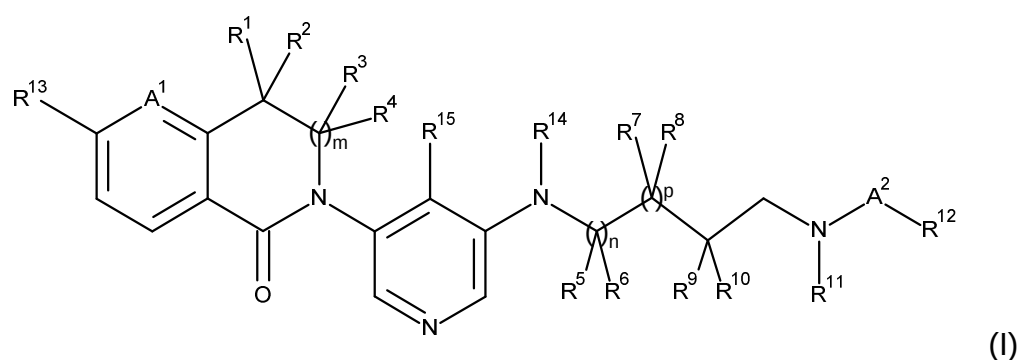


DERIVADOS DE ESPIRODIAMINA COMO INHIBIDORES DE LA ALDOSTERONA SINTASA

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

La presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I):



en las que:

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de entre H, alquilo y cicloalquilo,

o R^1 y R^2 conjuntamente forman $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de entre H o alquilo,

A^1 es $-\text{CH}-$ o $-\text{N}-$,

A^2 es $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{S}(\text{O})_2-$,

R^{12} es heteroarilo o heteroarilo sustituido, en el que el heteroarilo sustituido se sustituye con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, hidroxilo, 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 se seleccionan independientemente de entre H o alquilo, o

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

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En la presente memoria se describen inhibidores de la aldosterona sintasa que presentan el potencial de proteger del daño órgano/tisular causado por un exceso absoluto o relativo de aldosterona. La hipertensión afecta a aproximadamente 20% de la población adulta en los países desarrollados. En personas de más de 60 años este porcentaje se incrementa a más de 60%. Los sujetos hipertensos muestran un riesgo incrementado de otras complicaciones fisiológicas, incluyendo ictus, infarto de miocardio, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica y alteraciones renales. El sistema de renina-angiotensina-aldosterona es una ruta que se ha relacionado con la hipertensión, la volemia y el equilibrio de sales y más recientemente con que contribuye directamente al daño a órganos finales en los estadios avanzados de la insuficiencia cardíaca o de la enfermedad renal. Los inhibidores de la ACE y los bloqueantes del receptor de angiotensina (BRA) han sido utilizados con éxito para mejorar la duración y calidad de vida de los pacientes. Estos fármacos no proporcionan la protección máxima. En un número relativamente elevado de pacientes, la ACE y los BRA conducen al denominado escape de la aldosterona, un fenómeno en el que los niveles de aldosterona, tras una primera caída inicial, vuelven a niveles patológicos. Se ha demostrado que las consecuencias negativas de los niveles inapropiadamente elevados de aldosterona (en relación a la ingesta/niveles de sales) pueden minimizarse mediante el bloqueo de la aldosterona con antagonistas de receptores mineralocorticoides. Se espera que una inhibición directa de la síntesis de la aldosterona proporcione una protección

incluso mejor, ya que también reducirá los efectos no genómicos de la aldosterona.

Los efectos de la aldosterona sobre el transporte de Na/K conducen a una reabsorción incrementada de sodio y agua y a la secreción del potasio en los riñones. Globalmente lo anterior resulta en un volumen sanguíneo incrementado y, por lo tanto, en una presión sanguínea incrementada. Más allá de su papel en la regulación de la reabsorción del sodio renal, la aldosterona puede ejercer efectos perjudiciales sobre el riñón, el corazón y el sistema vascular, especialmente en un contexto de "nivel elevado de sodio". Se ha demostrado que bajo dichas condiciones la aldosterona conduce a un estrés oxidativo incrementado que finalmente puede contribuir al daño orgánico. La infusión de aldosterona en ratas con compromiso renal (mediante tratamiento de alta concentración salina o mediante nefrectomía unilateral) induce un amplio abanico de lesiones del riñón, incluyendo la expansión glomerular, el daño a los podocitos, la inflamación intersticial, la proliferación de las células mesangiales y la fibrosis reflejados en proteinuria. Más concretamente, se ha demostrado que la aldosterona incrementa la expresión de la molécula de adhesión ICAM-1 en el riñón. ICAM-1 presenta una participación crítica en la inflamación glomerular. De manera similar, se ha demostrado que la aldosterona incrementa la expresión de las citoquinas inflamatorias, tales como las interleuquinas IL-1b e IL-6, MCP-1 y la osteopontina. Al nivel celular, se ha demostrado que en los fibroblastos vasculares la aldosterona incrementa la expresión del ARNm del colágeno de tipo I, un mediador en la fibrosis. La aldosterona además estimula la acumulación del colágeno de tipo IV en las células mesangiales de rata e induce la expresión del inhibidor 1 del activador de plasminógeno (PAI-1) en las células de músculo liso. En resumen, la aldosterona ha emergido como una hormona clave en el daño renal. La aldosterona desempeña un papel igualmente importante en la mediación del riesgo cardiovascular.

Existe amplia evidencia preclínica de que los antagonistas de MR (espironolactona y eplerenona) mejoran la presión sanguínea y la función cardíaca y renal en diversos modelos preclínicos.

Más recientemente, algunos estudios preclínicos han subrayado la importante contribución de CYP11B2 en la morbilidad y mortalidad cardiovasculares y renales. El inhibidor FAD286 de CYP11B2 y el antagonista de MR llamado espironolactona han sido evaluados en un modelo de rata de

enfermedad renal crónica (exposición elevada a angiotensina II, concentración salina elevada y uninefrectomía). La angiotensina II y el tratamiento con solución salina concentrada provocaron albuminuria, azotemia, hipertrofia renovascular, daño glomerular, un nivel incrementado de PAI-1 y la expresión de ARNm de la osteopontina, así como la fibrosis tubulo-intersticial. Ambos fármacos impidieron estos efectos renales y atenuaron la hipertrofia cardíaca y de la aorta ascendente. Tras 4 semanas de tratamiento con FAD286, se redujo la aldosterona plasmática mientras que la espironolactona incrementó la aldosterona tras 4 y 8 semanas de tratamiento. De manera similar, sólo la espironolactona y no FAD286, incrementaron la angiotensina II y la expresión estimulada por tratamiento salina del ARNm de PAI-1 en la aorta y el corazón. En otros estudios el inhibidor FAD286 de CYP11B2 mejoró la presión sanguínea y la función y estructura cardiovasculares en ratas con insuficiencia cardíaca experimental. En los mismos estudios se demostró que FAD286 mejoraba la función y morfología renales.

La administración de un inhibidor de CYP11B2 oralmente activo, LCI699, en pacientes con aldosteronismo primario condujo a la conclusión de que inhibía eficazmente CYP11B2 en pacientes con aldosteronismo primario, resultando en niveles circulantes de aldosterona significativamente inferiores y en la corrección de la hipocalcemia y en una leve reducción de la presión sanguínea. Los efectos sobre el eje glucocorticoide eran consistentes con una selectividad pobre del compuesto y una inhibición latente de la síntesis de cortisol. Conjuntamente estos datos apoyan el concepto de que un inhibidor de CYP11B2 puede reducir los niveles excesivamente elevados de aldosterona. Una buena selectividad frente a CYP11B1 resulta importante para no presentar efectos secundarios no deseados en el eje HPA y diferenciará diferentes inhibidores de CYP11B2.

Los compuestos de la presente invención según la fórmula (I) son potentes inhibidores de CYP11B2 y presentan una selectividad mejorada para CYP11B2 frente a CYP11B1 en combinación con una estabilidad metabólica mejorada.

Los objetivos de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) y las sales y ésteres anteriormente indicados de los mismos y su utilización como sustancias terapéuticamente activas, un procedimiento para la preparación de dichos compuestos, intermediarios, composiciones farmacéuticas, medicamentos que contienen dichos compuestos, las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, la utilización de dichos compuestos, sales o ésteres

para el tratamiento o profilaxis de enfermedades, especialmente en el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad renal crónica, la insuficiencia cardíaca congestiva, la hipertensión, el aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing, y la utilización de dichos compuestos, sales o ésteres para la producción de medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad renal crónica, la insuficiencia cardíaca congestiva, la hipertensión, el aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo de fórmula $-O-R'$, en la que R' es un grupo alquilo. Entre los ejemplos de grupo alcoxi se incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y terc-butoxi. Un grupo alcoxi particular incluye metoxi.

El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado monovalente con 1 a 12 átomos de carbono. En realizaciones particulares, alquilo presenta 1 a 7 átomos de carbono, y en realizaciones más particulares, 1 a 4 átomos de carbono. Entre los ejemplos de alquilo se incluyen metilo, etilo, propilo e isopropilo, n-butilo, isobutilo y sec-butilo. Entre los grupos alquilo particulares se incluyen metilo, etilo e isopropilo.

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillos monovalente aromático carbocíclico monocíclico o bicíclico que comprende 6 a 10 átomos anulares de carbono. Entre los ejemplos de fracciones arilo se incluyen fenilo y naftilo. Un grupo arilo particular es fenilo.

El término "ciano" se refiere al grupo $-C\equiv N$.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monocíclico saturado monovalente con 3 a 10 átomos de carbono anulares. En realizaciones particulares, el término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monocíclico saturado monovalente con 3 a 8 átomos de carbono anular. Son ejemplos de cicloalquilo, ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Un grupo cicloalquilo particular es ciclopropilo.

El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi ha sido sustituido por los mismos o diferentes átomos de halógeno. El término "perhaloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi en el que todos los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi han sido sustituido

por los mismos o diferentes átomos de halógeno. Entre los ejemplos de haloalcoxi se incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, trifluorometiletoxi, trifluorodimetiletoxi y pentafluoroetoxi.

El término "halógeno" y "halo" se utilizan intercambiabilmente en la presente memoria y se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo. Son halógenos particulares, cloro y flúor. Un halógeno particular es el flúor.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos mono- o bi-cíclico heterocíclico aromático monovalente con 5 a 12 átomos anulares, que comprende 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos anulares seleccionados de entre N, O y S, siendo los átomos anulares restantes de carbono. Entre los ejemplos de heteroarilo se incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, azepinilo, diazepinilo, isoxazolilo, benzofuranilo, isotiazolilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, isobenzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo y quinoxalinilo. Son heteroarilos particulares, imidazolilo, oxazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo e isoxazolilo. Un heteroarilo particular es pirazolilo.

El término "hidroxi" se refiere a un grupo -OH.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia y propiedades biológicas de las bases libres o ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo no deseables. 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, dichas sales pueden prepararse mediante la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Entre las sales derivadas de una base inorgánica se incluyen, aunque sin limitación, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio,

sales de magnesio, y similares. Entre las sales derivadas de bases orgánicas se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de poliimina y similares. Son sales farmacéuticamente aceptables particulares de compuestos de fórmula (I) las sales hidrocloreto, las sales de ácido metanosulfónico y las sales de ácido cítrico.

La expresión "ésteres farmacéuticamente aceptables" se refiere a que compuestos de fórmula general (I) pueden derivatizarse en grupos funcionales para proporcionar derivados que sean capaces de convertirse nuevamente en el compuesto parental

in vivo. Entre los ejemplos de dichos compuestos se incluyen derivados éster fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como ésteres de metoximetilo, ésteres de metiltiometilo y ésteres de pivaloiloimetilo. Además, cualesquiera equivalentes fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (I), similares a los ésteres metabólicamente lábiles, que son capaces de producir los compuestos parentales de fórmula general (I) in vivo, se encuentran comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

La expresión "grupo protector" (GP) se refiere al grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional, de manera que puede llevarse a cabo selectivamente una reacción química en otro sitio reactivo no protegido, en el sentido asociado convencionalmente al mismo en la química sintética. Pueden eliminarse grupos protectores del punto apropiado. Son grupos protectores ejemplares, los grupos protectores de amino, los grupos protectores de carboxi o los grupos protectores de hidroxilo. Son grupos protectores particulares, *tert*-butoxicarbonilo (Boc), *bencil*oxycarbonilo (Cbz), fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc) y *bencil*o (Bn). Son grupos protectores particulares adicionales, *tert*-butoxicarbonilo (Boc) y el grupo fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc). Un grupo protector más particular es el *tert*-butoxicarbonilo (Boc).

La abreviatura uM se refiere a micromolar y es equivalente al símbolo μM .

Los compuestos de la presente invención pueden contener además proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, la presente invención comprende además variantes marcadas isotópicamente de la presente invención que son idénticos a los indicados en la presente memoria excepto por el hecho de que uno o más átomos han sido sustituidos por un átomo que presenta una masa atómica o un número atómico diferente de la masa atómica o número atómico predominante habitualmente observado en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular tal como se especifica se encuentran contemplados dentro del alcance de los compuestos de la invención y sus usos. Entre los isótopos ejemplares que pueden incorporarse en compuestos de la invención se incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H ("D"), ^3H ("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 e ^{125}I . Determinados compuestos marcados isotópicamente de la presente invención (por ejemplo los marcados con ^3H y ^{14}C) resultan útiles en ensayos de distribución en los tejidos del compuesto y/o el sustrato. Los isótopos de tritio (^3H) y de carbono 14 (^{14}C) resultan útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica (por ejemplo una semivida in vivo incrementada o necesidades de dosis menores) y por lo tanto puede resultar preferente bajo algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones, tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F resultan útiles para estudios de tomografía de emisión de positrones (TEP) para examinar el nivel de ocupación de receptores del sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención pueden prepararse generalmente mediante los procedimientos análogos a los dados a conocer en los esquemas y/o en los ejemplos descritos posteriormente en la presente memoria, mediante la sustitución de un reactivo marcado no isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente. En particular, los compuestos de fórmula (I) en la que uno o más átomos de H han sido sustituidos por un átomo de ^2H también son una realización de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) puede contener varios centros asimétricos y puede existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, tales como, por ejemplo, racematos, diastereómeros ópticamente

puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos de diastereoisómeros o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

Según la convención de Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede ser de la configuración "R" o "S".

También es una realización de la presente invención los compuestos según la fórmula (I) tal como se describen en la presente memoria y las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en particular compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, más particularmente compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria.

Además, una realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^1 y R^2 son alquilo o R^1 y R^2 conjuntamente forman $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

Una realización particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^1 y R^2 son alquilo.

Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^3 y R^4 son H.

También una realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{13} es halógeno.

Una realización adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^{15} es H.

Otra realización particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que A^1 es $-\text{CH}-$.

Además, una realización particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que A^2 es $-\text{C}(\text{O})-$.

Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R^9 y R^{14} conjuntamente forman $-\text{CH}_2-$, R^{10} y R^{11} conjuntamente forman $-\text{CH}_2-$, n es 1 y p es cero.

Otra realización particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que el grupo heteroarilo de R¹² se selecciona de entre imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo y pirimidinilo.

Otra realización de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R¹² es pirazolilo sustituido con alquilo o piridinilo sustituido con alquilo.

Una realización particular de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en la que R¹² es pirazolilo sustituido con alquilo.

Los ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria se seleccionan de entre:

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona,

5-cloro-2-[5-[2-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona,

5-cloro-2-[5-[2-(1-isopropilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona,

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona,

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(2-metilpirazol-3-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona,

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(3-metilimidazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona,

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(4-metilpiridín-3-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona,

3,3-dimetil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]-1-oxo-isoindolín-5-carbonitrilo,

2-[5-[2-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolín-5-carbonitrilo,

2-[5-[2-(1-isopropilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolín-5-carbonitrilo,

3,3-dimetil-2-[5-[2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]-1-oxo-isoindolín-5-carbonitrilo,

3,3-dimetil-2-[5-[2-(2-metilpirazol-3-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]-1-oxo-isoindolín-5-carbonitrilo,

3,3-dimetil-2-[5-[2-(3-metilimidazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]-1-oxo-isoindolín-5-carbonitrilo,

3,3-dimetil-2-[5-[2-(4-metilpiridín-3-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]-1-oxo-isoindolín-5-carbonitrilo,

2-metoxi-7,7-dimetil-6-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]pirrolo[3,4-b]piridín-5-ona,

2-metoxi-7,7-dimetil-6-[5-[2-(4-metilpiridín-3-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]pirrolo[3,4-b]piridín-5-ona,

2-metoxi-7,7-dimetil-6-[5-[2-(2-metilpirazol-3-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]pirrolo[3,4-b]piridín-5-ona,

5-cloro-3-metil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona,

5'-cloro-2'-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]spiro[ciclopropán-1,3'-isoindolín]-1'-ona,

5'-cloro-2'-[5-[2-(4-metilpiridín-3-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]spiro[ciclopropán-1,3'-isoindolín]-1'-ona,

5'-cloro-2'-[5-[2-(2-metilpirazol-3-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]spiro[ciclopropán-1,3'-isoindolín]-1'-ona,

(3R o 3S)-5-cloro-3-metil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona,

(3S o 3R)-5-cloro-3-metil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona,

5-cloro-2-[5-[2-(4-metoxipiridín-3-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona,

5-cloro-2-[5-[2-(3,6-dimetilpirazín-2-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona,

5-cloro-2-[5-[2-(1,5-dimetilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona,

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(3-metilisoxazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona,

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(6-metilpirazín-2-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona,

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(4-metilpirimidín-5-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona,

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(5-metilpirazín-2-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona,

5-cloro-2-[5-[2-(2,5-dimetilpirazol-3-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona,

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(5-metioxazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona,

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(pirimidín-2-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona,

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(5-metilpirimidín-2-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona,

5-cloro-2-[5-[2-[3-(difluorometil)-1-metil-pirazol-4-carbonil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona,

5-[6-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolín-2-il)-3-piridil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-2-carbonil]piridín-3-carbonitrilo,

5-cloro-2-[5-[2-(3-metoxipirazín-2-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona,

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(pirazín-2-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona,

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(5-metilisoxazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona,

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(pirimidín-5-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona,

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(4-metiloxazol-5-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona,

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(oxazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona,

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(2-metiloxazol-5-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona,

5-cloro-2-[5-[2-(2,4-dimetiloxazol-5-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona,

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(2-metiloxazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona,

2-[6-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolín-2-il)-3-piridil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-2-carbonil]piridín-3-carbonitrilo,

5-cloro-2-[5-[2-(5-cloro-2-metil-pirimidín-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona,

5-cloro-2-[5-[2-(4,6-dimetilpirimidín-5-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona,

5-cloro-2-[5-[2-(2,4-dimetilpiridín-3-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona,

3-[6-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolín-2-il)-3-piridil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-2-carbonil]piridín-4-carbonitrilo,

(3S o 3R)-5-cloro-2-[5-[2-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]-3-metil-isoindolín-1-ona,

(3R o 3S)-5-cloro-2-[5-[2-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]-3-metil-isoindolín-1-ona,

6-cloro-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-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-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona,

(3S o 3R)-5-cloro-3-metil-2-[4-metil-5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona,

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[7-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonán-2-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona,

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[7-(4-metilpiridín-3-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonán-2-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona,

5-cloro-2-[5-[7-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonán-2-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona,

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonán-7-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona,

5-cloro-2-[5-[2-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonán-7-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona,

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(4-metilpiridín-3-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonán-7-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos particulares adicionales de compuestos de fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria se seleccionan de entre:

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona,

5-cloro-2-[5-[2-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona,

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(4-metilpiridín-3-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona,

2-[5-[2-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolín-5-carbonitrilo,

2-metoxi-7,7-dimetil-6-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]pirrolo[3,4-b]piridín-5-ona,

5'-cloro-2'-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]spiro[ciclopropán-1,3'-isoindolín]-1'-ona,

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[7-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonán-2-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona,

5-cloro-2-[5-[7-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonán-2-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona,

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonán-7-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona,

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I) tal como se indican en la presente memoria son un objetivo de la invención. La preparación de compuestos

de fórmula (I) de la presente invención puede llevarse a cabo en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de la invención se muestran en los esquemas generales siguientes. El experto en la materia posee el conocimiento necesario para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes. En el caso de que se produzca una mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros durante la reacción, dichos enantiómeros o diastereoisómeros pueden separarse mediante los métodos descritos en la presente memoria o que son conocidos por el experto en la materia, tales como, por ejemplo, la cromatografía quiral o la cristalización. Los sustituyentes e índices utilizados en la

descripción siguiente de los procedimientos presentan los significados proporcionados en la presente memoria.

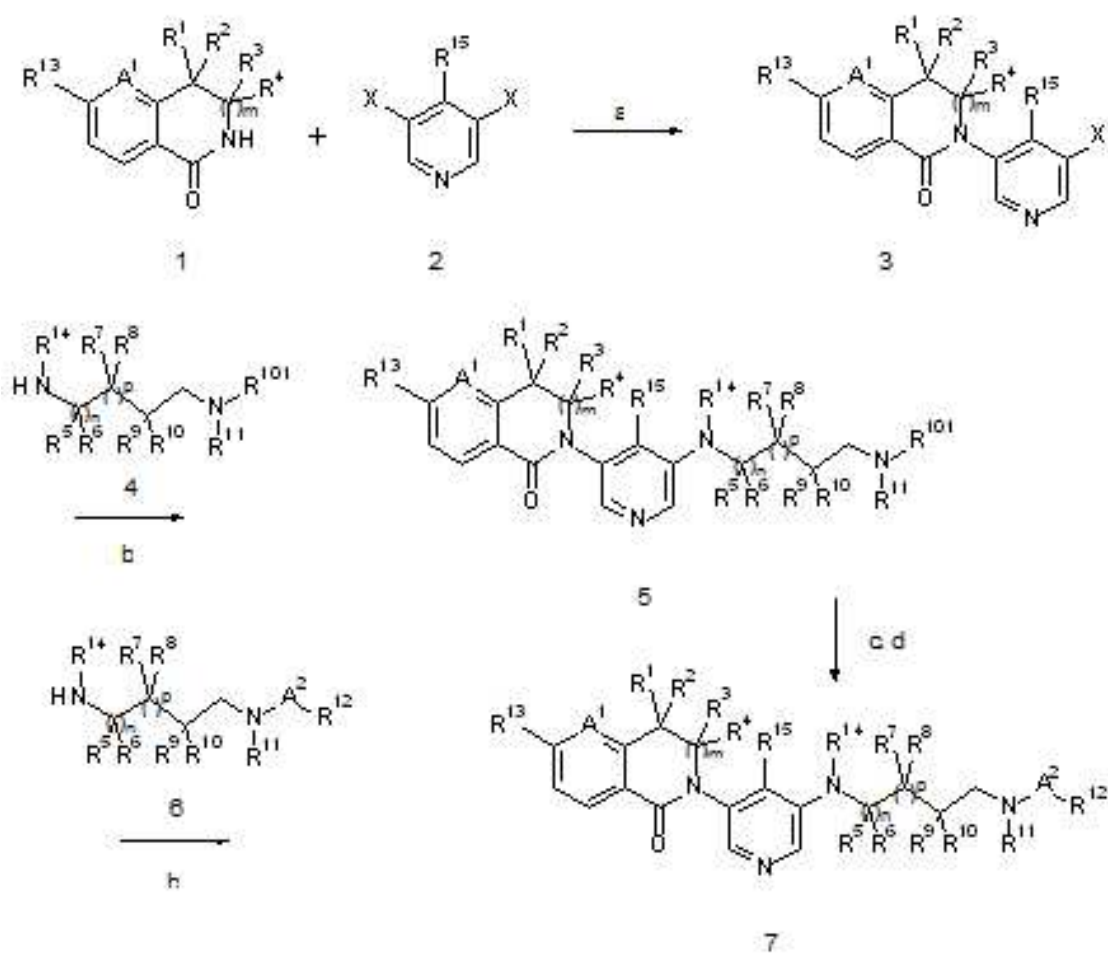
Se utilizaron las abreviaturas siguientes en el presente texto:

AcOH=ácido acético, BOC=t-butiloxicarbonilo, BuLi=butil-litio, CDI=1,1-carbonildiimidazol, DCM=diclorometano, DBU=2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina, DCE=1,2-dicloroetano, DIBALH=hidruro de di-*i*-butil-aluminio, DCC=*N,N'*-diciclohexilcarbodiimida, DMA=*N,N*-dimetilacetamida, DMAP=4-dimetilaminopiridina, DMF=*N,N*-dimetilformamida, EDCI=hidrocloruro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida, EtOAc=acetato de etilo, EtOH=etanol, Et₂O=éter dietílico, Et₃N=triethylamina, eq=equivalentes, HATU=hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, HPLC=cromatografía líquida de alto rendimiento, HOBT=1-hidroxibenzo-triazol, base de Hünig=*i*Pr₂NEt=*N*-etil diisopropilamina, IPC=control interno al proceso, LAH=hidruro de litio-aluminio, LDA =diisopropilamida de litio, LiBH₄=borohidruro de litio, MeOH=metanol, NaBH₃CN, cianoborohidruro sódico, NaBH₄=borohidruro sódico, NaI=yoduro sódico, Red-Al=hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico, TA=temperatura ambiente, TBDMSCl =cloruro de t-butildimetilsililo, TFA=ácido trifluoroacético, THF=tetrahidrofurano, cuant.=cuantitativo.

El halógeno o el triflato, preferentemente el compuesto piridina sustituido con yodo **2** o **8** reacciona con los lactamos de arilo **1** en solventes como 1,4-dioxano en presencia de yoduro de cobre (I), carbonato de potasio o cesio, o fosfato de potasio, un compuesto 1,2-diamono quelante como *N,N'*-dimetiletilendiamina o trans-1,2-diamono-ciclohexano o un compuesto beta-ceto-éster quelante como 2-isobutiril-ciclohexanona, a temperaturas elevadas, opcionalmente con ayuda de calentamiento con microondas para formar los compuestos heterocíclicos sustituidos con lactamo **3** y **5**, tal como se indica en los Esquemas 1a y 1b (etapa a). Los compuestos amino **4** o **6** (compuestos que son conocidos o pueden prepararse fácilmente mediante métodos conocidos de la técnica) reaccionan con los compuestos piridina sustituidos **3** bajo condiciones similares tal como se utilizan en la etapa a (etapa b), o preferentemente mediante la utilización de condiciones de 'Buchwald', por ejemplo utilizando catalizadores como Pd(OAc)₂ y ligandos quelantes como Xanphos, en presencia de una base como *t*-BuONa en solventes como dioxano a temperatura elevada, proporcionando un compuesto **5** o **7**. Los compuestos **5**, en los que R¹⁰¹ es un grupo protector, por ejemplo el grupo

Boc, seguidamente pueden convertirse en compuestos **7** mediante la eliminación del grupo protector R^{101} y la reacción con un compuesto carboxilo o sulfonilo activado adecuado (etapas c, d; Esquemas 1a y 1b).

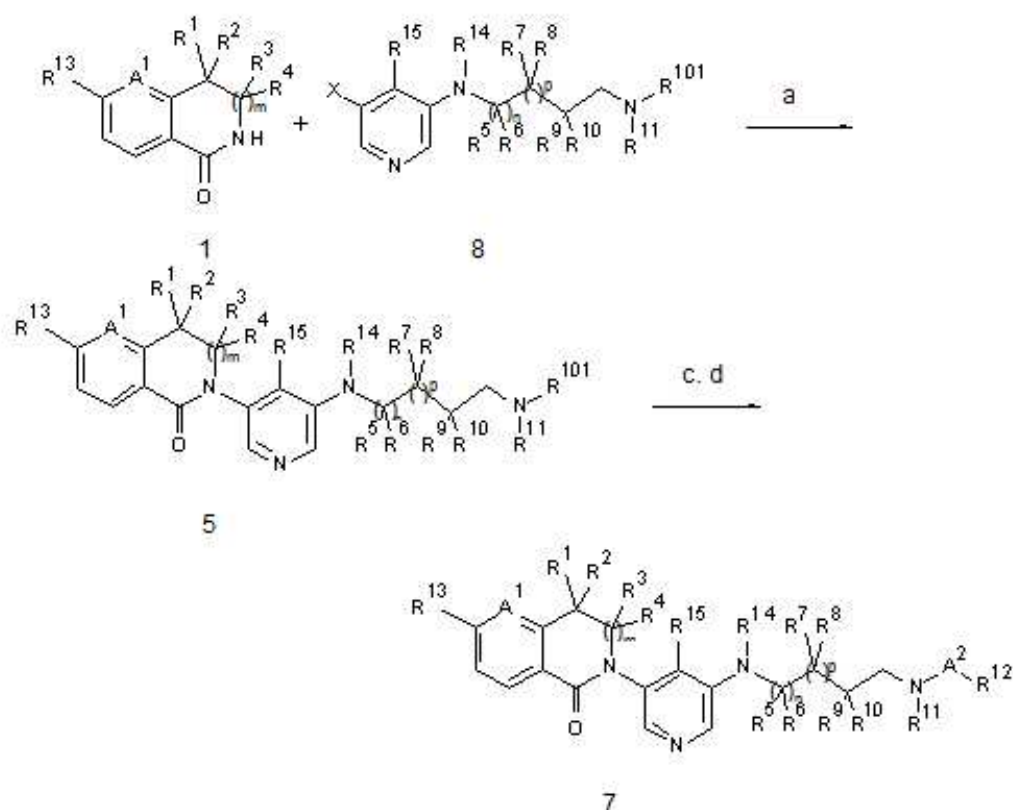
Esquema 1a



X es halógeno o OSO_2CF_3

R^{101} es un grupo protector adecuado

Esquema 1b



X es halógeno o OSO_2CF_3

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

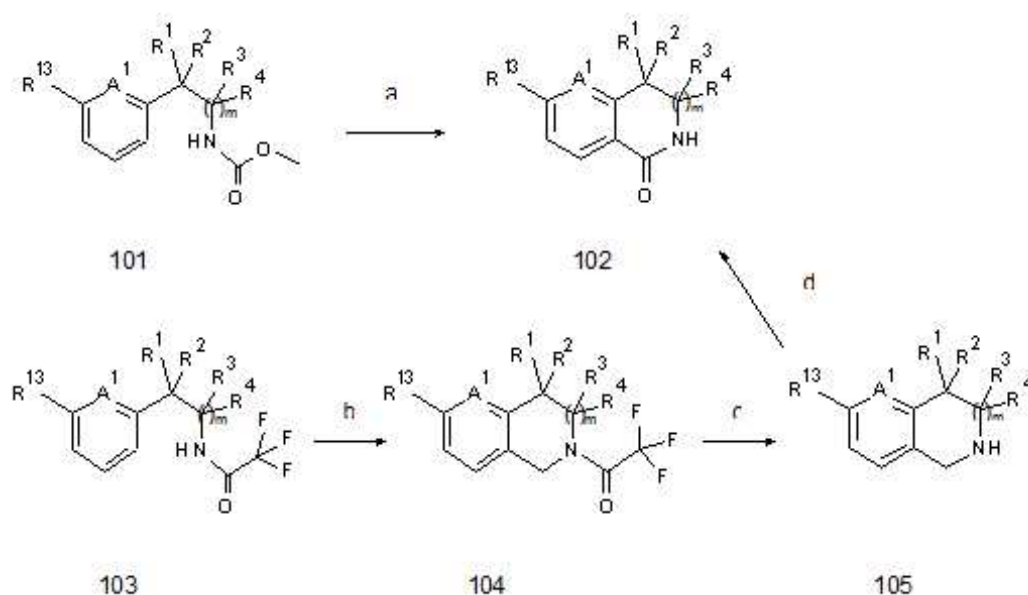
Los carbamatos **101** (Esquema 2a) reaccionan con el ácido polifosfórico a temperatura elevada (por ejemplo 100°C a 180°C), formando derivados lactamo **102** (etapa a). Las trifluoroacetamidas **103** pueden ciclizarse formando compuestos 2,2,2-trifluoro-etanona **104** mediante el tratamiento con paraformaldehído en una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y ácido acético, preferentemente a una temperatura de aproximadamente la ambiente (etapa b). La eliminación del grupo trifluoroacetilo mediante el tratamiento con, por ejemplo, hidróxido de potasio en un solvente como etanol a temperaturas de aproximadamente la temperatura ambiente, proporciona compuestos de amino secundario **105** (etapa c). La oxidación de compuestos de amino secundario **105**, por ejemplo con benceno yodoso y bromuro de potasio preferentemente en agua, proporciona compuestos lactamo **102** (etapa d). La reacción de compuestos **106** (Esquema 2b) con reactivo de Grignard R^1MgX en un solvente como THF preferentemente a aproximadamente 0°C proporciona los aductos **107** (etapa e). El tratamiento posterior con trietilsilano y eterato de trifluoruro de boro en un

solvente como diclorometano y en un intervalo de temperaturas preferentemente de entre -25°C y TA proporciona compuestos **108** (etapa f). La introducción de un grupo protector metoxibencilo en compuestos **109** (por ejemplo mediante tratamiento con bis(trimetilsilil)amida sódica y 1-bromometil-4-metoxi-benceno en THF entre 0°C y TA proporciona los compuestos protegidos **110** (etapa g); de manera similar, puede introducirse un grupo protector metoxibencilo en los compuestos **108**. Alternativamente pueden obtenerse compuestos **110** a partir de compuestos halometilo **115** mediante la reacción con p-metoxibencilamina en solventes como THF a aproximadamente la TA (etapa m). El tratamiento de los compuestos **108** portadores de un grupo protector metoxibencilo adicional o de los compuestos **110** con una base como hidruro sódico en un solvente como THF y después un haluro de alquilo, mesilato o tosilato preferentemente entre la TA y la temperatura de reflujo del solvente proporciona compuestos **111** con uno o ambos grupos R^1 y R^2 diferentes de hidrógeno (etapa h). El tratamiento de los compuestos **108** portadores de un grupo protector metoxibencilo adicional o de los compuestos **110** con una base como NaH, LDA o LiHMDS en solventes como DMF, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano y después con uno o secuencialmente con dos haluros de alquilo, mesilatos o tosilatos diferentes, preferentemente a una temperatura entre -78°C y la temperatura de reflujo del solvente proporciona compuestos **111** con grupos R^1 y R^2 estructuralmente diferentes o estructuralmente idénticos (etapa h). La eliminación del grupo protector, por ejemplo mediante tratamiento con ácido trifluoroacético a temperatura elevada, proporciona los compuestos **112** (etapa i). El tratamiento de los compuestos **110** con una base como el hidruro sódico en un solvente como THF y después con un alfa, omega di-haloetano, por ejemplo 1,2-dibromoetano, preferentemente a una temperatura de entre la TA y la temperatura de reflujo del solvente, proporcionó los compuestos spiro **113** (etapa k) y tras la eliminación posterior del grupo protector, los compuestos spiro **114** (etapa l).

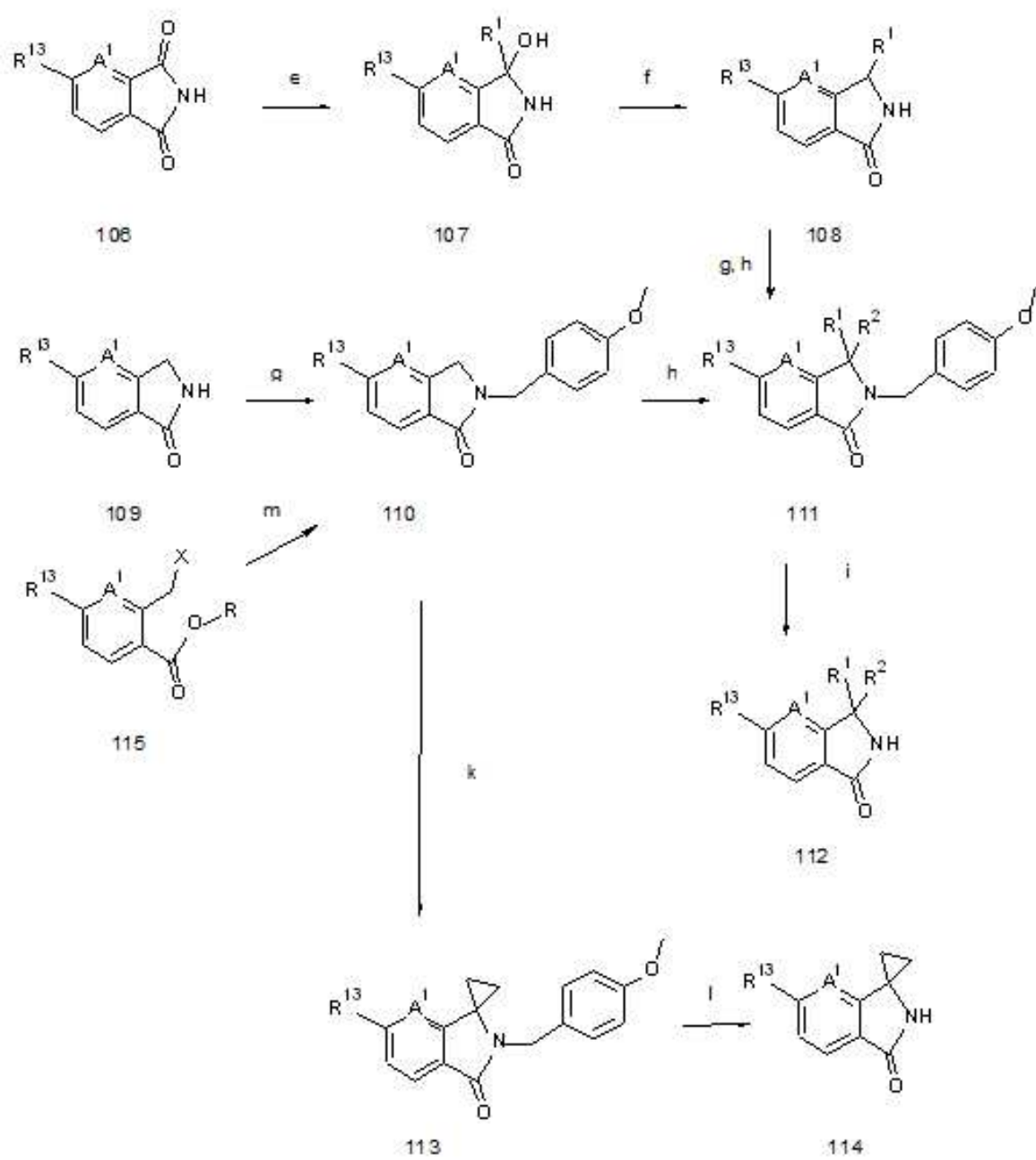
Alternativamente (Esquema 2c), los compuestos **117**, siendo R^1 y R^2 grupos alquilo, pueden obtenerse a partir de compuestos ciano **116** y reactivos de Grignard adecuados, mediante adición de dos reactivos diferentes secuencialmente o un único reactivo de Grignard en exceso (para obtener compuestos con R^1 y R^2 idénticas), preferentemente en presencia de tetra-isopropóxido de titanio en solventes como THF, preferentemente en un intervalo de temperaturas de entre 0°C y la TA (etapa n). Los compuestos **117** con $\text{R}^1=\text{H}$ y

siendo R^2 un grupo alquilo pueden obtenerse a partir de compuestos ciano **116** y reactivos de Grignard adecuados en solventes como THF, preferentemente en un intervalo de temperaturas de entre 0°C y la TA (etapa n), seguido de la reducción de la imina formada con borohidruro sódico en, por ejemplo, metanol, a aproximadamente la TA (etapa n). Los compuestos **119** se obtienen a partir de los compuestos **117** mediante la reacción en primer lugar con bromuro de etilmagnesio y tetra-isopropóxido de titanio en solventes como THF, preferentemente en un intervalo de temperaturas de entre -78°C y la TA seguido del tratamiento con $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (etapa p). Los compuestos **117** y **119** experimentan cierre de anillos mediante la reacción con catalizadores como dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II) en solventes como DMF en presencia de una base como $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, preferentemente en un intervalo de temperaturas de entre aproximadamente 100°C y 150°C en un autoclave en presencia de monóxido de carbono para formar los compuestos **118** y **120** (etapa o).

Esquema 2a



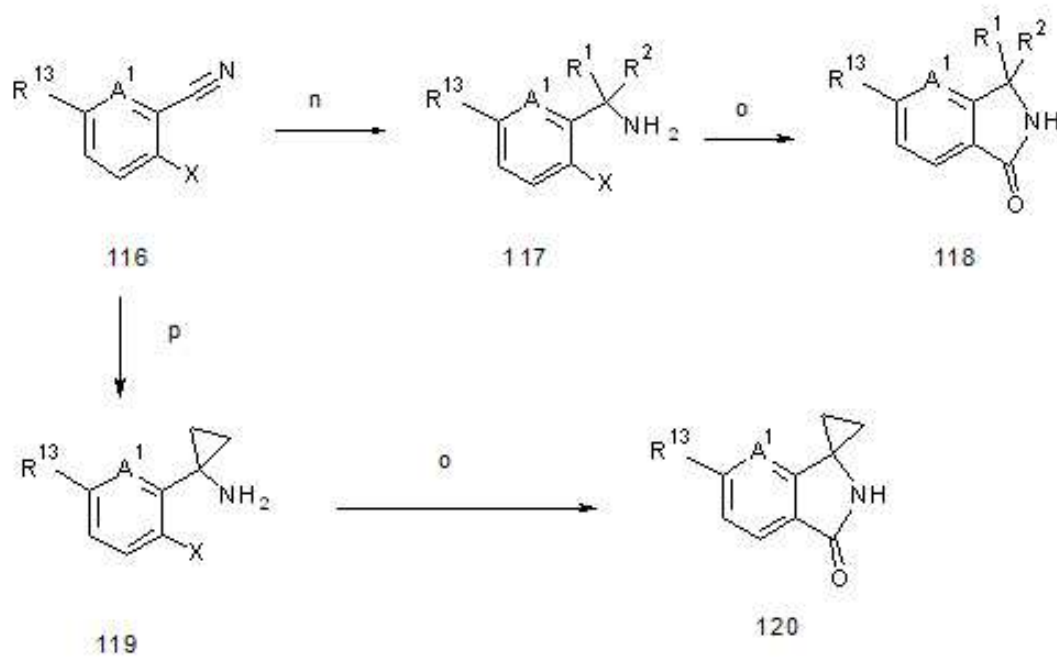
Esquema 2b



X es halógeno o OSO_2CF_3

R es alquilo

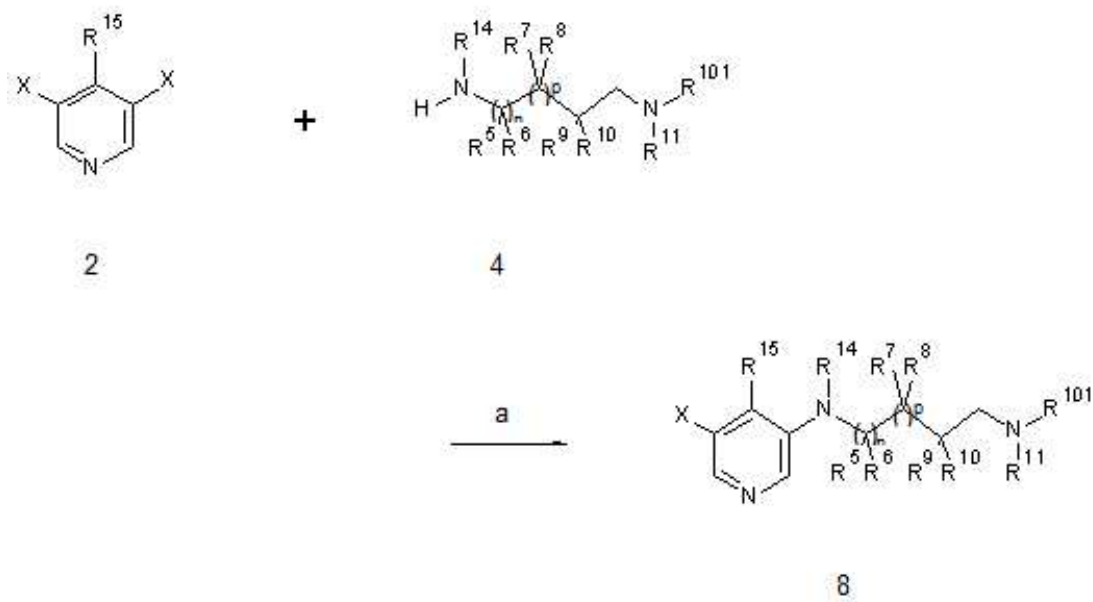
Esquema 2c



X es halógeno o OSO_2CF_3

Los compuestos **8** sustituidos con halógeno o triflato pueden prepararse mediante la reacción de compuestos amino **4** con piridinas **2** sustituidas con dihalo o ditriflato aplicando condiciones tales como las indicadas en el Esquema 1 (etapa 1) y (Esquema 3).

Esquema 3

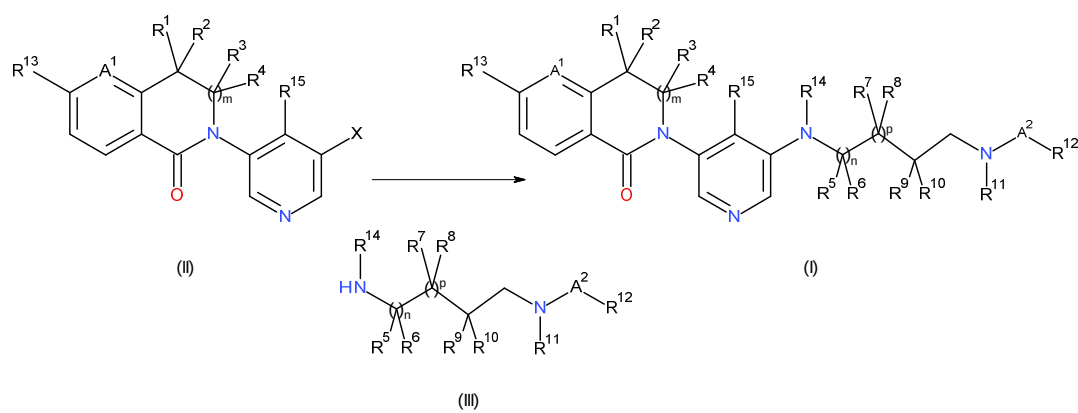


X es halógeno o OSO₂CF₃

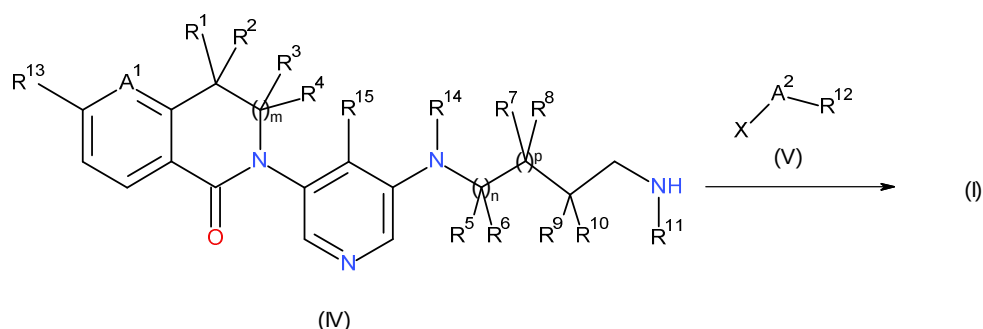
R¹⁰¹ es un grupo protector adecuado o A²-R¹²

También es una realización de la presente invención un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, que comprende:

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



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



en la que $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, A^1, A^2$ m, n y p son tal como se indica en la presente memoria 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 1,2-diamino quelante como N,N'-dimetiletilendiamina o trans-1,2-diamino-ciclohexano o un compuesto beta-ceto-éster quelante como 2-isobutiril-ciclohexanona, a temperaturas elevadas, preferentemente con ayuda de calentamiento con microondas y en solventes como 1,4-dioxano.

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

También es un objetivo de la presente invención un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, para la utilización como sustancia terapéuticamente activa.

De manera similar, un objetivo de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria y un portador terapéuticamente inerte.

La presente invención se refiere además a la utilización de un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad renal crónica, la insuficiencia cardiaca congestiva, la hipertensión, el aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing.

La presente invención se refiere además a la utilización de un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria para el tratamiento o la profilaxis de la nefropatía diabética.

La presente invención se refiere además a la utilización de un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria para el tratamiento o la profilaxis de la fibrosis renal o cardíaca.

La presente invención se refiere además a la utilización de un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad renal crónica.

La presente invención se refiere además a la utilización de un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria para el tratamiento o la profilaxis de la insuficiencia cardíaca congestiva.

La presente invención se refiere además a la utilización de un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria para el tratamiento o la profilaxis de la hipertensión.

La presente invención se refiere además a la utilización de un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria para el tratamiento o la profilaxis del aldosteronismo primario.

Una realización particular de la presente invención es un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad renal crónica, la insuficiencia cardíaca congestiva, la hipertensión, el aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing.

También es una realización particular de la presente invención un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria para el tratamiento o la profilaxis de la nefropatía diabética.

Otra realización particular de la presente invención un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria para el tratamiento o la profilaxis de la fibrosis renal o cardíaca.

También es una realización particular de la presente invención un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad renal crónica.

También es una realización particular de la presente invención un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria para el tratamiento o la profilaxis de la insuficiencia cardiaca congestiva.

También es una realización particular de la presente invención un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria para el tratamiento o la profilaxis de la hipertensión.

También es una realización particular de la presente invención un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria para el tratamiento o la profilaxis del aldosteronismo primario.

La presente invención se refiere además a la utilización de un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o la profilaxis de la enfermedad renal crónica, la insuficiencia cardiaca congestiva, la hipertensión, el aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing.

La presente invención se refiere además a la utilización de un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o la profilaxis de la nefropatía diabética.

La presente invención se refiere además a la utilización de un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o la profilaxis de la fibrosis renal o cardiaca.

También es una realización de la presente invención la utilización de un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria para la preparación de medicamentos destinado al tratamiento o la profilaxis de la enfermedad renal crónica.

También es una realización de la presente invención la utilización de un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria para la

preparación de medicamentos destinado al tratamiento o la profilaxis de la insuficiencia cardiaca congestiva.

También es una realización de la presente invención la utilización de un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria para la preparación de medicamentos destinado al tratamiento o la profilaxis de la hipertensión.

También es una realización de la presente invención la utilización de un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria para la preparación de medicamentos destinado al tratamiento o la profilaxis del aldosteronismo primario.

También es un objetivo de la invención un método para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad renal crónica, la insuficiencia cardiaca congestiva, la hipertensión, el aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing, comprendiendo el método la administración de una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria.

También es un objetivo de la invención un método para el tratamiento o la profilaxis de la nefropatía diabética, comprendiendo el método la administración de una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria.

También es un objetivo de la invención un método para el tratamiento o la profilaxis de la fibrosis renal o cardiaca, comprendiendo el método la administración de una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria.

También es una realización de la presente invención un método para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad renal crónica, comprendiendo el método la administración de una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria.

También es una realización de la presente invención un método para el tratamiento o la profilaxis de la insuficiencia cardiaca congestiva, comprendiendo el método la administración de una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria.

También es una realización de la presente invención un método para el tratamiento o la profilaxis de la hipertensión, comprendiendo el método la administración de una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria.

También es una realización de la presente invención un método para el tratamiento o la profilaxis del aldosteronismo primario, comprendiendo el método la administración de una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria.

También es una realización de la presente invención un compuesto según la fórmula (I) tal como se indica en la presente memoria, en el caso de que se prepare según cualquiera de los procedimientos descritos.

Procedimiento de ensayo

En la presente memoria los presentes inventores identificaron la utilización de la línea celular G-402 como célula huésped para expresar ectópicamente (transitoria o establemente) enzimas de la familia de CYP11. Específicamente, los presentes inventores desarrollaron células G-402 estables que expresaban ectópicamente actividad enzimática de CYP11B1 humano, CYP11B2 humano, CYP11A1 humano, CYP11B1 de *Cynomolgus* o CYP11B2 de *Cynomolgus*. Resulta importante que la línea celular identificada G-402 expresa cofactores (adrenodoxina y adrenodoxina reductasa) que resultan importantes para la actividad de la familia de CYP11 y no se detectó ninguna actividad enzimática relevante de la familia de CYP11 (en comparación con las células H295R) en estas células. Por lo tanto, la línea celular G-402 resulta idónea como célula huésped para la expresión ectópica de enzimas de la familia de CYP11.

Pueden obtenerse células G-402 de la ATCC (CRL-1440) y se obtuvieron originalmente de una leiomioblastoma renal.

Los plásmidos de expresión contienen el ORF para CYP11B1 o CYP11B2 humano/de *Cynomolgus* bajo el control de un promotor adecuado (promotor del CMV) y un marcador de resistencia adecuado (neomicina). Utilizando técnicas estándares, el plásmido de expresión se transfecta en células G-402 y seguidamente se seleccionan estas células para expresar los marcadores de resistencia dados. A continuación, se seleccionan clones celulares individuales y

se evalúan para la expresión de la actividad enzimática deseada utilizando 11-desoxicorticoesterona (Cyp11B2) o 11-desoxicortisol (Cyp11B1) como sustrato.

Las células G-402 que expresan constructos de CYP11 se establecieron tal como se ha indicado anteriormente y se mantuvieron en medio 5a de McCoy modificado, ATCC nº de catálogo 30-2007 que contenía FCS al 10% y G418 (geneticina) 400 µg/ml a 37°C bajo una atmósfera de 5% de CO₂/95% de aire. Se llevaron a cabo ensayos enzimáticos celulares en medio DMEM/F12 que contenía FCS al 2,5% tratado con carbono y una concentración apropiada de sustrato (11-desoxicorticoesterona, 11-desoxicortisol o corticoesterona 0,3 a 10 uM). Para someter a ensayo la actividad enzimática, las células se sembraron en placas de 96 pocillos y se incubaron durante 16 h. A continuación, se transfirió una alícuota del sobrenadante y se analizó para la concentración del producto esperado (aldosterona para CYP11B2; cortisol para CYP11B1). Las concentraciones de dichos esteroides pueden determinarse utilizando ensayos de HTRF de CisBio, analizando aldosterona o cortisol.

La inhibición de la liberación de los esteroides producidos puede utilizarse como medida de la inhibición respectiva del enzima por los compuestos de ensayo añadidos durante el ensayo celular del enzima. La inhibición dependiente de la dosis de la actividad enzimática por un compuesto se calcula representando gráficamente las concentraciones del inhibidor añadido (ejes x) vs. el nivel medido de esteroide/producto (ejes y). A continuación, se calcula la inhibición mediante el ajuste de la función sigmoideal de 4 parámetros a continuación (modelo Morgan-Mercer-Flodin (MMF)) a los puntos de los datos crudos utilizando el método de cuadrados mínimos:

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

en el que A es el valor y máximo, B es el factor EC₅₀ determinado utilizando XLFit, C es el valor y mínimo y D es el valor de la pendiente.

El valor máximo A corresponde a la cantidad de esteroide producida en ausencia de un inhibidor, el valor C corresponde a la cantidad de esteroide detectada en el caso de que el enzima se encuentre totalmente inhibido.

Los valores de EC_{50} para los compuestos reivindicados en la presente memoria se sometieron a ensayo con el sistema de ensayo basado en G402 descrito. Se sometió a ensayo la actividad del enzima Cyp11B2 en presencia de desoxicorticoesterona 1 μ M y cantidades variables de inhibidores; se sometió a ensayo la actividad del enzima Cyp11B1 en presencia de desoxicortisol 1 μ M y cantidades variables de inhibidores.

Ejemplo	EC_{50} de CYP11B 2 humana nM	EC_{50} de CYP11 B1 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
12	0,1914	> 30
13	0,0278	26,4325
14	0,0407	21,0354

Ejemplo	EC_{50} de CYP11B 2 humana nM	EC_{50} de CYP11 B1 humana nM
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

Ejemplo	EC ₅₀ de CYP11B 2 humana nM	EC ₅₀ de CYP11 B1 humana nM
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

Ejemplo	EC ₅₀ de CYP11B 2 humana nM	EC ₅₀ de CYP11 B1 humana nM
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
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 las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos tal como se han indicado anteriormente presentan valores de IC_{50} (CYP11B2) de entre 0,000001 μM y 1.000 μM , algunos compuestos particulares presentan valores de IC_{50} (CYP11B2) de entre 0,00005 μM y 500 μM ; algunos compuestos particulares adicionales presentan valores de IC_{50} (CYP11B2) de entre 0,0005 μM y 50 μM , y compuestos más particulares que presentan valores de EC_{50} (CYP11B2) de entre 0,0005 μM y 5 μM . Se han obtenido estos resultados mediante la utilización del ensayo enzimático indicado.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse como medicamentos (por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse internamente, tal como por vía oral (por ejemplo en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), por vía nasal (por ejemplo en forma de sprays nasales) o por vía rectal (por ejemplo en forma de supositorios). Sin embargo, la administración también puede llevarse a cabo por vía parenteral, tal como por vía intramuscular o intravenosa (por ejemplo en forma de soluciones para inyección).

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente utilizables de los mismos pueden procesarse con adyuvantes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes, para la producción de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Puede utilizarse lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sales del mismo, etc., por ejemplo, como dichos adyuvantes para tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura.

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

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

Son adyuvantes adecuados para soluciones para inyección, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

Son adyuvantes adecuados para los supositorios, por ejemplo, los aceites naturales o endurecidos, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos o líquidos, etc.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizadores, sustancias de incremento de la viscosidad, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para modificar la presión osmótica, tampones, agentes enmascaradores o antioxidantes. También pueden contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosis puede variar dentro de amplios límites y evidentemente se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral debería resultar apropiada una dosis diaria de entre aproximadamente 0,1 mg y 20 mg por kg de peso corporal, preferentemente de entre 0,5 mg y 4 mg por kg de peso corporal (por ejemplo aproximadamente 30 mg por persona), dividido en preferentemente 1 a 3 dosis individuales, que pueden consistir de, por ejemplo, las mismas cantidades. Sin embargo, resultará evidente que el límite superior proporcionado en la presente memoria puede excederse en el caso de que se demuestre que ello está indicado.

Según la invención, los compuestos de fórmula (I) o sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse para el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades mediadas por aldosterona.

Los compuestos de fórmula (I) o las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos en la presente memoria son inhibidores de CYP11B2. Los compuestos de fórmula (I) o las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos en la presente memoria también muestran una inhibición variable de CYP11B1 pero presentan una selectividad mejorada frente a CYP11B2 versus CYP11B1. Dichos compuestos pueden utilizarse para el tratamiento o la profilaxis de condiciones que muestran una producción/niveles excesivos de cortisol o niveles excesivos de tanto cortisol como aldosterona (por ejemplo, síndrome de Cushing, pacientes de trauma por quemadura, depresión, trastornos de estrés post-traumático, estrés crónico, adenomas corticotróficos, enfermedad de Cushing).

Según la invención, los compuestos de fórmula (I) o las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse para el tratamiento o la profilaxis de condiciones cardiovasculares (incluyendo la hipertensión y la insuficiencia cardíaca), las condiciones vasculares, la disfunción endotelial, la disfunción de barorreceptores, las condiciones renales, las condiciones hepáticas, las enfermedades fibróticas, las condiciones inflamatorias, la retinopatía, la neuropatía (tal como la neuropatía periférica), el dolor, la insulinopatía, el edema, las condiciones edematosas, la depresión y similares.

Entre las condiciones cardiovasculares se incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cardíaca coronaria, arritmia, fibrilación arterial, lesiones cardíacas, fracción de eyección reducida, disfunción cardíaca diastólica y sistólica, necrosis fibrinoide de arterias coronarias, fibrosis cardíaca, cardiomiopatía hipertrófica, elasticidad arterial alterada, llenado diastólico alterado, isquemia, hipertrofia del ventrículo izquierdo, fibrosis miocárdica y vascular, infarto de miocardio, lesiones necróticas miocárdicas, arritmias cardíacas, prevención de muerte cardíaca súbita, restenosis, ictus y daño vascular.

Entre las condiciones renales se incluyen la insuficiencia renal aguda y crónica, la nefropatía, la enfermedad renal en estadio terminal, la nefropatía diabética, la eliminación reducida de creatinina, la tasa de filtración glomerular reducida, la expansión de la matriz mesangial reticulada con o sin hiper celularidad significativa, la trombosis focal de los capilares glomerulares, la necrosis fibrinoide global, la glomeruloesclerosis, las lesiones isquémicas, la nefroesclerosis maligna (tal como la retracción isquémica, la microalbuminuria, la proteinuria, el flujo sanguíneo renal reducido, la arteriopatía renal, la inflamación y proliferación de células intracapilares (endoteliales y mesangiales) y/o extracapilares (células en media luna).

Entre las condiciones renales se incluyen además la glomerulonefritis (tal como la glomerulonefritis proliferativa difusa, focal proliferativa, mesangial proliferativa, membranoproliferativa, membranosa de cambios mínimos), la nefritis del lupus, las anormalidades no inmunológicas de la membrana basal (tal como el síndrome de Alport), la fibrosis renal y la glomeruloesclerosis (tal como la nodular o global y la glomeruloesclerosis segmentaria focal).

Entre las enfermedades hepáticas se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, la esteatosis hepática, la esteatohepatitis no alcohólica, la cirrosis hepática, la ascites hepática, la congestión hepática y similares.

Entre las condiciones vasculares se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, la enfermedad vascular trombótica (tal como la necrosis fibrinoide mural, la extravasación y fragmentación de los glóbulos rojos, y la trombosis luminal y/o mural), la arteriopatía proliferativa (tal como las células miointimales hinchadas circundadas por matriz extracelular mucinosa y engrosamiento nodular), la aterosclerosis, la elasticidad vascular reducida (tal como la rigidez, la elasticidad ventricular reducida y la elasticidad vascular reducida), la disfunción endotelial y similares.

Entre las condiciones inflamatorias se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, la artritis (por ejemplo la osteoartritis), las enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias (por ejemplo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)) y similares.

El dolor incluye, aunque sin limitación, el dolor agudo, el dolor crónico (por ejemplo la artralgia) y similares.

El edema incluye, aunque sin limitación, el edema de tejidos periféricos, la congestión hepática, la ascites hepática, la congestión esplénica, la congestión respiratoria o pulmonar, y similares.

Entre las insulinopatías se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, resistencia a insulina, diabetes mellitus de tipo I, diabetes mellitus de tipo II, sensibilidad a la glucosa, estado prediabético, prediabetes, síndrome X y similares.

Entre las enfermedades fibróticas se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, la fibrosis miocárdica e intrarrenal, la fibrosis intersticial renal y la fibrosis hepática.

Además, los compuestos de fórmula (I) o las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos tal como se indican en la presente memoria también pueden utilizarse para el tratamiento o la profilaxis de una condición cardiovascular seleccionada de entre el grupo que consiste de

hipertensión, insuficiencia cardíaca (en particular insuficiencia cardíaca post-infarto de miocardio), hipertrofia del ventrículo izquierdo e ictus.

En otra realización, la condición cardiovascular es la hipertensión.

En una realización particular, la condición cardiovascular es la hipertensión resistente al tratamiento.

En otra realización, la condición cardiovascular es la insuficiencia cardíaca.

En otra realización, la condición cardiovascular es la hipertrofia del ventrículo izquierdo.

En otra realización, la condición cardiovascular es la insuficiencia cardíaca congestiva, más particularmente en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada.

En otra realización, la condición cardiovascular es el ictus.

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) o sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse para el tratamiento o la profilaxis de la condición renal.

En otra realización, la condición renal es la nefropatía.

En otra realización, la condición renal es la glomerulonefritis autoinmunitológica.

En otra realización, la enfermedad renal crónica es la nefropatía diabética.

En otra realización, la enfermedad fibrótica es la fibrosis renal o cardíaca.

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) o sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes mellitus de tipo II.

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) o sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes mellitus de tipo I.

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) o sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse para el tratamiento o la profilaxis de la retinopatía diabética.

La invención se ilustra a continuación en la presente memoria mediante Ejemplos, los cuales no presentan carácter limitativo.

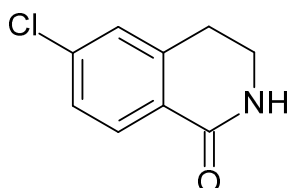
En el caso de que los ejemplos preparativos se obtengan en forma de una mezcla de enantiómeros, los enantiómeros puros pueden separarse mediante los métodos descritos en la presente memoria o mediante métodos conocidos por el experto en la materia, tales como, por ejemplo, la cromatografía quiral o la cristalización.

Ejemplos

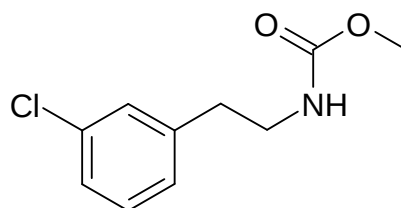
Todos los ejemplos e intermediarios se prepararon bajo una atmósfera de argón, salvo que se especifique lo contrario.

Intermediario A-1:

6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolín-1-ona



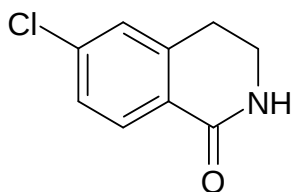
[A] metil-éster de ácido [2-(3-cloro-fenil)-etil]-carbámico



A 0°C se añadió gota a gota cloroformato de metilo (4,6 g, 48 mmoles) a una solución de 2-(3-clorofenil)-etilamina (5,0 g, 32 mmoles) y Et₃N (6,4 g, 64 mmoles) en DCM (100 ml). Tras la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se lavó la capa orgánica con agua (3x30 ml), HCl 1 N (20 ml) y

solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Tras secar al vacío, se obtuvo el compuesto del título (6,49 g, 95%) en forma de un sólido blanco. EM: 214,1 (M+H)⁺.

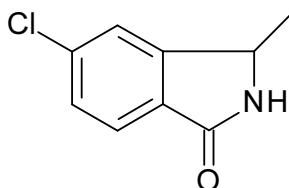
[B] 6-cloro-3,4-dihidro-2H-isouinolín-1-ona



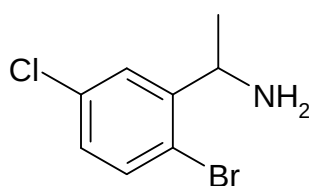
Bajo protección de N_2 , se agitó vigorosamente a 120°C durante 2 horas una mezcla de metil-éster de ácido [2-(3-clorofenil)-etil]-carbámico (5,0 g, 23,4 mmoles) y PPA (ácido polifosfórico) (20 g) en un matraz de fondo redondo de 250 ml. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con agua helada y solución acuosa de amonio para ajustar el pH a 8. A continuación, se extrajo la mezcla con EtOAc y la capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. Tras eliminar el solvente bajo presión reducida, el producto en bruto obtenido se lavó además con éter etílico, proporcionando el compuesto del título (1,66 g, 39%) en forma de un sólido blanco. EM: 182,0 (M+H)⁺.

Intermediario A-2:

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

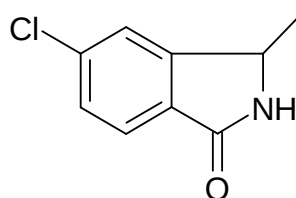


[A] 1-(2-bromo-5-cloro-fenil)-etilamina

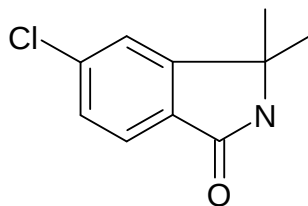
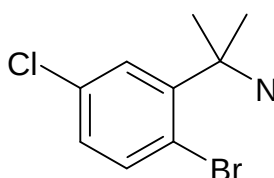


A una solución bajo agitación de 2-bromo-5-clorobenzonitrilo (80 g, 370 mmoles) en THF (1.000 ml) a 0°C se añadió MeMgBr (370 ml, 1.110 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de entre 0°C y 5°C durante 5 horas antes de añadir gota a gota MeOH (500 ml). Tras agitar la solución durante 15 min. adicionales, se añadió cuidadosamente NaBH₄ (28 g, 740 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción seguidamente se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=3: 1), proporcionando el compuesto del título (30 g, 35%) en forma de aceite amarillento. EM: 235,5 (M+H)⁺.

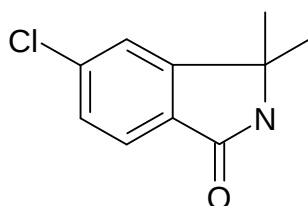
[B] 5-cloro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



Una mezcla de 1-(2-bromo-5-clorofenil)etanamina (30 g, 127,9 mmoles), Pd(dppf)Cl₂ (3,2 g, 12,79 mmoles) y DIPEA (49,5 g, 383,7 mmoles) en DMF (1,2 l) se agitó en un autoclave bajo 2 MPa de CO a 130°C durante 24 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (500 ml). La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se filtró y se concentró al vacío para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc=3: 1), proporcionando el compuesto del título (5,2 g, 23%) en forma de un sólido marrón. EM: 181,6 (M+H)⁺.

Intermediario 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 bajo agitación de 2-bromo-5-cloro-benzonitrilo (10 g, 46 mmoles) en THF (200 ml) a 0°C se añadió MeMgBr (77 ml, 230 mmoles) gota a gota. Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadió $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ (13 g, 46 mmoles) y la solución se agitó durante 16 horas adicionales antes de desactivarla con solución acuosa de HCl y se lavó con EtOAc. Se ajustó el pH de la fase acuosa a ~ 10 con solución acuosa de NaOH y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas agrupadas se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título en bruto (3,8 g, 33%) en forma de aceite, que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. EM: 249,30 (M+H)⁺.

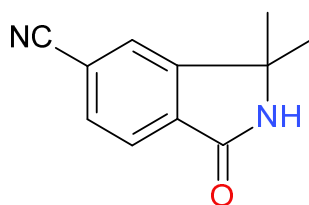
[B] 5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

Una mezcla de 1-(2-bromo-5-cloro-fenil)-1-metil-etilamina (3,8 g, 15,3 mmoles), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,4 g, 0,55 mmoles) y DIPEA (6 g, 45,9 mmoles) en DMF (20 ml) se agitó en un autoclave bajo 2 MPa de CO a 130°C durante 16 horas. Tras enfriar

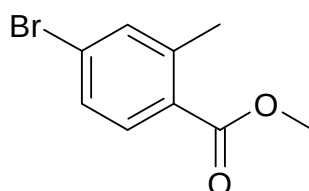
hasta la temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (300 ml). La capa orgánica se lavó con solución hipersalina (80 ml x2), se filtró y se concentró al vacío para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, proporcionando el compuesto del título (1,13 g, 38%) en forma de un sólido marrón. EM: 195,70 ($M+H^+$).

Intermediario A-4:

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

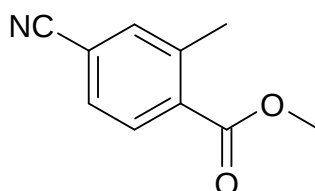


[A] Metil-éster de ácido 4-bromo-2-metil-benzoico



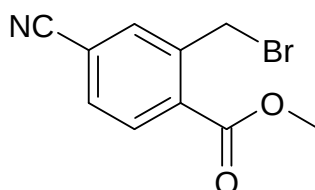
A una solución de ácido 4-bromo-2-metil-benzoico (30,0 g, 0,14 moles) en 115 ml de metanol se añadió cloruro de tionilo (20,25 ml, 0,28 moles) lentamente y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 horas antes de concentrarla para obtener un producto en bruto que seguidamente se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, proporcionando el compuesto del título (30,03 g, 93,6%) en forma de un sólido.

[B] Metil-éster de ácido 4-ciano-2-metil-benzoico



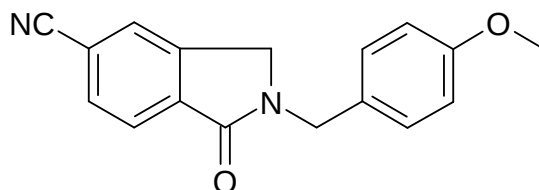
Una mezcla de metil-éster de ácido 4-bromo-2-metil-benzoico (26,0 g, 113,5 mmoles) y CuCN (12,48 g, 140,7 mmoles) se calentó a 180°C durante 5 horas antes de verterla en agua helada. El precipitado sólido se recolectó mediante filtración de vacío, obteniendo un producto en bruto que seguidamente se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, proporcionando el compuesto del título (12,53 g, 63%) en forma de un sólido.

[C] Metil-éster de ácido 2-bromometil-4-ciano-benzoico

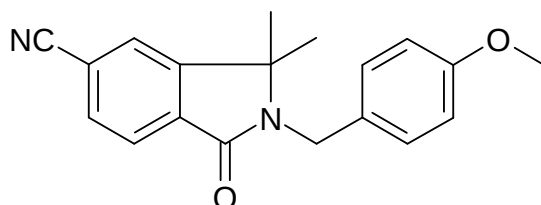


Una mezcla de metil-éster de ácido 4-ciano-2-metil-benzico (12,5 g, 71,35 mmoles), NBS (12,7 g, 71,35 mmoles) y peróxido de dibenzoilo (BPO) (0,8 g, 3,28 mmoles) en CCl₄ (200 ml) se calentó hasta la temperatura de reflujo durante 3 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción. El filtrado se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto (18,2 g), que se utilizó en la etapa de reacción siguiente sin purificación adicional.

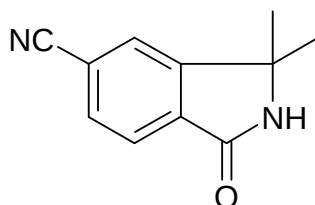
[D] 2-(4-Metoxi-bencil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo



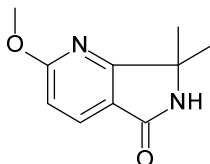
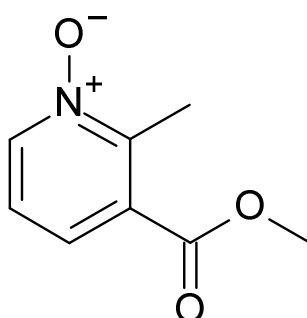
A una solución de metil-éster de ácido 2-bromometil-4-ciano-benzoico (18,1 g, 71,24 mmoles) en THF (300 ml) se añadió PMBNH₂ (23,4 g, 178,1 mmoles) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras la filtración al vacío, el filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se redisolvió en EtOAc y se lavó con agua y solución hipersalina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, anhidro, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (11,69 g, 56,0%) en forma de un sólido.

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

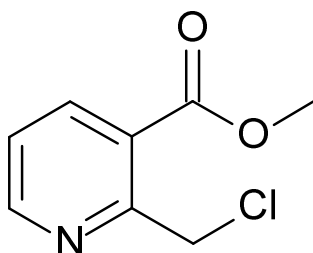
A una solución de 2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo (11,6 g, 41,7 mmoles) en THF (300 ml) se añadió NaH (8,34 g, 208,4 mmoles, al 60% en aceite mineral) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de añadir yodometano (35,5 g, 250,1 mmoles). Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 horas hasta consumir la totalidad del material de partida. Tras enfriarla hasta la temperatura ambiente, se añadió solución acuosa saturada de NH_4Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x200 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, obteniendo un producto en bruto que seguidamente se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, proporcionando el compuesto del título (7,22 g, 56,5%) en forma de un sólido.

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

A una solución de 2-(4-metoxi-bencil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo (3,5 g, 11,42 mmoles) en MeCN (70 ml) se añadió CAN (18,79 g, 34,27 mmoles) en 30 ml de agua a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 1 hora, hasta consumir la totalidad del material de partida. La mezcla de reacción se extrajo entre agua y EtOAc y las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, obteniendo un producto en bruto que seguidamente se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, proporcionando el compuesto del título (1,06 g, 49,8%) en forma de un sólido.

Intermediario A-5:**2-metoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridín-5-ona****[A] 1-óxido de 3-(metoxycarbonil)-2-metilpiridina**

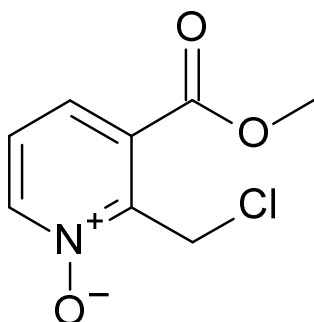
A una solución bajo agitación de metil-2-metilnicotinato (95 g, 629 mmoles) en DCM (1,5 l) se añadió m-CPBA (119 g, 692 mmoles) a 0°C. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas, se lavó con una mezcla de solución saturada de Na₂SO₃ y solución de NaHCO₃. A continuación, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto (60 g, 57%), que se utilizó en la etapa de reacción siguiente sin purificación adicional.

[B] 2-(clorometil)nicotinato de metilo

El material en bruto de 3-(metoxycarbonil)-2-metilpiridín-1-óxido (35 g, 210 mmoles) se añadió en porciones pequeñas a POCl₃ (300 g) a temperatura ambiente. Tras la adición, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3

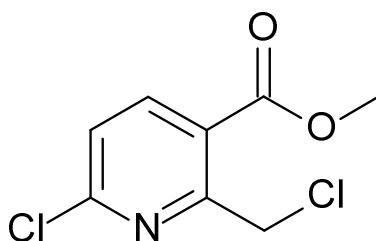
horas antes de concentrarla al vacío. El residuo se vertió en agua helada, se neutralizó con solución acuosa de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc (125 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un producto en bruto, que seguidamente se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, proporcionando el compuesto del título (12 g, 30%).

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



A una solución bajo agitación de metil-2-(clorometil)nicotinato (20 g, 108 mmoles) en DCM (300 ml) se añadió m-CPBA (20,5 g, 110 mmoles) a 0°C . Tras agitarla a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla de reacción se lavó con una mezcla de solución acuosa saturada de Na_2SO_3 y solución de NaHCO_3 . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , anhidro, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto del título en bruto (20 g, 92%), que se utilizó en la etapa de reacción siguiente sin purificación adicional.

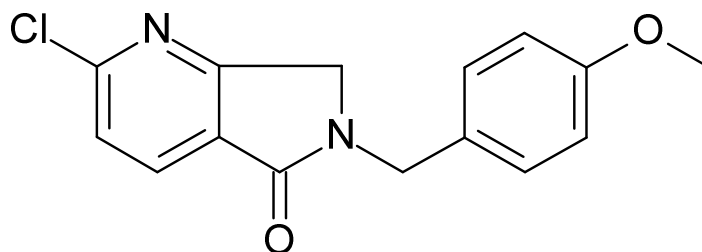
[D] 6-cloro-2-(clorometil)nicotinato de metilo



El material en bruto de 2-(clorometil)-3-(metoxycarbonil)piridín-1-óxido (20 g, 99,5 mmoles) se añadió en porciones pequeñas a POCl_3 (200 g) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas antes de concentrarla al vacío. El residuo se vertió en agua helada, se neutralizó con solución acuosa

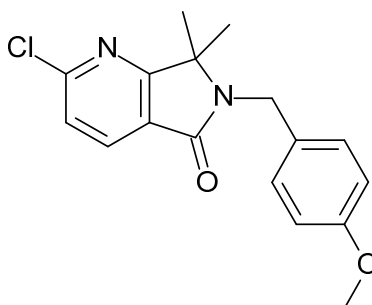
saturada de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc (125 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se concentraron, proporcionando el producto del título en bruto (17 g, 78%), que se utilizó directamente en la reacción de la etapa siguiente sin purificación adicional.

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



A una solución bajo agitación de material en bruto de 6-cloro-2-(clorometil)nicotinato de metilo (10 g, 45,4 mmoles) en THF (150 ml) se añadió PMBNH₂ (15,5 g, 113,5 mmoles) a 0°C. Tras agitar la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 16 horas, se concentró bajo presión reducida, proporcionando el producto en bruto. Tras lavar con MTBE (100 ml x 3), se obtuvo el compuesto del título (8,8 g, 67%) en forma de un sólido blanco. EM: 288,8 (M+H⁺, 1Cl).

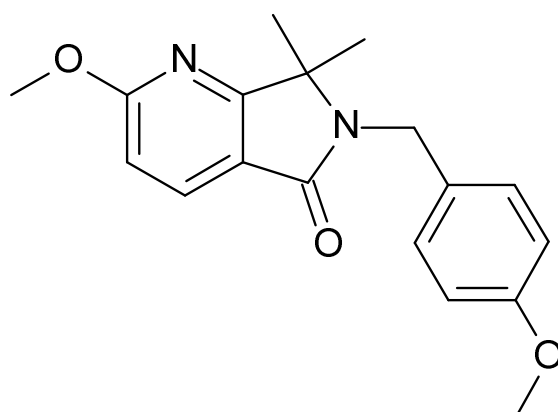
[F] 2-cloro-6-(4-metoxi-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridín-5-ona



A una solución de 2-cloro-6-(4-metoxi-bencil)-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridín-5-ona (5,8 g, 20,0 mmoles) en THF (50 ml) se añadió hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 1,7 g, 42,0 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 min. antes de añadir yodometano (6,0 g, 42,0 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante la noche, se desactivó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc. A continuación, la capa orgánica se lavó

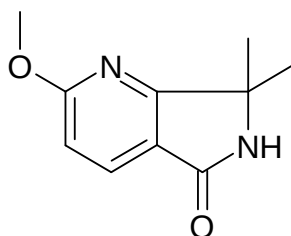
con solución hipersalina, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, que después se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo al 5% a 20% en DCM). Se obtuvo el compuesto del título (3,8 g, 57%) en forma de un sólido blanco. EM: 316,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

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



A una solución de 2-cloro-6-(4-metoxi-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrollo[3,4-b]piridín-5-ona (3,15 g, 10,0 mmoles) en DMF (30 ml) se añadió metanolato sódico (0,813 g, 15 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas antes de desactivarla con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título (2,8 g, 90%) en forma de un sólido. EM: 313,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

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

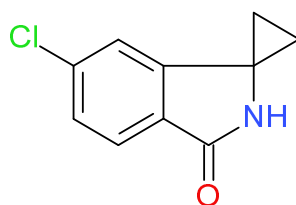


A una solución de 2-metoxi-6-(4-metoxi-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrollo[3,4-b]piridín-5-ona (0,31 g, 1,0 mmoles) en CH_3CN (5 ml) se añadió nitrato amónico (1,64 g, 3,0 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se

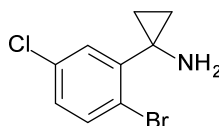
agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de añadir agua y EtOAc a la mezcla. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un producto en bruto, que seguidamente se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, proporcionando el compuesto del título (0,12 g, 63%) en forma de un sólido. EM: 193,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Intermediario A-6:

5'-clorospiro[ciclopropano-1,3'-isoindolín]-1'-ona

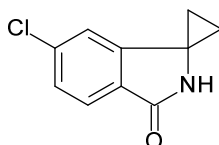


[A] 1-(2-bromo-5-cloro-fenil)ciclopropanamina



A una solución bajo agitación de 2-bromo-5-clorobenzonitrilo (10 g, 46 mmoles) y $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ (16,64 ml, 55 mmoles) en THF (200 ml) a -78°C se añadió EtMgBr (138 ml, 138 mmoles) gota a gota. Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadió $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (17,2 ml) y la solución se agitó durante 16 horas adicionales antes de desactivarla con solución acuosa de HCl y se lavó con EtOAc. Se ajustó el pH de la fase acuosa a ~ 10 con solución acuosa de NaOH y se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas agrupadas se concentraron, obteniendo un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, proporcionando el compuesto del título (2 g, 17,6%). EM: 246,7 ($\text{M}+\text{H}^+$, 1Cl) en forma de aceite.

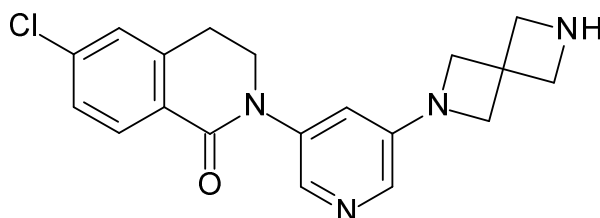
[B] 5'-clorospiro[ciclopropano-1,3'-isoindolín]-1'-ona



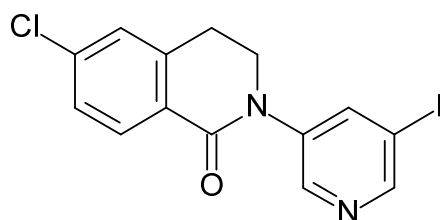
Una mezcla de 1-(2-bromo-5-clorofenil)ciclopropanamina (2 g, 8,1 mmoles), Pd(dppf)Cl₂ (0,2 g), DIPEA (3,1 g, 24,3 mmoles) en DMF (20 ml) se agitó en un autoclave bajo 2 MPa de CO (g) a 130°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con solución hipersalina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida, obteniendo un producto en bruto que seguidamente se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, proporcionando el compuesto del título (700 mg, 44,6%) en forma de un sólido amarillo. EM: 193,8 (M+H⁺, 1Cl)

Intermediario B-1

6-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3.3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,4-dihidroisoquinolín-1-ona



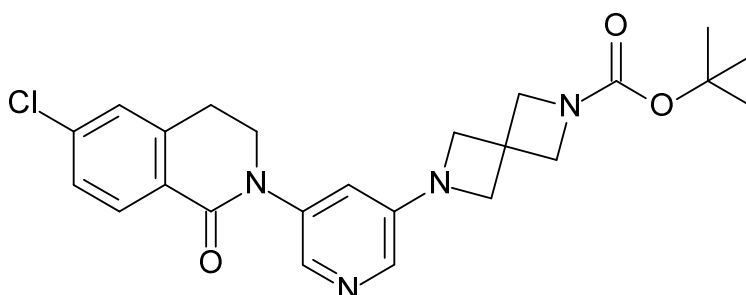
[A] 6-cloro-2-(5-yodo-3-piridil)-3,4-dihidroisoquinolín-1-ona



Una mezcla de 6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolín-1-ona (intermediario A-1, 380 mg, 2 mmoles), 3,5-diiodopiridina (1,192 g, 3,6 mmoles), CuI (152 mg, 0,8 mmoles), (1S,2S)-ciclohexano-1,2-diamina (182,4 mg, 1,6 mmoles) y K₃PO₄ (848 mg, 4 mmoles) en dioxano (5 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se vertió en solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3x30 ml). Las capas

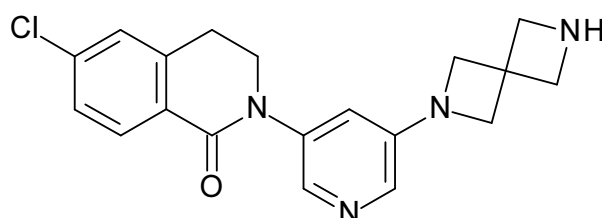
orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un producto en bruto, que seguidamente se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, proporcionando el compuesto del título (350 mg, 46%) en forma de un sólido blanco. EM: 385,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[B] 6-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolín-2-il)-3-piridil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 6-cloro-2-(5-yodo-3-piridil)-3,4-dihidroisoquinolín-1-ona (480 mg, 1,25 mmoles), 2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato oxalato de terc-butilo (500 mg, 1,74 mmoles), Pd_2dba_3 (100 mg, 0,11 mmoles), BINAP (120 mg, 0,19 mmoles) y tBuONa (400 mg, 4,8 mmoles) en tolueno (10 ml) se añadió 10 gotas de trietilamina. A continuación, la mezcla de reacción resultante se calentó a 85°C durante 2 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se vertió la mezcla en solución hipersalina y se extrajo con DCM (3x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, obteniendo un producto en bruto, que seguidamente se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, proporcionando el compuesto del título (283 mg, 50%) en forma de un sólido marrón. EM: 455,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

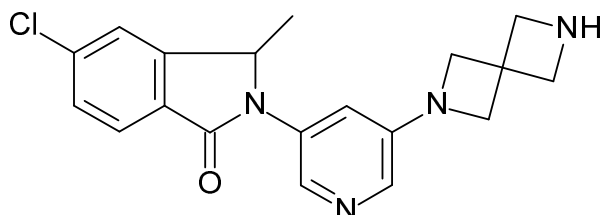
[C] 6-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3.3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,4-dihidroisoquinolín-1-ona



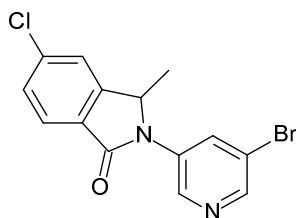
6-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolín-2-il)-3-piridil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (454 mg, 1,0 mmol) se trató con TFA (5 ml) en DCM (5 ml) a 0°C. Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5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

Intermediario B-2

5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3.3]heptán-2-il)-3-piridil]-3-metil-isoindolín-1-ona

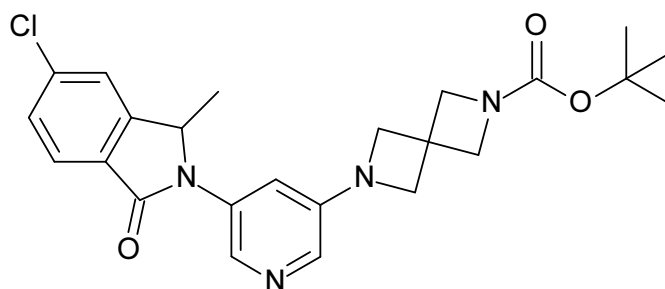


[A] 2-(5-bromo-3-piridil)-5-cloro-3-metil-isoindolín-1-ona



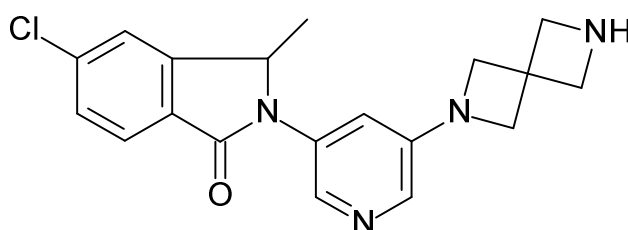
En un tubo sellado de 75 ml, se disolvió 3-bromo-5-yodo-piridina (4,3 g, 15 mmoles), 2-(5-bromo-3-piridil)-5-cloro-3-metil-isoindolín-1-ona (intermediario A-2, 1,81 g, 10 mmoles), CuI (1,4 g, 6 mmoles), K_3PO_4 (4,24 g, 20 mmoles) y (+)-(S,S)-1,2-diaminociclohexano (0,7 ml, 6 mmoles) en dioxano (20 ml). La mezcla reacción resultante se agitó a 120°C durante 3 horas antes de verterla en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x125 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, obteniendo un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-60%-hexano), proporcionando el compuesto del título (2,8 g, 83,1%) en forma de un sólido amarillo pálido. EM: 337,1 y 339,1 ($M+H^+$).

[B] 6-[5-(5-cloro-3-metil-1-oxo-isoindolín-2-il)-3-piridil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

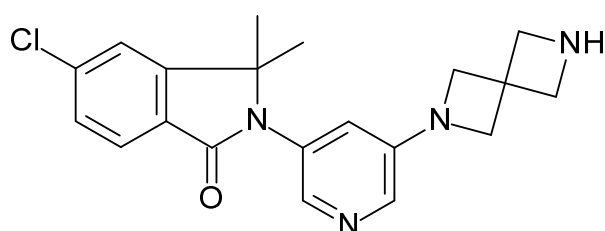
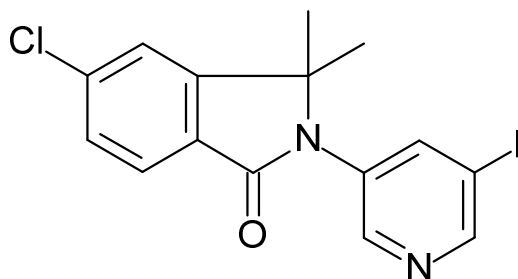


Una mezcla de 2-(5-bromo-3-piridil)-5-cloro-3-metil-isoindolín-1-ona (674 mg, 2 mmoles), 2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato oxalato de terc-butilo (870 mg, 3 mmoles), Pd_2dba_3 (137 mg), BINAP (165 mg), tBuONa (580 mg, 6 mmoles) y TEA (1 ml, 7,2 mmoles) en tolueno (20 ml) se agitó a 110°C durante 12 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2x100 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, obteniendo un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 30-100%-hexano), proporcionando el compuesto del título (800 mg, 88,9%) en forma de una espuma amarillo pálido. EM: 455,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[C] 5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3.3]heptán-2-il)-3-piridil]-3-metil-isoindolín-1-ona

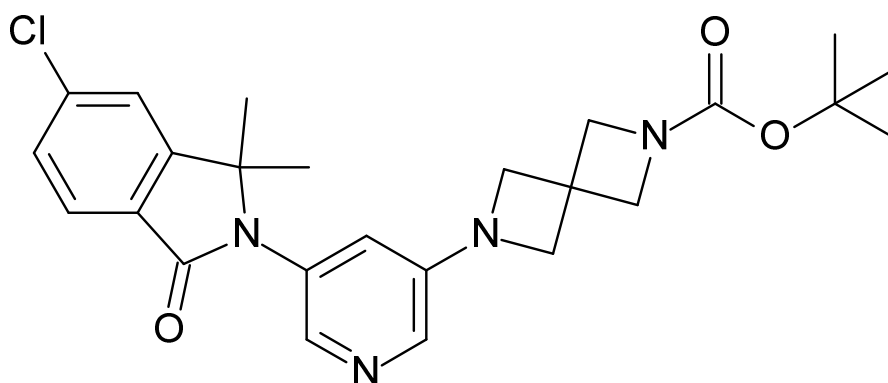


Una solución de 6-[5-(5-cloro-3-metil-1-oxo-isoindolín-2-il)-3-piridil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 0,889 mmoles) y TFA (2 ml) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de concentrarla al vacío, proporcionando el compuesto del título en bruto (900 mg) en forma de aceite amarillo pálido. EM: 355,1 ($\text{M}+\text{H}^+$). Se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Intermediario B-3**5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3.3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona****[A] 5-cloro-2-(5-yodo-3-piridil)-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona**

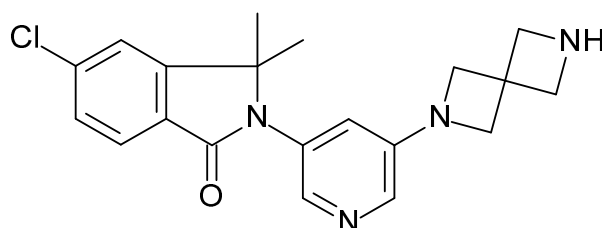
Una mezcla de 5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermediario A-3, 2,5 g, 12,8 mmoles), 3,5-diiodopiridina (8,7 g, 26,8 mmoles), CuI (2,0 g, 10,2 mmoles), (1S,2S)-ciclohexano-1,2-diamina (2,0 g, 20,9 mmoles) y K₃PO₄ (6,3 g, 28,5 mmoles) en dioxano (40 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se vertió en solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3x30 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un producto en bruto, que seguidamente se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, proporcionando el compuesto del título (2,5 g, 49%) en forma de un sólido blanco. EM: 399,0 (M+H⁺).

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



A una solución de 5-cloro-2-(5-yodo-3-piridil)-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (300 mg, 1,25 mmoles), 2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato oxalato de terc-butilo (500 mg, 1,74 mmoles), Pd_2dba_3 (100 mg, 0,11 mmoles), BINAP (120 mg, 0,19 mmoles) y tBuONa (400 mg, 4,8 mmoles) en tolueno (10 ml) se añadió 10 gotas de trietilamina. La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 2 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se vertió la mezcla en solución hipersalina y se extrajo con DCM (3x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, obteniendo un producto en bruto, que seguidamente se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, proporcionando el compuesto del título (460 mg, 52%) en forma de un sólido marrón. EM: 469,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[C] 5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3.3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona

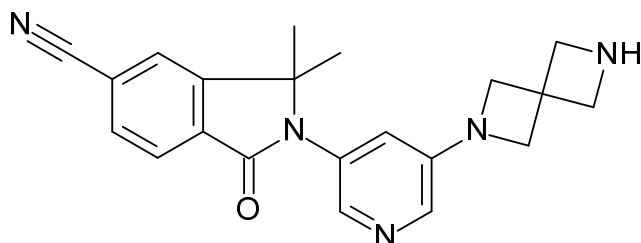


Se trató 6-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolín-2-il)-3-piridil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (920 mg, 1,96 mmoles) con TFA (10 ml) en DCM (12 ml) a 0°C . Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida,

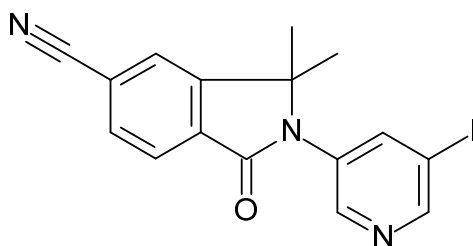
proporcionando el compuesto del título en forma de aceite, que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. EM: 369,1 ($M+H^+$).

Intermediario B-4

2-[5-(2,6-diazaspiro[3.3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolín-5-carbonitrilo

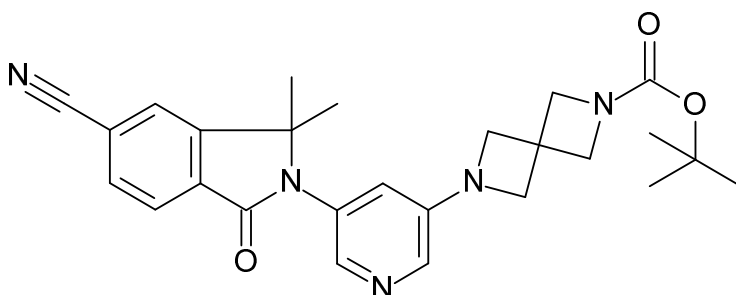


[A] 2-(5-yodo-3-piridil)-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolín-5-carbonitrilo



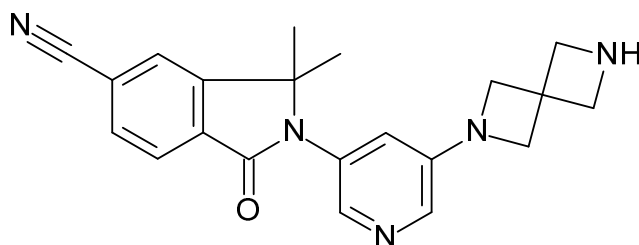
Una solución de 3,3-dimetil-1-oxo-isoindolín-5-carbonitrilo (intermediario A-4, 650 mg, 3,5 mmoles), 3,5-diiodopiridina (2,0 g, 6,0 mmoles), CuI (200 mg, 1,05 mmoles), (1S,2S)-ciclohexano-1,2-diamina (240 mg, 2,1 mmoles) y K_3PO_4 (1,5 g, 7 mmoles) en dioxano (8 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 4 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se vertió en solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3x30 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un producto en bruto, que seguidamente se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, proporcionando el compuesto del título (350 mg, 26%) en forma de un sólido blanco. EM: 389,6 ($M+H^+$).

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

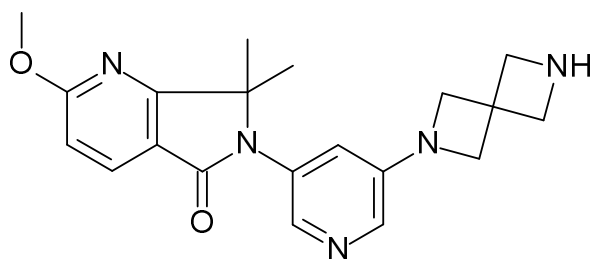
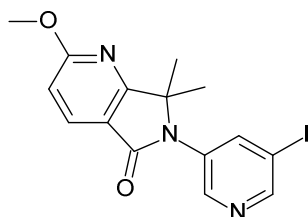


A una solución de 2-(5-yodo-3-piridil)-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolín-5-carbonitrilo (561 mg, 1,44 mmoles), 2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato oxalato de terc-butilo (500 mg, 1,74 mmoles), Pd_2dba_3 (100 mg, 0,11 mmoles), BINAP (120 mg, 0,19 mmoles) y tBuONa (400 mg, 4,8 mmoles) en tolueno (10 ml) se añadió 10 gotas de trietilamina. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se vertió la mezcla en solución hipersalina y se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, obteniendo un producto en bruto, que seguidamente se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, proporcionando el compuesto del título (300 mg, 45%) en forma de un sólido marrón. EM: 460,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

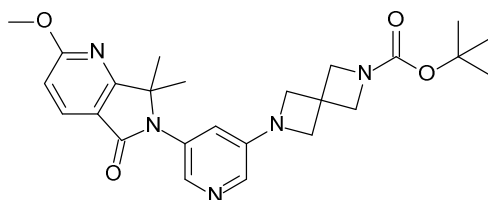
[C] 2-[5-(2,6-diazaspiro[3.3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolín-5-carbonitrilo



Se trató 6-[5-(6-ciano-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolín-2-il)-3-piridil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,65 mmoles) con TFA al 30% en DCM (12 ml) a temperatura ambiente durante 15 min. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de aceite, que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. EM: 360,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

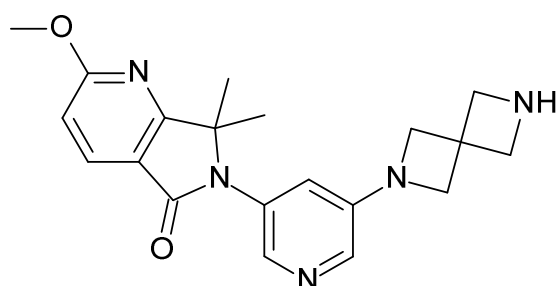
Intermediario B-5**6-[5-(2,6-diazaspiro[3.3]heptán-2-il)-3-piridil]-2-metoxi-7,7-dimetil-pirrolo[3,4-b]piridín-5-ona****[A] 6-(5-yodo-3-piridil)-2-metoxi-7,7-dimetil-pirrolo[3,4-b]piridín-5-ona**

En un tubo sellado de 75 ml, se disolvió 3,5-diyodopiridina (2,5 g, 7,5 mmoles), 2-metoxi-7,7-dimetil-6H-pirrolo[3,4-b]piridín-5-ona (intermediario A-5, 576 mg, 3 mmoles), CuI (345 mg, 1,8 mmoles), K₃PO₄ (1,28 g, 6 mmoles) y (+)-(S,S)-1,2-diaminociclohexano (0,12 ml, 1 mmoles) en dioxano (20 ml). La mezcla reacción resultante se agitó a 120°C durante 3 horas antes de verterla en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x125 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, obteniendo un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-60%-hexano), proporcionando el compuesto del título (474 mg, 40,1%) en forma de un sólido amarillo pálido. EM: 396,1 (M+H⁺).

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

Una mezcla de 6-(5-yodo-3-piridil)-2-metoxi-7,7-dimetil-pirrolo[3,4-b]piridín-5-ona (395 mg, 1 mmol), 2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato oxalato de terc-butilo (435 mg, 1,5 mmoles), Pd₂dba₃ (70 mg), BINAP (85 mg), tBuONa (290 mg, 3 mmoles) y TEA (1 ml, 7,2 mmoles) en tolueno (20 ml) se agitó a 110°C durante 12 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2x100 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, obteniendo un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 30-100%-hexano), proporcionando el compuesto del título (350 mg, 75,2%) en forma de una espuma amarillo pálido. EM: 466,1 (M+H⁺).

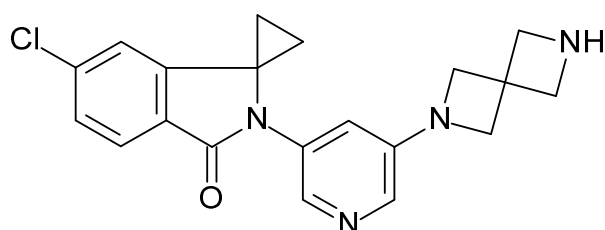
[C] 6-[5-(2,6-diazaspiro[3.3]heptán-2-il)-3-piridil]-2-metoxi-7,7-dimetil-pirrolo[3,4-b]piridín-5-ona



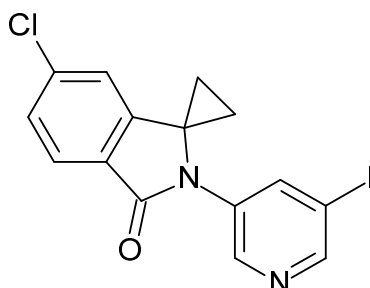
Una solución de 6-[5-(2-metoxi-7,7-dimetil-5-oxo-pirrolo[3,4-b]piridín-6-il)-3-piridil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0,75 mmoles) y TFA (2 ml) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en bruto (450 mg) en forma de aceite amarillo pálido, que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. EM: 366,1 (M+H⁺).

Intermediario B-6

5'-cloro-2'-[5-(2,6-diazaspiro[3.3]heptán-2-il)-3-piridil]spiro[ciclopropano-1,3'-isoindolín]-1'-ona

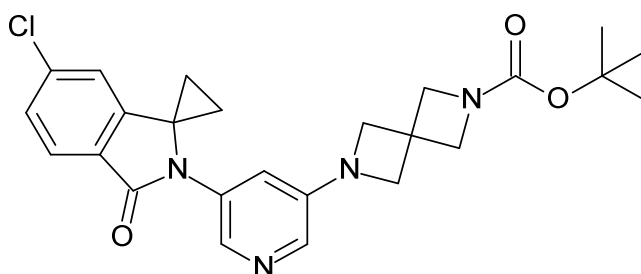


[A] 5'-cloro-2'-(5-yodo-3-piridil)spiro[ciclopropano-1,3'-isoindolín]-1'-ona



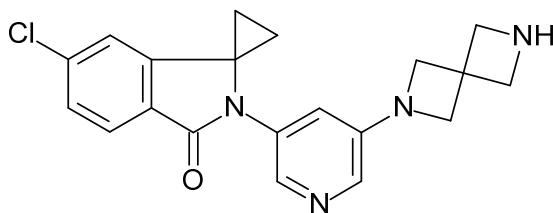
En un tubo sellado de 75 ml, se disolvió 3,5-diiodopiridina (2,5 g, 7,5 mmoles), 5'-clorospiro[ciclopropano-1,3'-isoindolín]-1'-ona (intermediario A-6, 579 mg, 3 mmoles), CuI (345 mg, 1,8 mmoles), K₃PO₄ (1,28 g, 6 mmoles) y (+)-(S,S)-1,2-diaminociclohexano (0,12 ml, 1 mmol) en dioxano (20 ml). La mezcla reacción resultante se agitó a 120°C durante 3 horas antes de verterla en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x125 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, obteniendo un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-60%-hexano), proporcionando el compuesto del título (436 mg, 36,7%) en forma de un sólido amarillo pálido. EM: 397,1 (M+H⁺).

[B] 6-[5-(6'-cloro-3'-oxo-spiro[ciclopropano-1,1'-isoindolín]-2'-il)-3-piridil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

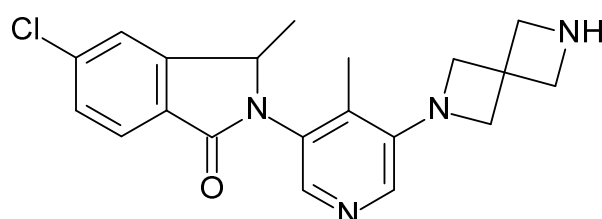
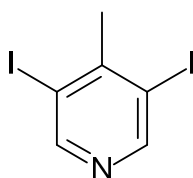


Una solución de 5'-cloro-2'-(5-yodo-3-piridil)spiro[ciclopropano-1,3'-isoindolín]-1'-ona (396 mg, 1 mmol), 2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato oxalato de terc-butilo (435 mg, 1,5 mmoles), Pd₂(dba)₃ (70 mg), BINAP (85 mg), tBuONa (290 mg, 3 mmoles) y TEA (1 ml, 7,2 mmoles) en tolueno (20 ml) se agitó a 110°C durante 12 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2x100 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, obteniendo un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 30-100%-hexano), proporcionando el compuesto del título (414 mg, 88,9%) en forma de una espuma amarillo pálido. EM: 467,1 (M+H⁺).

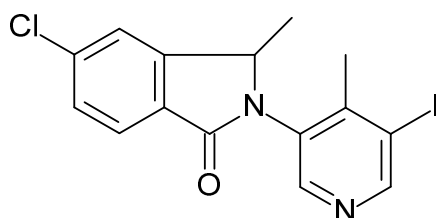
[C] 5'-cloro-2'-[5-(2,6-diazaspiro[3.3]heptán-2-il)-3-piridil]spiro[ciclopropano-1,3'-isoindolín]-1'-ona



Una solución de 6-[5-(6'-cloro-3'-oxo-spiro[ciclopropano-1,1'-isoindolín]-2'-il)-3-piridil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (414 mg, 0,889 mmoles) y TFA (2 ml) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en bruto (550 mg) en forma de aceite amarillo pálido, que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. EM: 367,1 (M+H⁺).

Intermediario B-7**5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3.3]heptán-2-il)-4-metil-3-piridil]-3-metil-isoindolín-1-ona****[A] 3,5-Diyodo-4-metil-piridina**

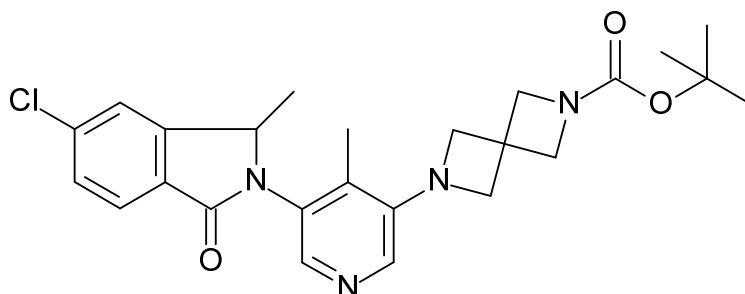
Una solución de 3,5-dibromo-4-metil-piridina (10,0 g, 39,8 mmoles), KI (70,0 g, 422 mmoles), N,N'-dimetiletano-1,2-diamina (4,0 g, 45,4 mmoles), CuI (4,0 g, 21,0 mmoles) en dioxano (150 ml) se calentó a 130°C durante 16 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se filtró la mezcla y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título (8,9 g, 65%) en forma de un sólido amarillo. EM: 346,1 (M+H⁺).

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

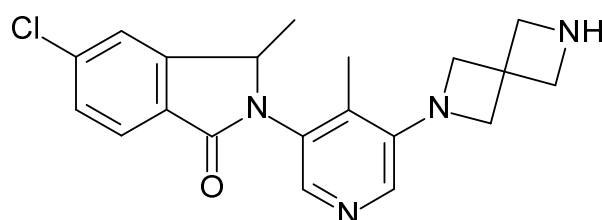
Una mezcla de 3,5-diyodo-4-metil-piridina (3,45 g, 10,0 mmoles), 5-cloro-3-metil-isoindolín-1-ona (intermediario A-2, 1,0 g, 5,5 mmoles), trans-ciclohexano-1,2-diamina (500 mg, 4,3 mmoles) y K₃PO₄ (2,7 g, 12,2 mmoles) en dioxano (30 ml) se calentó a 120°C durante 6 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de

sílice (PE:EtOAc=3:1), proporcionando el compuesto del título (600 mg, 15%) en forma de un sólido amarillo. EM: 399,3 (M+H⁺).

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



Una mezcla de 5-cloro-2-(5-yodo-4-metil-3-piridil)-3-metil-isoindolín-1-ona (300 mg, 0,75 mmoles), 2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato oxalato de terc-butilo (300 mg, 1,04 mmoles), Pd₂dba₃ (80 mg), BINAP (80 mg), tBuONa (240 mg, 2,5 mmoles) y trietilamina (0,5 ml) en tolueno (5 ml) se agitó a 100°C durante 10 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de NaCl (5 ml), se extrajo con EtOAc (4x10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío, obteniendo un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (PE:EtOAc=2:1), proporcionando el compuesto del título (160 mg, 45%) en forma de un sólido amarillo. EM: 369,1 (M+H⁺).



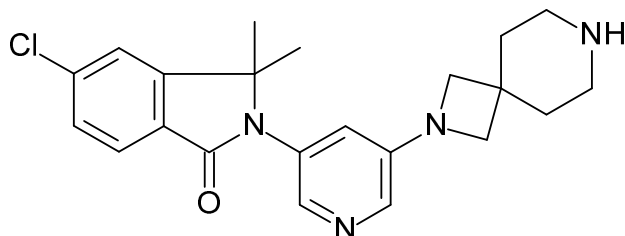
[D] 5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3.3]heptán-2-il)-4-metil-3-piridil]-3-metil-isoindolín-1-ona

Una solución de 6-[5-(5-cloro-3-metil-1-oxo-isoindolín-2-il)-4-metil-3-piridil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 0,34 mmoles) y DCM/TFA (4 ml/4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A

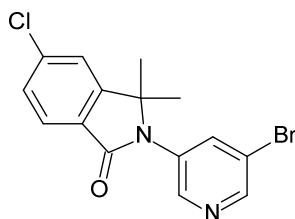
continuación se evaporó el solvente a sequedad, proporcionando el compuesto del título (300 mg, 100%) en forma de un aceite parduzco. EM: 469,1 ($M+H^+$).

Intermediario B-8

5-cloro-2-[5-(2,7-diazaspiro[3,5]nonán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona

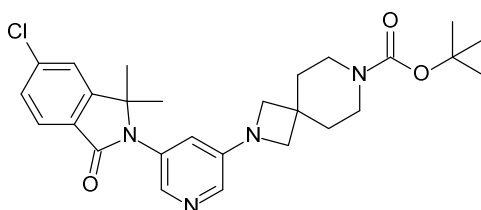


[A] 2-(5-bromo-3-piridil)-5-cloro-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona



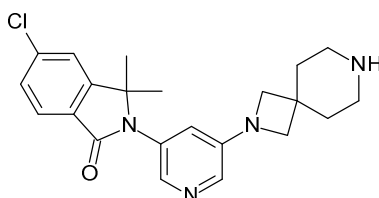
En un tubo sellado de 75 ml, se disolvió 3-bromo-5-yodo-piridina (4,3 g, 15 mmoles), 5-cloro-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario A-3, 1,95 g, 10 mmoles), CuI (1,4 g, 6 mmoles), K_3PO_4 (4,24 g, 20 mmoles) y (+)-(S,S)-1,2-diaminociclohexano (0,7 ml, 6 mmoles) en dioxano (20 ml). La mezcla reacción resultante se agitó a 120°C durante 3 horas antes de verterla en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x125 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, obteniendo un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-60%-hexano), proporcionando el compuesto del título (2,5 g, 71,2%) en forma de un sólido amarillo pálido. EM: 351,1 y 353,1 ($M+H^+$).

[B] 2-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolín-2-il)-3-piridil]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo



Una solución de 2-(5-bromo-3-piridil)-5-cloro-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (351 mg, 1 mmol), 2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato oxalato de terc-butilo (400 mg, 1,7 mmoles), Pd_2dba_3 (70 mg), BINAP (85 mg), tBuONa (400 mg, 4 mmoles) y TEA (0,5 ml, 4 mmoles) en tolueno (10 ml) se agitó a 110°C durante 12 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2x100 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, obteniendo un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 30-100%-hexano), proporcionando el compuesto del título (370 mg, 74,6%) en forma de un sólido amarillo pálido. EM: 497,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

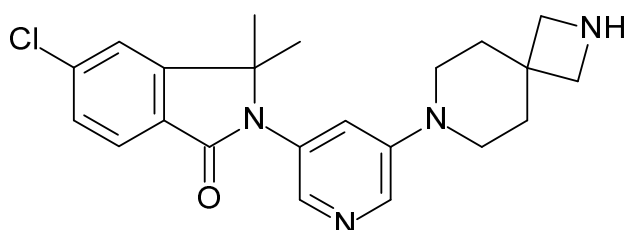
[C] 5-cloro-2-[5-(2,7-diazaspiro[3,5]nonán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona



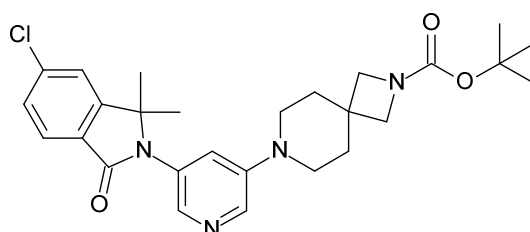
Una solución de 2-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolín-2-il)-3-piridil]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (370 mg, 0,746 mmoles) y TFA (1 ml) en DCM (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla en solución resultante se concentró al vacío, proporcionando un producto en bruto (400 mg) en forma de aceite amarillo pálido, que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. EM: 397,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Intermediario B-9

5-cloro-2-[5-(2,7-diazaspiro[3,5]nonán-7-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona

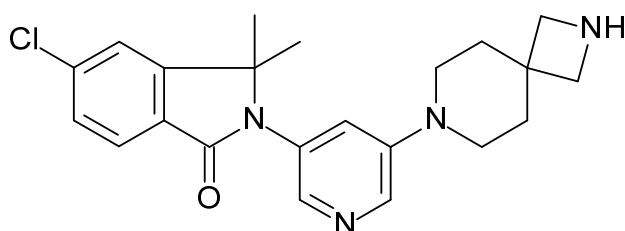


[A] 7-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolín-2-il)-3-piridil]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo



Una solución de 2-(5-bromo-3-piridil)-5-cloro-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (351 mg, 1 mmol, intermediario B-8[A]), 2,7-diazaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 1,7 mmoles), Pd_2dba_3 (70 mg), BINAP (85 mg), tBuONa (400 mg, 4 mmoles) y TEA (0,5 ml, 4 mmoles) en tolueno (10 ml) se agitó a 11°C durante 12 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2x100 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, obteniendo un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 30-100%-hexano), proporcionando el compuesto del título (330 mg, 66,6%) en forma de un sólido amarillo pálido. EM: 497,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

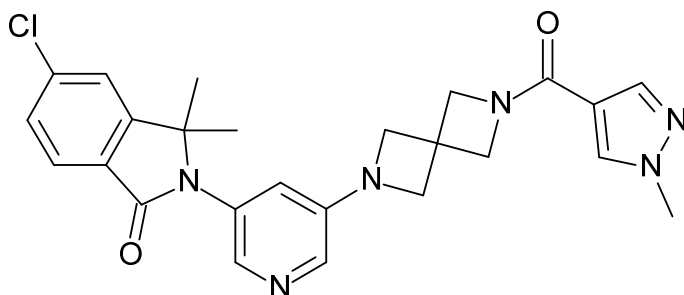
[B] 5-cloro-2-[5-(2,7-diazaspiro[3,5]nonán-7-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona



Una solución de 7-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolín-2-il)-3-piridil]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (330 mg, 0,666 mmoles) y TFA (1 ml) en DCM (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío, proporcionando un producto en bruto (400 mg) en forma de aceite amarillo pálido, que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. EM: 397,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 1

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona

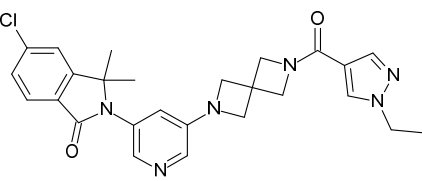


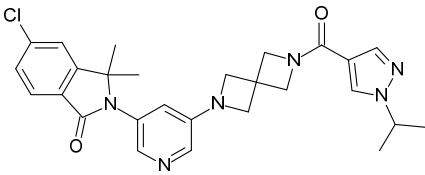
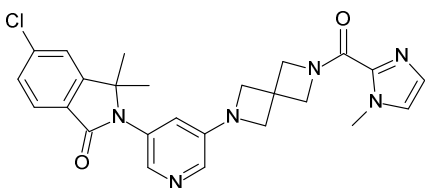
A una solución de 5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3.3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-3, 1,6 g, 3,2 mmoles) y ácido 1-metilpirazol-4-carboxílico (1,1 g, 8,7 mmoles) en DCM se añadió BOP-Cl (3,7 g, 8,4 mmoles) y DIEPA (2,0 g, 15,5 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió solución hipersalina para desactivar la reacción y la mezcla se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas se agruparon, se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, obteniendo un residuo aceitoso amarillo, que se purificó mediante cromatografía

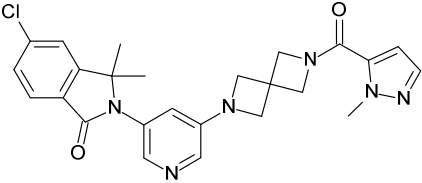
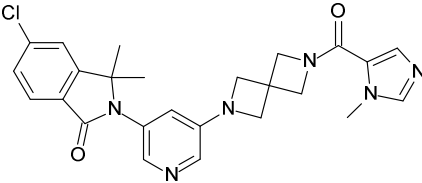
flash en gel de sílice, proporcionando el compuesto del título (680 mg, 45%) en forma de una espuma blanca. EM: 477,3 (M+H⁺).

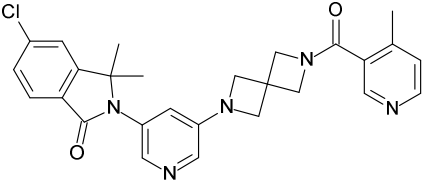
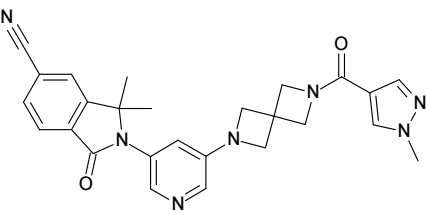
Los ejemplos siguientes listados en la Tabla 1 se prepararon análogamente al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1. Y en caso necesario se utilizó l separación quiral para proporcionar los compuestos quirales respectivos.

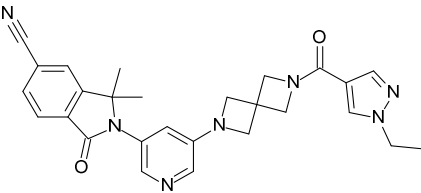
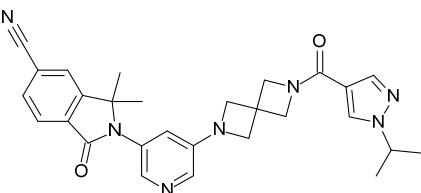
Tabla 1

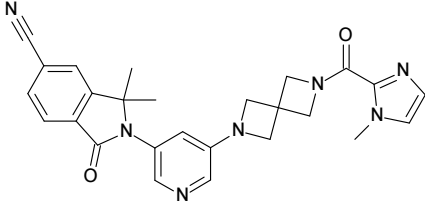
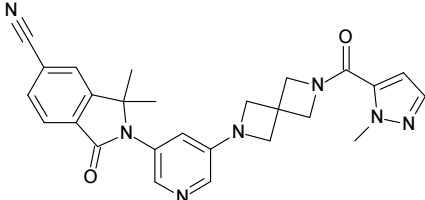
Ejemplo	Nombre Estructura Aspecto	Reactivos	EM (M+H ⁺)
2	5-cloro-2-[5-[2-(1-etilpirazol -4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]-heptán-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-3) y ácido 1-etilpirazol-4-carboxílico	491,1

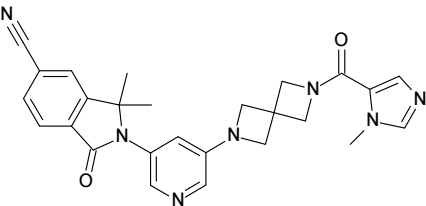
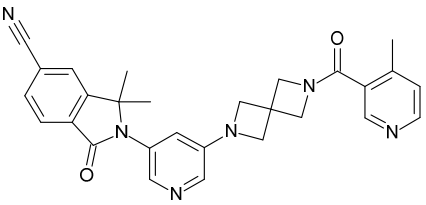
Ejemplo	Nombre Estructura Aspecto	Reactivos	EM (M+H ⁺)
3	5-cloro-2-[5-[2-(1-isopropilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-3) y ácido 1-isopropilpirazol-4-carboxílico	505,1
4	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-3) y ácido 1-metilimidazol-2-carboxílico	477,1

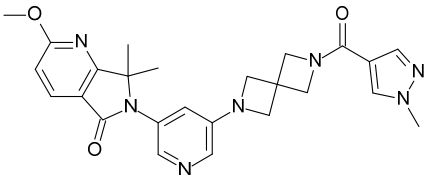
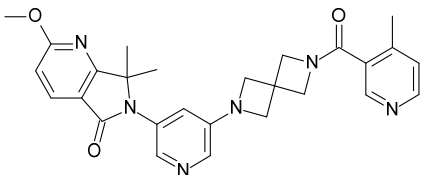
Ejemplo	Nombre Estructura Aspecto	Reactivos	EM (M+H ⁺)
5	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(2-metilpirazol-3-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-3) y ácido 2-metilpirazol-3-carboxílico	477,1
6	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(3-metilimidazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-3) y ácido 3-metilimidazol-4-carboxílico	477,1

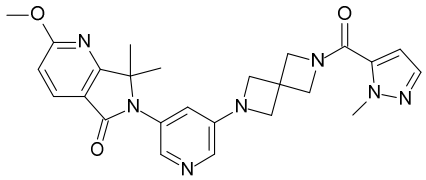
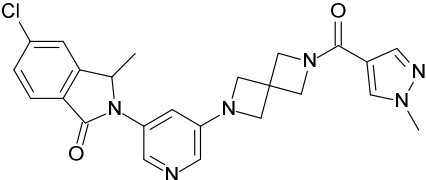
Ejemplo	Nombre Estructura Aspecto	Reactivos	EM (M+H ⁺)
7	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(4-metilpiridín-3-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-3) y ácido 4-metilpiridín-3-carboxílico	488,2
8	3,3-dimetil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]-1-oxo-isoindolín-5-carbonitrilo  Espuma blanca	2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolín-5-carbonitrilo (intermediario B-4) y ácido 1-metilpirazol-4-carboxílico	468,2

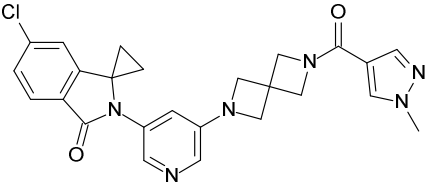
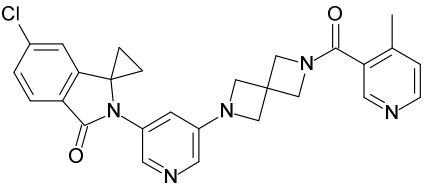
Ejemplo	Nombre Estructura Aspecto	Reactivos	EM (M+H ⁺)
9	2-[5-[2-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolín-5-carbonitrilo  Espuma blanca	2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolín-5-carbonitrilo (intermediario B-4) y ácido 1-etilpirazol-4-carboxílico	482,1
10	2-[5-[2-(1-isopropilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolín-5-carbonitrilo  Espuma blanca	2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolín-5-carbonitrilo (intermediario B-4) y ácido 1-isopropilpirazol-4-carboxílico	496,2

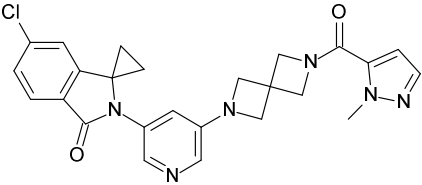
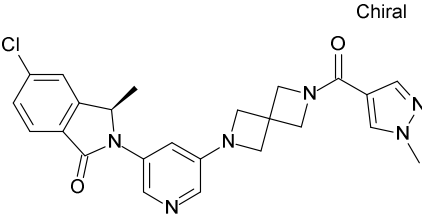
Ejemplo	Nombre Estructura Aspecto	Reactivos	EM (M+H ⁺)
11	3,3-dimetil-2-[5-[2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]-1-oxo-isoindolín-5-carbonitrilo  Espuma blanca	2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolín-5-carbonitrilo (intermediario B-4) y ácido 1-metilimidazol-2-carboxílico	468,2
12	3,3-dimetil-2-[5-[2-(2-metilpirazol-3-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]-1-oxo-isoindolín-5-carbonitrilo  Espuma blanca	2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolín-5-carbonitrilo (intermediario B-4) y ácido 2-metilpirazol-3-carboxílico	468,2

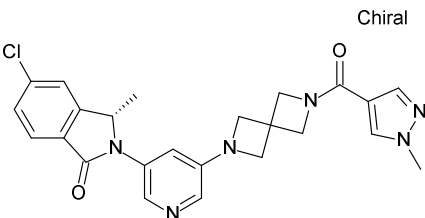
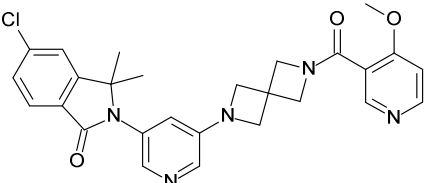
Ejemplo	Nombre Estructura Aspecto	Reactivos	EM (M+H ⁺)
13	3,3-dimetil-2-[5-[2-(3-metilimidazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]-1-oxo-isoindolín-5-carbonitrilo  Espuma blanca	2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolín-5-carbonitrilo (intermediario B-4) y ácido 3-metilimidazol-4-carboxílico	468,2
14	3,3-dimetil-2-[5-[2-(4-metilpiridín-3-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]-1-oxo-isoindolín-5-carbonitrilo  Espuma blanca	2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolín-5-carbonitrilo (intermediario B-4) y ácido 4-metilpiridín-3-carboxílico	479,1

Ejemplo	Nombre Estructura Aspecto	Reactivos	EM (M+H ⁺)
15	2-metoxi-7,7-dimetil-6-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]pirrolo[3,4-b]pyridin-5-ona  Espuma blanca	6-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-2-metoxi-7,7-dimetil-pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-ona (intermediario B-5) y ácido 1-metilpirazol-4-carboxílico	474,1
16	2-metoxi-7,7-dimetil-6-[5-[2-(4-metilpiridín-3-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]pirrolo[3,4-b]piridín-5-ona  Espuma blanca	6-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-2-metoxi-7,7-dimetil-pyrrolo[3,4-b]piridín-5-ona (intermediario B-5) y ácido 4-metilpiridín-3-carboxílico	485,1

Ejemplo	Nombre Estructura Aspecto	Reactivos	EM (M+H ⁺)
17	2-metoxi-7,7-dimetil-6-[5-[2-(2-metilpirazol-3-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]pirrolo[3,4-b]piridín-5-ona  Espuma blanca	6-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-2-metoxi-7,7-dimetil-pirrolo[3,4-b]piridín-5-ona (intermediario B-5) y ácido 2-metilpirazol-3-carboxílico	474,1
18	5-cloro-3-metil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3-metil-isoindolín-1-ona (intermediario B-2) y ácido 1-metilpirazol-4-carboxílico	463,1

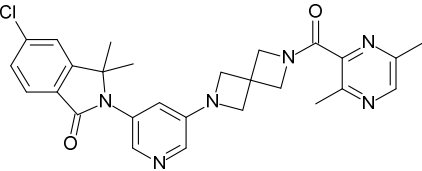
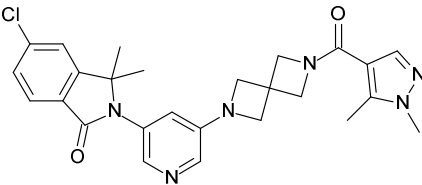
Ejemplo	Nombre Estructura Aspecto	Reactivos	EM (M+H ⁺)
19	5'-cloro-2'-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]spiro[ciclopropano-1,3'-isoindoline]-1'-ona  Espuma blanca	5'-cloro-2'-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]spiro[ciclopropán-1,3'-isoindolín]-1'-ona (intermediario B-6) y ácido 1-metilpirazol-4-carboxílico	475,1
20	5'-cloro-2'-[5-[2-(4-metilpiridín-3-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]spiro[ciclopropano-1,3'-isoindolín]-1'-ona  Espuma blanca	5'-cloro-2'-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]spiro[ciclopropán-1,3'-isoindolín]-1'-ona (intermediario B-6) y ácido 4-metilpiridín-3-carboxílico	486,1

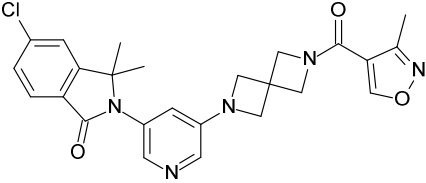
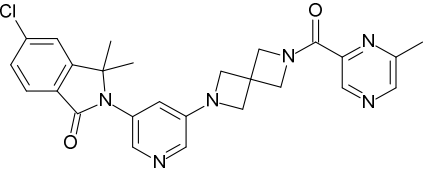
Ejemplo	Nombre Estructura Aspecto	Reactivos	EM (M+H ⁺)
21	5'-cloro-2'-[5-[2-(2-metilpirazol-3-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]spiro[ciclopropane-1,3'-isoindolín]-1'-ona  Espuma blanca	5'-cloro-2'-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]spiro[ciclopropán-1,3'-isoindolín]-1'-ona (intermediario B-6) y ácido 2-metilpirazol-3-carboxílico	475,1
22	(3R or 3S)-5-cloro-3-metil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3-metil-isoindolín-1-ona (intermediario B-2) y ácido 1-metilpirazol-4-carboxílico Separación quiral	463,1

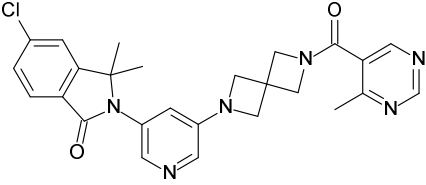
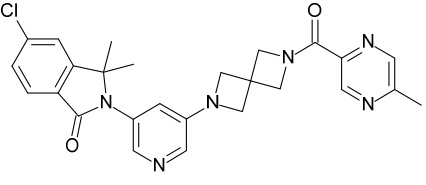
Ejemplo	Nombre Estructura Aspecto	Reactivos	EM (M+H ⁺)
23	(3S or 3R)-5-cloro-3-metil-2-[5- [2-(1-metilpirazol-4-carbonil)- 2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]- 3-piridil]isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6- diazaspiro[3,3]heptán-2- il)-3-piridil]-3-metil- isoindolín-1-ona (intermediario B-2) y ácido 1-metilpirazol-4- carboxílico Separación quiral	463,1
24	5-cloro-2-[5-[2-(4-metoxipiridín- 3-carbonil)-2,6- diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3- piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1- ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6- diazaspiro[3,3]heptán-2- il)-3-piridil]-3,3-dimetil- isoindolín-1-ona (intermediario B-3) y ácido 4-metoxipiridín-3- carboxílico	504,1

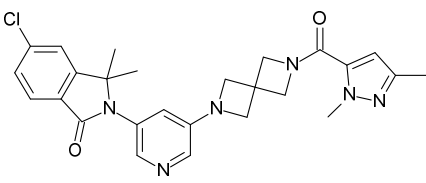
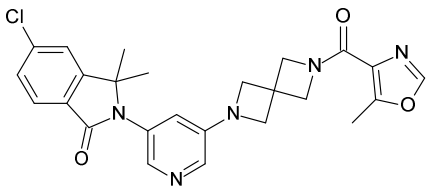
5-cloro-2-[5-(2,6-
diazaspiro[3,3]heptán-2-
il)-3-piridil]-3-metil-
isoindolín-1-ona
(intermediario B-2) y
ácido 1-metilpirazol-4-
carboxílico

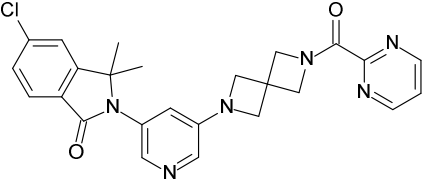
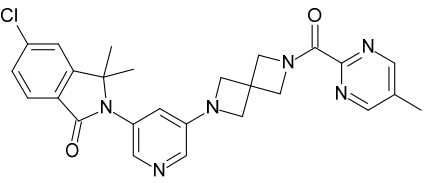
Separación quiral

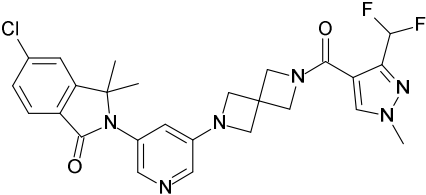
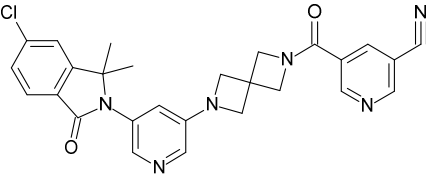
Ejemplo	Nombre Estructura Aspecto	Reactivos	EM (M+H ⁺)
25	5-cloro-2-[5-[2-(3,6-dimetilpirazín-2-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-3) y ácido 3,6-dimetilpirazín-2-carboxílico	502,1
26	5-cloro-2-[5-[2-(1,5-dimetilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-3) y ácido 1,5-dimetilpirazol-4-carboxílico	491,1

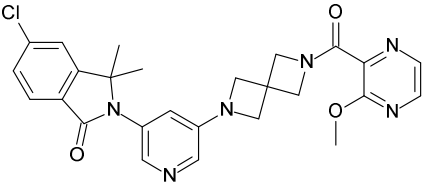
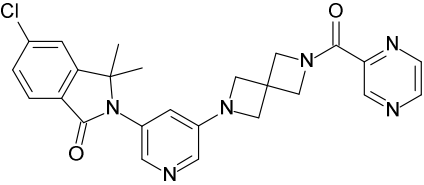
Ejemplo	Nombre Estructura Aspecto	Reactivos	EM (M+H ⁺)
27	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(3-metilisoxazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-3) y ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico	478,1
28	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(6-metilpirazín-2-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-3) y ácido 6-metilpirazín-2-carboxílico	489,1

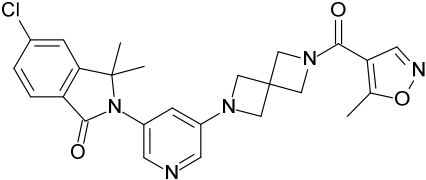
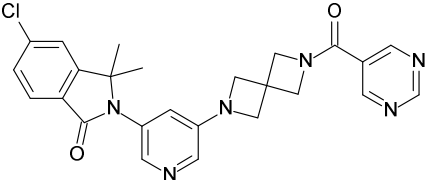
Ejemplo	Nombre Estructura Aspecto	Reactivos	EM (M+H ⁺)
29	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(4-metilpirimidín-5-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-3) y ácido 4-metilpirimidín-5-carboxílico	489,1
30	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(5-metilpirazín-2-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-3) y ácido 5-metilpirazín-2-carboxílico	489,1

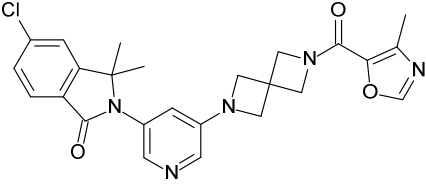
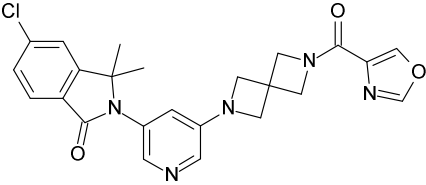
Ejemplo	Nombre Estructura Aspecto	Reactivos	EM (M+H ⁺)
31	5-cloro-2-[5-[2-(2,5-dimetilpirazol-3-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-3) y ácido 2,5-dimetilpirazol-3-carboxílico	491,1
32	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(5-metiloxazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-3) y ácido 5-metiloxazol-4-carboxílico	478,1

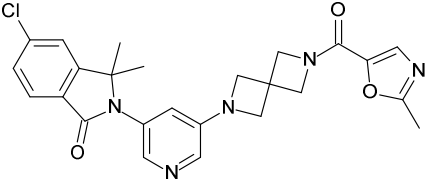
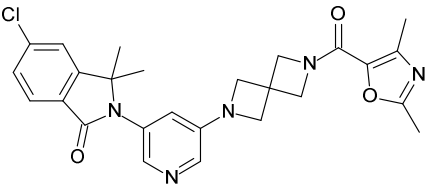
Ejemplo	Nombre Estructura Aspecto	Reactivos	EM (M+H ⁺)
33	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(pirimidín-2-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-3) y ácido pirimidín-2-carboxílico	475,1
34	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(5-metilpirimidín-2-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-3) y ácido 5-metilpirimidín-2-carboxílico	489,1

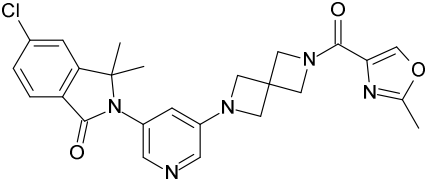
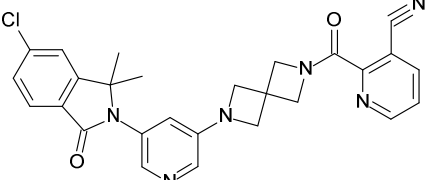
Ejemplo	Nombre Estructura Aspecto	Reactivos	EM (M+H ⁺)
35	5-cloro-2-[5-[2-[3-(difluorometil)-1-metil-pirazol-4-carbonil]-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-3) y ácido 3-(difluorometil)-1-metil-pirazol-4-carboxílico	527,1
36	5-[6-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolín-2-il)-3-piridil]-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-carbonil]piridín-3-carbonitrilo  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-3) y ácido 5-cianopiridín-3-carboxílico	499,1

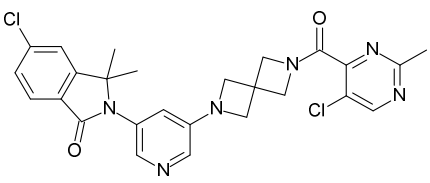
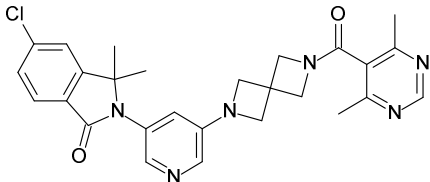
Ejemplo	Nombre Estructura Aspecto	Reactivos	EM (M+H ⁺)
37	5-cloro-2-[5-[2-(3-metoxipirazín-2-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-3) y ácido 3-metoxipirazín-2-carboxílico	505,1
38	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(pirazín-2-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-3) y ácido pirazín-2-carboxílico	475,1

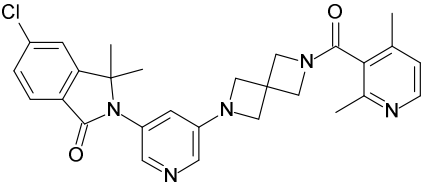
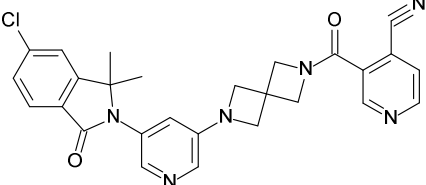
Ejemplo	Nombre Estructura Aspecto	Reactivos	EM (M+H ⁺)
39	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(5-metilisoxazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-3) y ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico	478,1
40	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(pirimidín-5-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-3) y ácido pirimidín-5-carboxílico	475,1

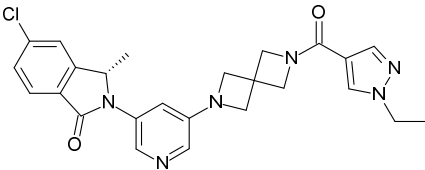
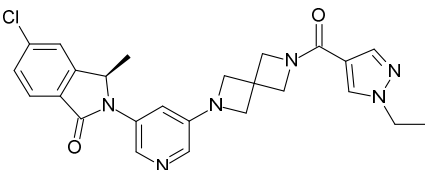
Ejemplo	Nombre Estructura Aspecto	Reactivos	EM (M+H ⁺)
41	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(4-metiloxazol-5-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-3) y ácido 4-metiloxazol-5-carboxílico	478,1
42	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(oxazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-3) y ácido oxazol-4-carboxílico	464,1

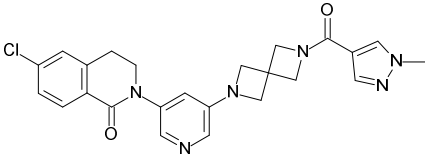
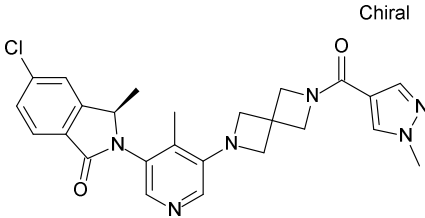
Ejemplo	Nombre Estructura Aspecto	Reactivos	EM (M+H ⁺)
43	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(2-metiloxazol-5-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-3) y ácido 2-metiloxazol-5-carboxílico	478,1
44	5-cloro-2-[5-[2-(2,4-dimetiloxazol-5-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-3) y ácido 2,4-dimetiloxazol-5-carboxílico	492,1

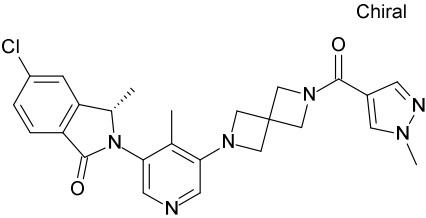
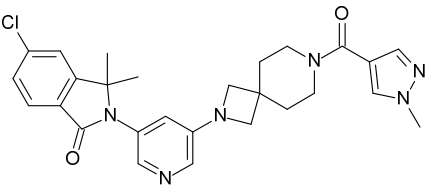
Ejemplo	Nombre Estructura Aspecto	Reactivos	EM (M+H ⁺)
45	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(2-metiloxazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-3) y ácido 2-metiloxazol-4-carboxílico	478,1
46	2-[6-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolín-2-il)-3-piridil]-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-carbonil]piridín-3-carbonitrilo  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-3) y ácido 3-cianopiridín-2-carboxílico	499,1

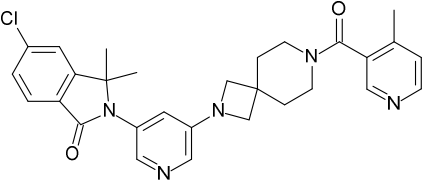
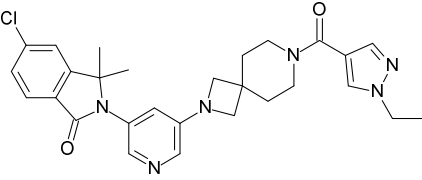
Ejemplo	Nombre Estructura Aspecto	Reactivos	EM (M+H ⁺)
47	5-cloro-2-[5-[2-(5-cloro-2-metil-pirimidín-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-3) y ácido 5-cloro-2-metil-pirimidín-4-carboxílico	523,1
48	5-cloro-2-[5-[2-(4,6-dimetilpirimidín-5-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-3) y ácido 4,6-dimetilpirimidín-5-carboxílico	503,1

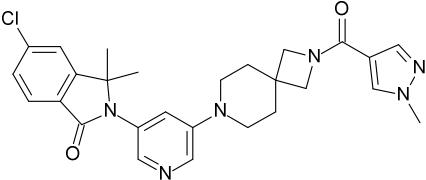
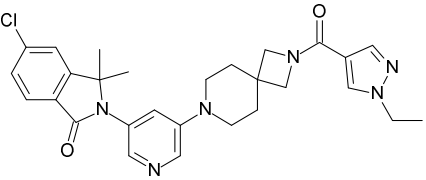
Ejemplo	Nombre Estructura Aspecto	Reactivos	EM (M+H ⁺)
49	5-cloro-2-[5-[2-(2,4-dimetilpiridín-3-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-3) y ácido 2,4-dimetilpiridín-3-carboxílico	502,1
50	3-[6-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolín-2-il)-3-piridil]-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-carbonil]piridín-4-carbonitrilo  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-3) y ácido 4-cianopiridín-3-carboxílico	499,1

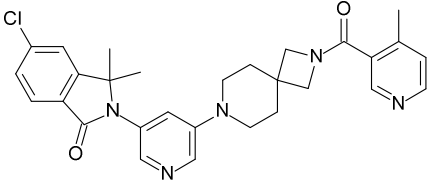
Ejemplo	Nombre Estructura Aspecto	Reactivos	EM (M+H ⁺)
51	(3S o 3R)-5-cloro-2-[5-[2-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]-3-metil-isoindolín-1-ona Chiral  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3-metil-isoindolín-1-ona (intermediario B-2) 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-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]-3-metil-isoindolín-1-ona Chiral  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3-metil-isoindolín-1-ona (intermediario B-2) y ácido 1-etilpirazol-4-carboxílico Separación quiral	477,2

Ejemplo	Nombre Estructura Aspecto	Reactivos	EM (M+H ⁺)
53	6-cloro-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]-3,4-dihidroisoquinolín-1-ona  Espuma blanca	6-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-3-piridil]-3,4-dihidroisoquinolín-1-ona (intermediario 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-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-4-metil-3-piridil]-3-metil-isoindolín-1-ona (intermediario B-7) y ácido 1-metilpirazol-4-carboxílico Chiral separation	477,1

Ejemplo	Nombre Estructura Aspecto	Reactivos	EM (M+H ⁺)
55	(3S o 3R)-5-cloro-3-metil-2-[4-metil-5 o 3-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptán-6-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,6-diazaspiro[3,3]heptán-2-il)-4-metil-3-piridil]-3-metil-isoindolín-1-ona (intermediario 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-diazaspiro[3,5]nonán-2-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,7-diazaspiro[3,5]nonán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-8) y ácido 1-metilpirazol-4-carboxílico	505,1

Ejemplo	Nombre Estructura Aspecto	Reactivos	EM (M+H ⁺)
57	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[7-(4-metilpiridín-3-carbonil)-2,7-diazaspiro[3,5]nonán-2-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,7-diazaspiro[3,5]nonán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-8) y ácido 4-metilpiridín-3-carboxílico	516,1
58	5-cloro-2-[5-[7-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,7-diazaspiro[3,5]nonán-2-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,7-diazaspiro[3,5]nonán-2-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-8) y ácido 1-etilpirazol-4-carboxílico	519,1

Ejemplo	Nombre Estructura Aspecto	Reactivos	EM (M+H ⁺)
59	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(1-metilpirazol-4-carbonil)-2,7-diazaspiro[3,5]nonán-7-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,7-diazaspiro[3,5]nonán-7-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-9) y ácido 1-metilpirazol-4-carboxílico	505,1
60	5-cloro-2-[5-[2-(1-etilpirazol-4-carbonil)-2,7-diazaspiro[3,5]nonán-7-il]-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,7-diazaspiro[3,5]nonán-7-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-9) y ácido 1-etilpirazol-4-carboxílico	519,1

Ejemplo	Nombre Estructura Aspecto	Reactivos	EM (M+H ⁺)
61	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[2-(4-metilpiridín-3-carbonil)-2,7-diazaspiro[3,5]nonán-7-il]-3-piridil]isoindolín-1-ona  Espuma blanca	5-cloro-2-[5-(2,7-diazaspiro[3,5]nonán-7-il)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolín-1-ona (intermediario B-9) y ácido 4-metilpiridín-3-carboxílico	516,1

Ejemplo A

Puede utilizarse un compuesto de fórmula (I) de una manera conocida *per se* como el ingrediente activo para la producción de tabletas de la composición siguiente:

Por cada tableta

Ingrediente activo	200 mg
Celulosa microcristalina	155 mg
Almidón de maíz	25 mg
Talco	25 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	<u>20 mg</u>
	425 mg

Ejemplo B

Puede utilizarse un compuesto de fórmula (I) de una manera conocida *per se* como el ingrediente activo para la producción de cápsulas de la composición siguiente:

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