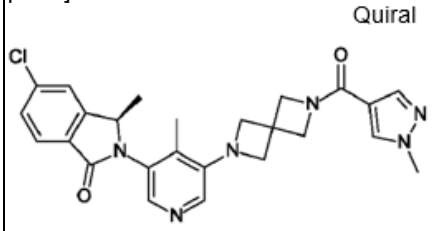
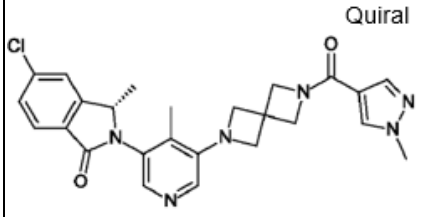
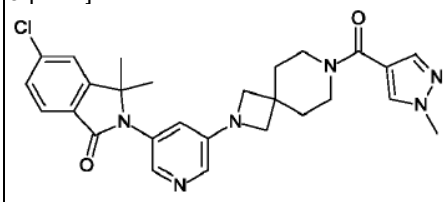
27	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(3-metilisoxazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-3) y ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico	478,1
28	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(6-metilpiracin-2-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-3) y ácido 6-metilpiracin-2-carboxílico	489,1
29	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(4-metilpirimidin-5-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-3) y ácido 4-metilpirimidin-5-carboxílico	489,1
30	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(5-metilpiracin-2-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-3) y ácido 5-metilpiracin-2-carboxílico	489,1
31	5-cloro-2-[5-[2-(2,5-dimetilpirazol-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-3) y ácido 2,5-dimetilpirazol-3-carboxílico	491,1

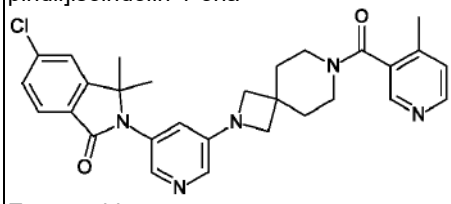
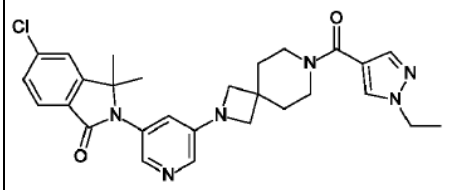
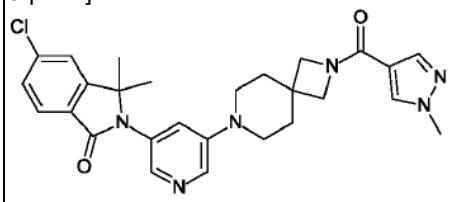
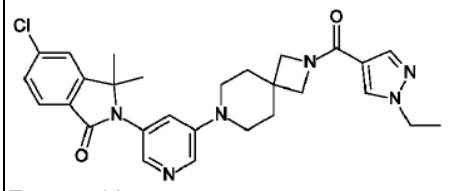
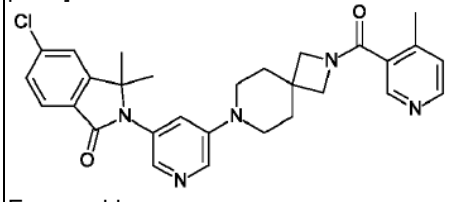
32	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(5-metiloxazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-3) y ácido 5-metiloxazol-4-carboxílico	478,1
33	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(pirimidin-2-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-3) y ácido pirimidin-2-carboxílico	475,1
34	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(5-metilpirimidin-2-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-3) y ácido 5-metilpirimidin-2-carboxílico	489,1
35	5-cloro-2-[5-[2-[3-(difluorometil)-1-metil-pirazol-4-carbonil]-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-3) y ácido 3-(difluorometil)-1-metil-pirazol-4-carboxílico	527,1
36	5-[6-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolin-2-il)-3-piridil]-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carbonil]piridin-3-carbonitrilo  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-3) y ácido 5-cianopiridin-3-carboxílico	499,1

37	5-cloro-2-[5-[2-(3-metoxipiracin-2-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-3) y ácido 3-metoxipiracin-2-carboxílico	505,1
38	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(piracin-2-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-3) y ácido piracin-2-carboxílico	475,1
39	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(5-metilisoxazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-3) y ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico	478,1
40	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(pirimidin-5-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-3) y ácido pirimidin-5-carboxílico	475,1
41	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(4-metiloxazol-5-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-3) y ácido 4-metiloxazol-5-carboxílico	478,1

42	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(oxazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-3) y ácido oxazol-4-carboxílico	464,1
43	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(2-metiloxazol-5-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-3) y ácido 2-metiloxazol-5-carboxílico	478,1
44	5-cloro-2-[5-[2-(2,4-dimetiloxazol-5-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-3) y ácido 2,4-dimetiloxazol-5-carboxílico	492,1
45	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(2-metiloxazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-3) y ácido 2-metiloxazol-4-carboxílico	478,1
46	2-[6-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolin-2-il)-3-piridil]-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carbonil]piridin-3-carbonitrilo  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-3) y ácido 3-cianopiridin-2-carboxílico	499,1

47	5-cloro-2-[5-[2-(5-cloro-2-metil-pirimidin-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-3) y ácido 5-cloro-2-metil-pirimidin-4-carboxílico	523,1
48	5-cloro-2-[5-[2-(4,6-dimetilpirimidin-5-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-3) y ácido 4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico	503,1
49	5-cloro-2-[5-[2-(2,4-dimetilpiridin-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-3) y ácido 2,4-dimetilpiridin-3-carboxílico	502,1
50	3-[6-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolin-2-il)-3-piridil]-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carbonil]piridin-4-carbonitrilo  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-3) y ácido 4-cianopiridin-3-carboxílico	499,1
51	(3S o 3R)-5-cloro-2-[5-[2-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3-metil-isoindolin-1-ona Quiral  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3-metil-isoindolin-1-ona (intermedio B-2) y ácido 1-etilpirazol-4-carboxílico Separación quiral	477,2

52	(3R o 3S)-5-cloro-2-[5-[2-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3-metil-isoindolin-1-ona Quiral  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3-metil-isoindolin-1-ona (intermedio B-2) y ácido 1-etilpirazol-4-carboxílico Separación quiral	477,2
53	6-cloro-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona  Espuma blanca	6-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona (intermedio B-1) y ácido 1-metilpirazol-4-carboxílico	463,1
54	(3R o 3S)-5-cloro-3-metil-2-[4-metil-5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona Quiral  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-4-metil-3-piridil]-3-metil-isoindolin-1-ona (intermedio B-7) y ácido 1-metilpirazol-4-carboxílico Separación quiral	477,1
55	(3S o 3R)-5-cloro-3-metil-2-[4-metil-5 o 3-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona Quiral  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-4-metil-3-piridil]-3-metil-isoindolin-1-ona (intermedio B-7) y ácido 1-metilpirazol-4-carboxílico Separación quiral	477,3
56	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[7-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-8) y ácido 1-metilpirazol-4-carboxílico	505,1

57	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[7-(4-metilpiridin-3-carbonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-8) y ácido 4-metilpiridin-3-carboxílico	516,1
58	5-cloro-2-[5-[7-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-8) y ácido 1-etilpirazol-4-carboxílico	519,1
59	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-9) y ácido 1-metilpirazol-4-carboxílico	505,1
60	5-cloro-2-[5-[2-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-9) y ácido 1-etilpirazol-4-carboxílico	519,1
61	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(4-metilpiridin-3-carbonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona (intermedio B-9) y ácido 4-metilpiridin-3-carboxílico	516,1

Ejemplo A

Se puede usar un compuesto de fórmula (I) de manera conocida *per se* como ingrediente activo para la producción de comprimidos de la siguiente composición:

	Por comprimido
Ingrediente activo	200 mg
Celulosa microcristalina	155 mg
Almidón de maíz	25 mg
Talco	25 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg
	425 mg

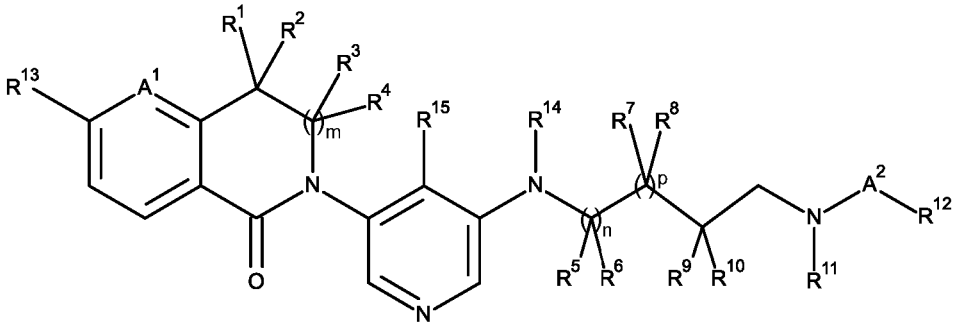
Ejemplo B

Se puede usar un compuesto de fórmula (I) se puede usar de manera conocida *per se* como ingrediente activo para la producción de cápsulas de la siguiente composición:

	Por cápsula
Ingrediente activo	100,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Lactosa	95,0 mg
Talco	4,5 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
	220,0 mg

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que

R^1, R^2, R^3 y R^4 están independientemente seleccionados de H, alquilo y cicloalquilo;

o R^1 y R^2 conjuntamente forman $-CH_2-CH_2-$;

R^5 y R^6 están independientemente seleccionados de H o alquilo;

A^1 es −CH- o −N-;

A^2 es −C(O)-;

R^{12} es heteroarilo o heteroarilo sustituido, en el que heteroarilo sustituido está sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, hidroxi, alcoxi, ciano y halógeno;

R^{13} es halógeno, ciano, alcoxi o haloalcoxi;

R^{15} es H, alquilo, cicloalquilo o halógeno;

m es cero o 1; y

R^9 y R^{14} conjuntamente forman $-CH_2-$, R^{10} y R^{11} conjuntamente forman $-CH_2-$, n es 1 y p es cero; o

R^9 y R^{14} conjuntamente forman $-CH_2-CH_2-$, R^{10} y R^{11} conjuntamente forman $-CH_2-$, n es 1 y p es 1 y R^7 y R^8 están independientemente seleccionados de H o alquilo; o

R^7 y R^{14} conjuntamente forman $-CH_2-$, R^8 y R^{11} conjuntamente forman $-CH_2-CH_2-$, n es 1, p es 1 y R^9 y R^{10} están independientemente seleccionados de H o alquilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 son alquilo o R^1 y R^2 conjuntamente forman $-CH_2-CH_2-$.

3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que R^1 y R^2 son alquilo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que A^1 es −CH-.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^9 y R^{14} conjuntamente forman $-CH_2-$, R^{10} y R^{11} conjuntamente forman $-CH_2-$, n es 1 y p es cero.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el grupo heteroarilo de R^{12} se selecciona de imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, piracinilo, pirazolilo, piridacinilo, piridinilo y pirimidinilo.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^{12} es pirazolilo sustituido por alquilo o piridinilo sustituido por alquilo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^{12} es pirazolilo sustituido por alquilo.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, seleccionado de

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-2-[5-[2-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

5-cloro-2-[5-[2-(1-isopropilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(2-metilpirazol-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(3-metilimidazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(4-metilpiridin-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

3,3-dimetil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo;

2-[5-[2-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo;

2-[5-[2-(1-isopropilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo;

3,3-dimetil-2-[5-[2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo;

3,3-dimetil-2-[5-[2-(2-metilpirazol-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo;

3,3-dimetil-2-[5-[2-(3-metilimidazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo;

3,3-dimetil-2-[5-[2-(4-metilpiridin-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo;

2-metoxi-7,7-dimetil-6-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;

2-metoxi-7,7-dimetil-6-[5-[2-(4-metilpiridin-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;

2-metoxi-7,7-dimetil-6-[5-[2-(2-metilpirazol-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;

5-cloro-3-metil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5'-cloro-2'-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]espiro[ciclopropano-1,3'-isoindolin]-1'-ona;

5'-cloro-2'-[5-[2-(4-metilpiridin-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]espiro[ciclopropano-1,3'-isoindolin]-1'-ona;

5'-cloro-2'-[5-[2-(2-metilpirazol-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]espiro[ciclopropano-1,3'-isoindolin]-1'-ona;

(3R o 3S)-5-cloro-3-metil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

(3S o 3R)-5-cloro-3-metil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-2-[5-[2-(4-metoxipiridin-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

5-cloro-2-[5-[2-(3,6-dimetilpiracin-2-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

5-cloro-2-[5-[2-(1,5-dimetilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(3-metilisoxazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(6-metilpiracin-2-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(4-metilpirimidin-5-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(5-metilpiracin-2-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-2-[5-[2-(2,5-dimetilpirazol-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(5-metiloxazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(pirimidin-2-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(5-metilpirimidin-2-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-2-[5-[2-[3-(difluorometil)-1-metil-pirazol-4-carbonil]-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

5-[6-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolin-2-il)-3-piridil]-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carbonil]piridin-3-carbonitrilo;

5-cloro-2-[5-[2-(3-metoxipiracin-2-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(piracin-2-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(5-metilisoxazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(pirimidin-5-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(4-metiloxazol-5-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(oxazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(2-metiloxazol-5-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-2-[5-[2-(2,4-dimetiloxazol-5-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(2-metiloxazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

2-[6-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolin-2-il)-3-piridil]-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carbonil]piridin-3-carbonitrilo;

5-cloro-2-[5-[2-(5-cloro-2-metil-pirimidin-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

5-cloro-2-[5-[2-(4,6-dimetilpirimidin-5-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

5-cloro-2-[5-[2-(2,4-dimetilpiridin-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

3-[6-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolin-2-il)-3-piridil]-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carbonil]piridin-4-carbonitrilo;

(3S o 3R)-5-cloro-2-[5-[2-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3-metil-isoindolin-1-ona;

(3R o 3S)-5-cloro-2-[5-[2-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3-metil-isoindolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;

(3R o 3S)-5-cloro-3-metil-2-[4-metil-5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

(3S o 3R)-5-cloro-3-metil-2-[4-metil-5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[7-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[7-(4-metilpiridin-3-carbonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-2-[5-[7-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-2-[5-[2-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(4-metilpiridin-3-carbonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, seleccionado de

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

5-cloro-2-[5-[2-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(4-metilpiridin-3-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

2-[5-[2-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo;

2-metoxi-7,7-dimetil-6-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;

5'-cloro-2'-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]espiro[ciclopropano-1,3'-isoindolin]-1'-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[7-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

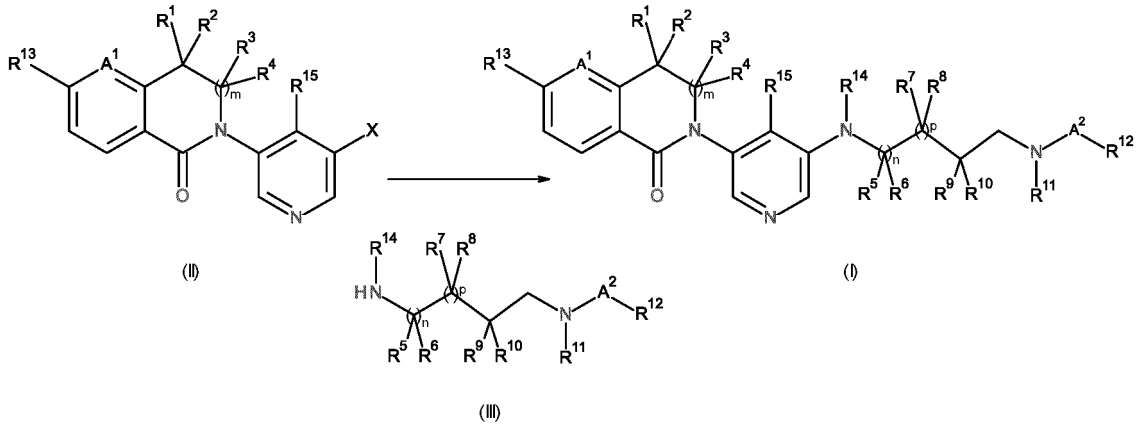
5-cloro-2-[5-[7-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

11. Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende

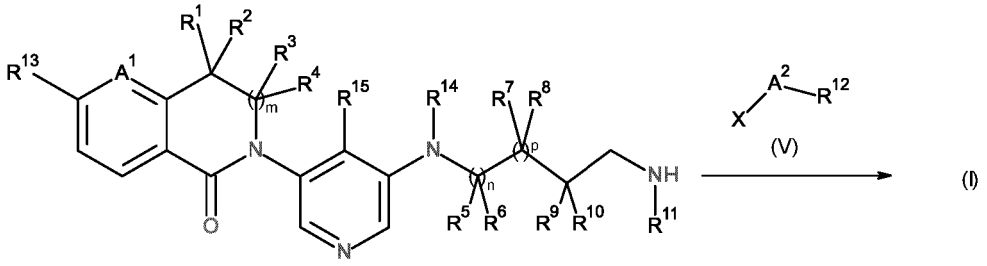
a) la reacción de un compuesto de fórmula (II) en presencia de un compuesto de fórmula (III);



(II) (III) (I)

o

b) la reacción de un compuesto de fórmula (IV) en presencia de un compuesto de fórmula (V);



(IV)

en las que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, A^1, A^2 m, n y p son como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y X en la etapa a) es halógeno o triflato y es halógeno en la etapa b).

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un vehículo terapéuticamente inerte.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento o profilaxis de insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing.