

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 271**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.05.2014 PCT/EP2014/060784**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.12.2014 WO14191336**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2014 E 14726954 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020 EP 3004089**

54 Título: **Nuevos compuestos de 3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona y 2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

30 Prioridad:

27.05.2013 WO PCT/CN2013/076276

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

05.02.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**AEBI, JOHANNES;
AMREIN, KURT;
CHEN, WENMING;
HORNSPERGER, BENOIT;
KUHN, BERND;
LI, DONGBO;
LIU, YONGFU;
MAERKI, HANS P.;
MARTIN, RAINER E.;
MAYWEG, ALEXANDER V.;
TAN, XUEFEI;
WANG, LISHA;
WU, JUN y
ZHOU, MINGWEI**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 804 271 T3

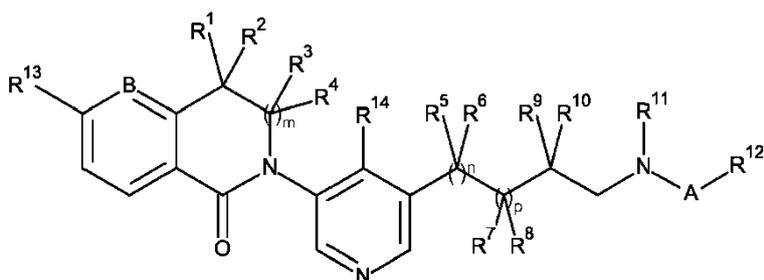
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Nuevos compuestos de 3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona y 2,3-dihidro-isoindol-1-ona

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

10 La presente invención proporciona compuestos novedosos de fórmula (I)



(I)

en la que

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

R^5 , R^6 , R^7 y R^9 se seleccionan independientemente de H, alquilo, halógeno e hidroxilo;

20 R^8 y R^{11} forman juntos $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

R^{10} es H

A es $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{S}(\text{O})_2-$;

25 B es $-\text{CH}-$ o $-\text{N}-$;

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

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

R^{14} es H, alquilo o halógeno;

35 m, n es cero y p es 1;

w es 1, 2 o 3;

40 con la condición de que se excluyan las 2-(1'-acetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-5-il)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En el presente documento se describen inhibidores de aldosterona sintasa que tienen la capacidad de proteger de
 45 daño orgánico/tisular provocado por un exceso absoluto o relativo de aldosterona. La hipertensión afecta aproximadamente a un 20 % de la población adulta en países desarrollados. En personas de 60 años y mayores, este porcentaje se incrementa hasta por encima de un 60 %. Los sujetos hipertensos presentan un riesgo incrementado de padecer otras complicaciones fisiológicas, incluyendo apoplejía, infarto de miocardio, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, vasculopatía periférica y deterioro renal. El sistema renina-angiotensina-aldosterona es una vía que se ha vinculado a la hipertensión, la volemia y el equilibrio salino y, más recientemente, a que contribuye directamente al daño orgánico específico en fases avanzadas de insuficiencia cardíaca o enfermedad renal. Se usan con éxito inhibidores de ECA y bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA) para mejorar la
 50 duración y calidad de vida de los pacientes. Estos fármacos no están proporcionando una protección máxima. En un número relativamente grande de pacientes, ECA y BRA dan lugar al llamado escape de aldosterona, un fenómeno donde los niveles de aldosterona, después de un primer descenso inicial, vuelven a los niveles patológicos. Se ha demostrado que se pueden minimizar las consecuencias perjudiciales de los niveles de aldosterona inapropiadamente incrementados (en relación con la ingesta/niveles de sal) por el bloqueo de aldosterona con
 55

antagonistas de los receptores de mineralocorticoides. Se espera que una inhibición directa de la síntesis de aldosterona proporcione una protección incluso mejor, ya que también reducirá además los efectos no genómicos de la aldosterona.

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

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

25 Más recientemente, los estudios preclínicos destacan la importante contribución de CYP11B2 a la morbilidad y la mortalidad cardiovascular y renal. El inhibidor de CYP11B2 FAD286 y el antagonista de los RM espironolactona se evaluaron en un modelo de enfermedad renal crónica en ratas (exposición a alto contenido de angiotensina II; alto contenido de sal y uninefrectomía). La angiotensina II y el tratamiento con alto contenido de sal provocaron albuminuria, azoemia, hipertrofia renovascular, lesión glomerular, PAI-1 incrementado y expresión de ARNm de osteopontina, así como fibrosis tubulointersticial. Ambos fármacos previnieron estos efectos renales y atenuaron la hipertrofia de la media aórtica y cardíaca. Tras 4 semanas de tratamiento con FAD286, se redujo la aldosterona plasmática, mientras que la espironolactona incrementó la aldosterona a las 4 y 8 semanas de tratamiento. De forma similar, solo la espironolactona, pero no FAD286, potenció la expresión de ARNm de PAI-1 estimulado por sal y angiotensina II en la aorta y el corazón. En otros estudios, el inhibidor de CYP11B2 FAD286 mejoró la tensión arterial y la función y estructura cardiovasculares en ratas con insuficiencia cardíaca experimental. En los mismos estudios, se demostró que FAD286 mejora la función y morfología renales.

40 La administración de un inhibidor de CYP11B2 activo por vía oral, LCI699, a pacientes con hiperaldosteronismo primario, da lugar a la conclusión de que inhibe eficazmente CYP11B2 en pacientes con hiperaldosteronismo primario, lo que da como resultado niveles de aldosterona circulante significativamente menores, y de que corrigió la hipotasiemia y disminuyó ligeramente la tensión arterial. Los efectos sobre el eje glucocorticoide fueron consecuentes con una escasa selectividad del compuesto y una inhibición latente de la síntesis de cortisol. Tomados conjuntamente, estos datos respaldan el concepto de que un inhibidor de CYP11B2 puede reducir los niveles de aldosterona inapropiadamente altos. Lograr una buena selectividad frente a CYP11B1 es importante para liberarse de efectos secundarios no deseados en el eje HHS y diferenciará diferentes inhibidores de CYP11B2.

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

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

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

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

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

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

El término "hidroxi" indica un grupo -OH.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que retienen la eficacia biológica y propiedades de las bases libres o ácidos libres, que no sean indeseables biológicamente o de otro modo. 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-toluensulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales se pueden preparar por adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminos primarias, secundarias y terciarias, aminos sustituidas, incluyendo aminos sustituidas naturales, aminos cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, poliimina y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables particulares de los compuestos de fórmula (I) son las sales de clorhidrato, sales de ácido metanosulfónico y sales de ácido cítrico.

"Ésteres farmacéuticamente aceptables" significa que los compuestos de fórmula general (I) se pueden derivatizar en grupos funcionales para proporcionar derivados que se puedan convertir de nuevo en los compuestos originales *in vivo*. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen derivados de ésteres fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como ésteres metoximetílicos, ésteres metiltiometílicos y ésteres pivaloioximetílicos. Adicionalmente, cualquier equivalente fisiológicamente aceptable de los compuestos de fórmula general (I), similar a los ésteres metabólicamente lábiles, que pueda producir los compuestos originales de fórmula general (I) *in vivo*, está dentro del alcance de la presente invención.

El término "grupo protector" (GP) indica el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de modo que una reacción química se pueda llevar a cabo selectivamente en otro sitio reactivo no protegido en el significado asociado convencionalmente con él en química de síntesis. Los grupos protectores se pueden retirar en el momento apropiado. Los grupos protectores ejemplares son grupos protectores de amino, grupos protectores de carboxi o grupos protectores de hidroxilo. Los grupos protectores particulares son *tert*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y bencilo (Bn). Otros grupos protectores particulares son *tert*-butoxicarbonilo (Boc) y fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). Un grupo protector más particular es *tert*-butoxicarbonilo (Boc).

La abreviatura uM significa micromolar y es equivalente al símbolo μM .

Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, la presente invención también abarca variantes marcadas isotópicamente de la presente invención que son idénticas a las citadas en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tenga la masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico predominante normalmente encontrado en la naturaleza para el átomo. Se contemplan todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular como se especifica dentro del alcance de los compuestos de la invención, y sus usos. Los isótopos ejemplares que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^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 y ^{125}I . Determinados compuestos marcados isotópicamente de la presente invención (por ejemplo, los marcados con ^3H o ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución tisular de compuestos y/o sustratos. Los isótopos de

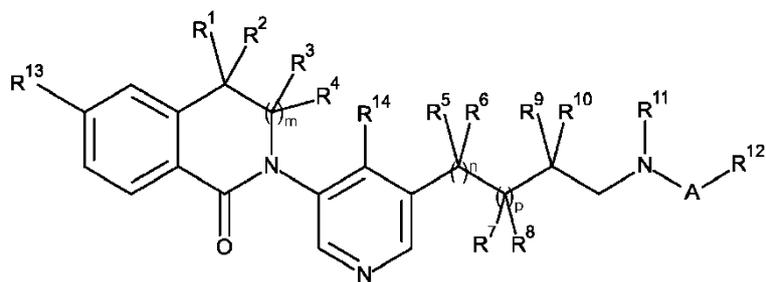
tricio (^3H) y carbono 14 (^{14}C) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. La sustitución adicional con isótopos más pesados, tales como deuterio (es decir, ^2H), puede dar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, semivida *in vivo* incrementada o requisitos de dosificación reducida), y de ahí que pueda ser preferente en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones, tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F , son útiles para los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor por el sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención se pueden preparar, en general, por los siguientes procedimientos análogos a los divulgados en los esquemas y/o en los ejemplos a continuación en el presente documento, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente con un reactivo marcado isotópicamente. En particular, los compuestos de fórmula (I), en la que uno o más átomos de H se hayan reemplazado por un átomo de ^2H también son un modo de realización de la presente invención.

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

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

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

La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que



(I)

en la que

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

R^5 , R^6 , R^7 y R^9 se seleccionan independientemente de H, alquilo, halógeno e hidroxilo;

R^8 y R^{11} forman juntos $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

R^{10} es H

A es $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{S}(\text{O})_2-$;

R^{12} es alquilo, cicloalquilo o heteroarilo sustituido, en el que el heteroarilo sustituido se sustituye con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de H, alquilo y halógeno;

R^{13} es halógeno;

R^{14} es H, alquilo o halógeno;

m, n es cero y p es 1;

w es 1, 2 o 3;

con la condición de que se excluyan las 2-(1'-acetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-5-il)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Además, un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹ y R² se seleccionan independientemente de H y alquilo.

Un modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹ y R² son alquilo.

10 Otro modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹ y R² son metilo.

Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que m y n es cero.

15 Otro modo de realización adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que p es 1.

20 Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁷ es H o halógeno.

Otro modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁷ es H o flúor.

25 Un modo de realización más particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁷ es H.

Un modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁹ es H.

30 Otro modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹⁰ es H.

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

Además, un modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que B es -CH-.

40 Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹² es alquilo o cicloalquilo.

Otro modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹² es alquilo.

45 Otro modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹² es etilo, propilo, isopropilo.

50 Un modo de realización más particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹² es etilo.

Además, un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹³ es ciano o halógeno.

55 Además, un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹³ es cloro. Otro modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹⁴ es H.

60 Un modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹ y R² son metilo, R⁷, R⁹, R¹⁰ y R¹⁴ son H, R¹³ es cloro, A es -S(O)₂-, m y n son cero, p es 1 y R¹² es alquilo o cicloalquilo.

65 Un modo de realización más particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹ y R² son metilo, R⁷, R⁹, R¹⁰ y R¹⁴ son H, R¹³ es cloro, A es -S(O)₂-, m y n son cero, p es 1 y R¹² es alquilo.

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

- 5 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-propanoilpiperidin-4-il)piridin-3-il]isoindol-1-ona;
 5-cloro-2-[5-(1-etilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona;
 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]isoindol-1-ona;
 10 5-cloro-2-[5-(1-etilsulfonilpiperidin-3-il)piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona;
 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[(3R o 3S)-1-metilsulfonilpiperidin-3-il]piridin-3-il]isoindol-1-ona;
 15 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[(3S o 3R)-1-metilsulfonilpiperidin-3-il]piridin-3-il]isoindol-1-ona;
 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-propilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]isoindol-1-ona;
 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-propan-2-ilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]isoindol-1-ona;
 20 5-cloro-2-[5-(1-ciclopropilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona;
 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[1-(4-metilpiridin-3-carbonil)piperidin-4-il]piridin-3-il]isoindol-1-ona;
 25 5-cloro-2-[5-[1-(3-cloropiridin-4-carbonil)piperidin-4-il]piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona;
 5-cloro-2-[5-[1-(3-cloropiridin-2-carbonil)piperidin-4-il]piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona;
 5-cloro-2-[5-(1-etilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3H-isoindol-1-ona;
 30 5-cloro-2-[5-(1-propan-2-ilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3H-isoindol-1-ona;
 5-cloro-2-[5-[1-(4-metilpiridin-3-carbonil)piperidin-4-il]piridin-3-il]-3H-isoindol-1-ona;
 35 (3R o 3S)-5-cloro-2-[5-(1-etilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3-metil-3H-isoindol-1-ona;
 (3S o 3R)-5-cloro-2-[5-(1-etilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3-metil-3H-isoindol-1-ona;
 (3R o 3S)-5-cloro-3-metil-2-[5-(1-propan-2-ilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3H-isoindol-1-ona;
 40 (3S o 3R)-5-cloro-3-metil-2-[5-(1-propan-2-ilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3H-isoindol-1-ona;
 (3R o 3S)-5-cloro-3-metil-2-[5-[1-(4-metilpiridin-3-carbonil)piperidin-4-il]piridin-3-il]-3H-isoindol-1-ona;
 45 (3S o 3R)-5-cloro-3-metil-2-[5-[1-(4-metilpiridin-3-carbonil)piperidin-4-il]piridin-3-il]-3H-isoindol-1-ona;
 5-cloro-2-[5-(1-etilsulfonil-4-fluoropiperidin-4-il)piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona;
 5-cloro-2-[5-(4-fluoro-1-propan-2-ilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona;
 50 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

- 55 5-cloro-2-[5-(1-etilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona;
 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-propilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]isoindol-1-ona;
 60 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-propan-2-ilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]isoindol-1-ona;
 5-cloro-2-[5-(1-ciclopropilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona;
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

65 Además, los ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento se

seleccionan de

5-cloro-2-[5-(4-fluoro-1-propilsulfonil-4-piperidil)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

5 5-cloro-2-[5-(1-ciclopropilsulfonil-4-fluoro-4-piperidil)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

2-[5-(4-fluoro-1-isopropilsulfonil-4-piperidil)-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo;

10

6-[5-(1-etilsulfonil-4-fluoro-4-piperidil)-3-piridil]-2-metoxi-7,7-dimetil-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;

6-[5-[4-fluoro-1-(1-metilpirazol-4-carbonil)-4-piperidil]-3-piridil]-2-metoxi-7,7-dimetil-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;

6-[5-(4-fluoro-1-isopropilsulfonil-4-piperidil)-3-piridil]-2-metoxi-7,7-dimetil-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;

15

6-[5-(4-fluoro-1-propilsulfonil-4-piperidil)-3-piridil]-2-metoxi-7,7-dimetil-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;

6-[5-[4-fluoro-1-(1-metilimidazol-2-carbonil)-4-piperidil]-3-piridil]-2-metoxi-7,7-dimetil-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;

20

6-[5-(1-ciclopropilsulfonil-4-fluoro-4-piperidil)-3-piridil]-2-metoxi-7,7-dimetil-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;

6-[5-(1-etilsulfonil-4-piperidil)-3-piridil]-2-metoxi-7,7-dimetil-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;

2-metoxi-7,7-dimetil-6-[5-[1-(1-metilpirazol-4-carbonil)-4-piperidil]-3-piridil]pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;

25

2-metoxi-7,7-dimetil-6-[5-[1-(2-metilpirazol-3-carbonil)-4-piperidil]-3-piridil]pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;

2-metoxi-7,7-dimetil-6-[5-[1-(4-metilpiridin-3-carbonil)-4-piperidil]-3-piridil]pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;

30

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

35

(3S o 3R)-5-cloro-3-metil-2-[5-(1-propan-2-ilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3H-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(1-etilsulfonil-4-fluoropiperidin-4-il)piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(4-fluoro-1-propan-2-ilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona;

40

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

45

(3R o 3S)-5-cloro-2-[5-(1-etilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3-metil-3H-isoindol-1-ona

5-cloro-2-[5-(1-ciclopropilsulfonil-4-fluoro-4-piperidil)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

50

2-[5-(4-fluoro-1-isopropilsulfonil-4-piperidil)-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un ejemplo más particular de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento es

55

5-cloro-2-[5-(1-etilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

60

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

65

La preparación de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se puede llevar a cabo en vías de síntesis secuenciales o convergentes. Las síntesis de la invención se muestran en los siguientes esquemas generales. Las habilidades requeridas para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes son conocidas por los expertos en la técnica. En caso de que se produzca una mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros durante una reacción, estos enantiómeros o diastereoisómeros se pueden separar por procedimientos descritos en el presente

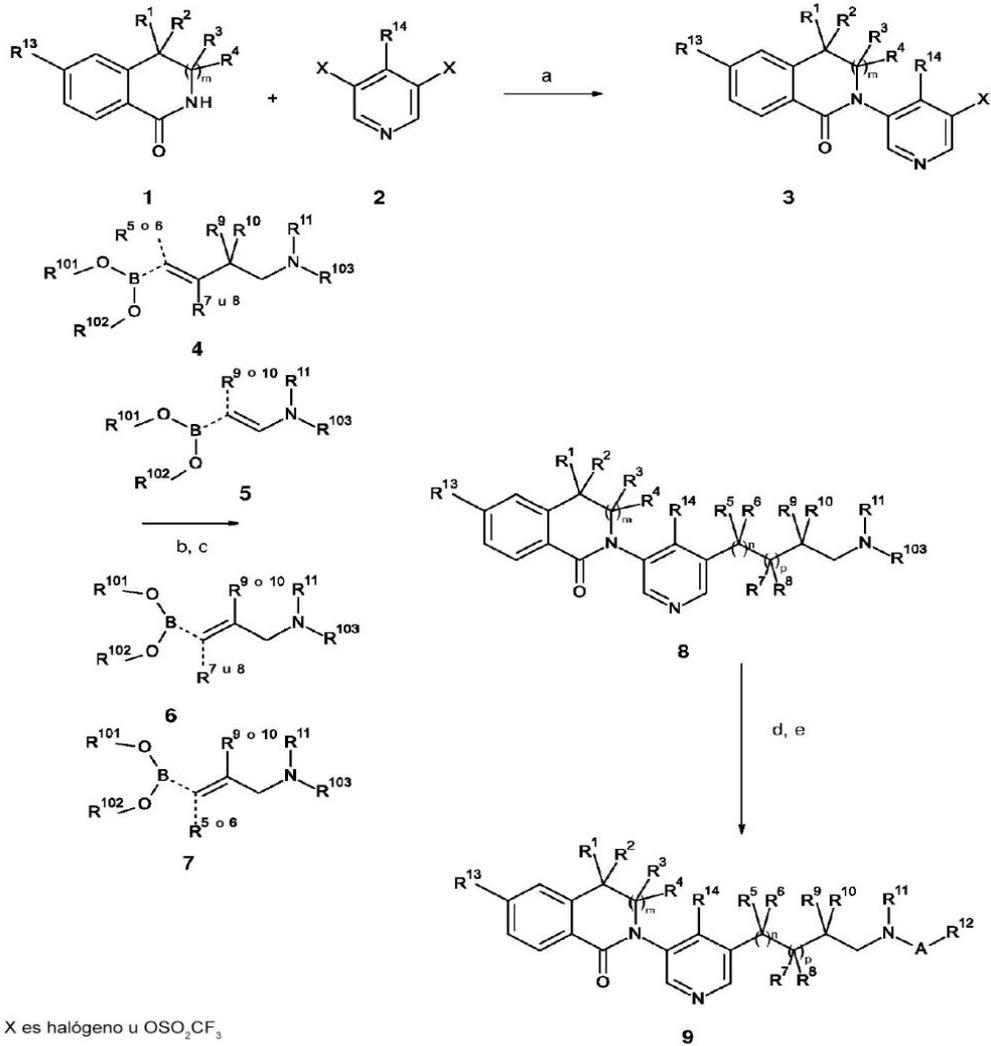
documento o conocidos por el experto en la técnica, tales como, por ejemplo, cromatografía quiral o cristalización. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procedimientos tienen la significación dada en el presente documento.

5 Se usan las siguientes abreviaturas en el presente texto:

AcOH = ácido acético, BOC = t-butiloxicarbonilo, BuLi = butyllitio, CDI = 1,1-carbonildiimidazol, DCM = diclorometano, DBU = 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro-pirrido[1,2-a]acepina, DCE = 1,2-dicloroetano, DIBALH = hidruro de di-*i*-butilaluminio, DCC = *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida, DMA = *N,N*-dimetilacetamida, DMAP = 4-dimetilaminopiridina, DMF = *N,N*-dimetilformamida, EDCI = clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida, EtOAc = acetato de etilo, EtOH = etanol, Et₂O = éter dietílico, Et₃N = trietilamina, eq = equivalentes, HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, HPLC = cromatografía de líquidos de alto rendimiento, HOBT = 1-hidroxibenzo-triazol, base de Huenig = *i*Pr₂NEt = *N*-etildiisopropilamina, IPC = control durante el procedimiento, LAH = hidruro de litio y aluminio, LDA = diisopropilamida de litio, LiBH₄ = borohidruro de litio, MeOH = metanol, NaBH₃CN = cianoborohidruro de sodio, NaBH₄ = borohidruro de sodio, NaI = yoduro de sodio, Red-Al = hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio, TA = temperatura ambiente, TBDMSCl = cloruro de t-butildimetilsililo, TFA = ácido trifluoroacético, THF = tetrahidrofurano, cuant. = cuantitativo.

Los compuestos de piridina sustituida con halógeno o triflato, preferentemente yodo, **2** reaccionan con las aril-lactamas **1** en disolventes como 1,4-dioxano, en presencia de yoduro de cobre(I), carbonato de potasio o cesio, un compuesto de 1,2-diamino quelante como *N,N'*-dimetiletildiamina o *trans*-1,2-diamino-ciclohexano o un compuesto de beta-cetoéster quelante como 2-isobutiril-ciclohexanona, a temperaturas elevadas, preferentemente con ayuda de calentamiento por microondas, para formar los compuestos heterocíclicos sustituidos con lactama **3** como se describe en el esquema 1a (etapa a). Los compuestos **3** se pueden transformar en los compuestos **8** por i) reacciones de Suzuki con los boronatos de alqueno **4**, **5**, **6** o **7** (compuestos que son conocidos o se pueden preparar fácilmente por procedimientos conocidos en la técnica), por ejemplo, en presencia de catalizadores, tales como, acetato de *tri*-otolilfosfina/paladio(II), *tetraquis*-(trifenilfosfina)-paladio, cloruro de *bis*-(trifenilfosfina)paladio(II) o dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]paladio(II) opcionalmente en forma de un complejo con diclorometano (1:1), y en presencia de una base, tal como fosfato de potasio, carbonato de cesio, sodio o potasio acuoso o no acuoso, en un disolvente, tal como dimetilsulfóxido, tolueno, etanol, dioxano, tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida, y en una atmósfera inerte, tal como argón o nitrógeno, en un intervalo de temperatura preferentemente entre la temperatura ambiente y aproximadamente 130 °C; ii) hidrogenación catalítica (etapa b, c). Los compuestos **8**, siendo R¹⁰³ un grupo protector, se pueden convertir, a continuación, en los compuestos **9** por retirada del grupo protector R¹⁰³ y reacción con un compuesto de carboxilo o sulfonilo activado adecuado (etapas d, e). De forma alternativa, se pueden hacer reaccionar los boronatos de alqueno **4**, **5**, **6** o **7** con las amino-piridinas **10** en condiciones como se describe para la reacción entre los compuestos **3** y los boronatos de alqueno **4**, **5**, **6** o **7** en el esquema 1a, dando lugar a los compuestos de amino-piridina **11** (esquema 1b, etapas b, c). A continuación, se pueden convertir los compuestos de amino-piridina **11** en los correspondientes halocompuestos **12**, por ejemplo, usando t-BuNO₂, CuBr₂ o yoduro de potasio, nitrito de sodio, ácido *p*-toluensulfónico en un disolvente como acetonitrilo, metanol o etanol a temperaturas entre 0 °C y la temperatura de reflujo de los disolventes (esquema 1b, etapas f). A continuación, la transformación de los halocompuestos **12** en los compuestos **9** (esquema 1c) se realiza como se describe en el esquema 1a.

Esquema 1a



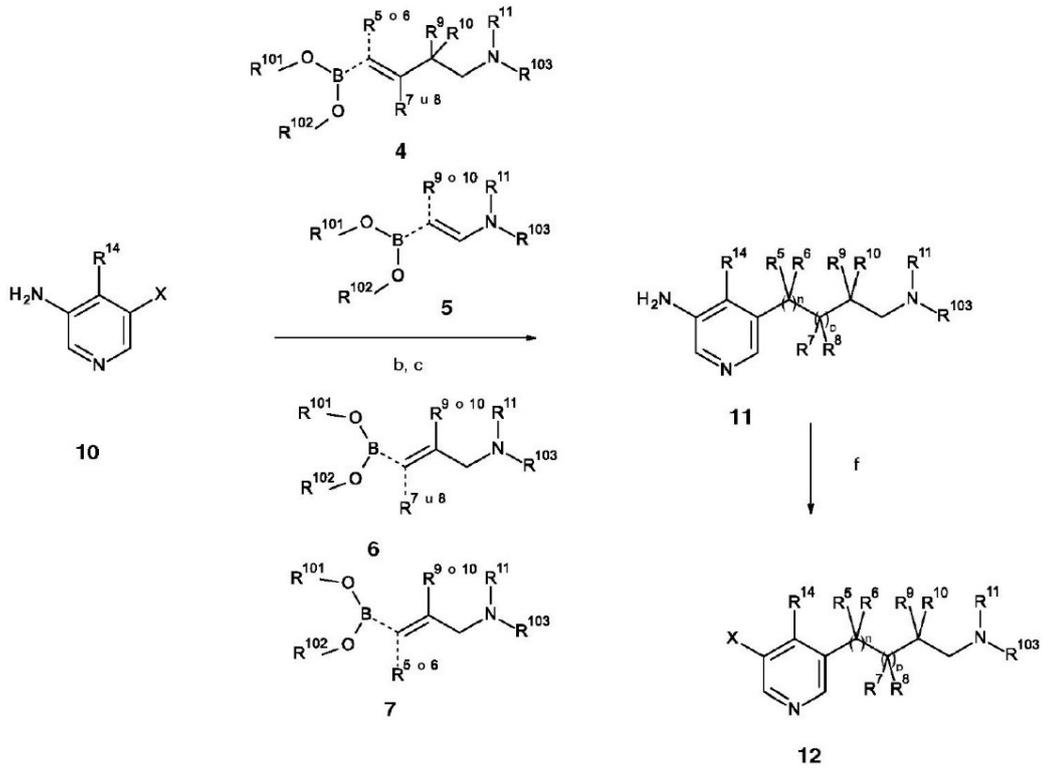
X es halógeno u OSO_2CF_3

R^{101} y R^{102} son H o alquilo, o R^{101} y R^{102} , conjuntamente con el átomo de boro al que están unidos, forman



R^{103} es un grupo protector adecuado o A-R^{12}

Esquema 1b



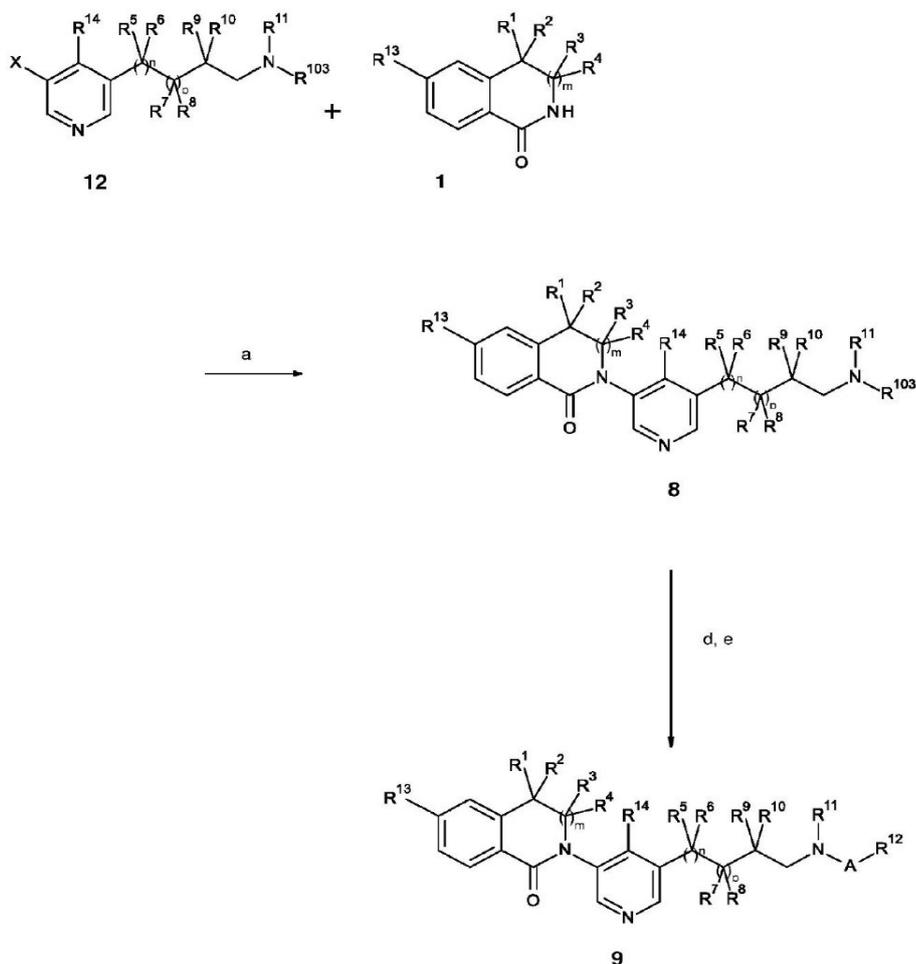
X es halógeno u OSO₂CF₃

R¹⁰¹ y R¹⁰² son H o alquilo, o R¹⁰¹ y R¹⁰², conjuntamente con el átomo de boro al que están unidos, forman



R¹⁰³ es un grupo protector adecuado o A-R¹²

Esquema 1c

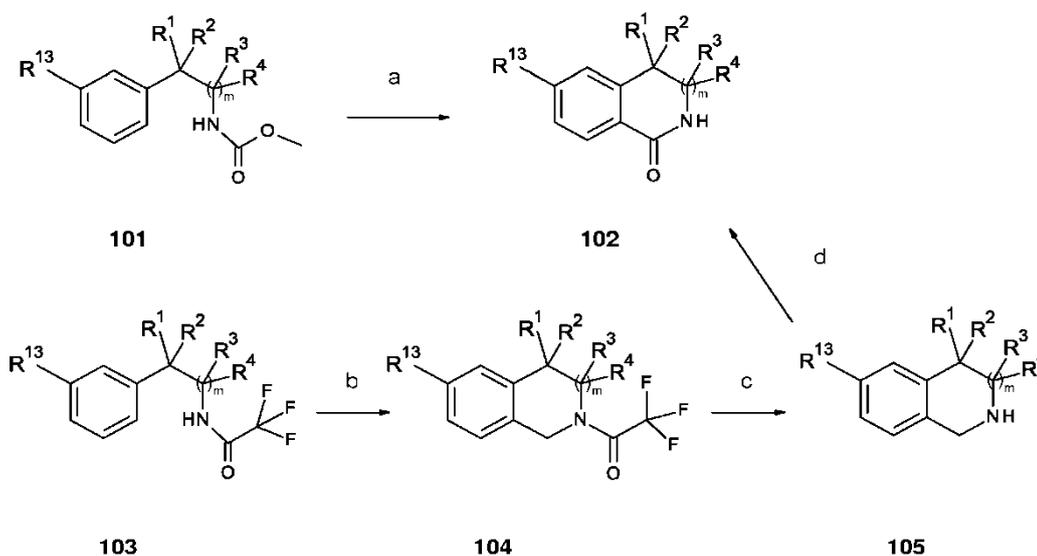


5 R^{103} es un grupo protector adecuado o A- R^{12}

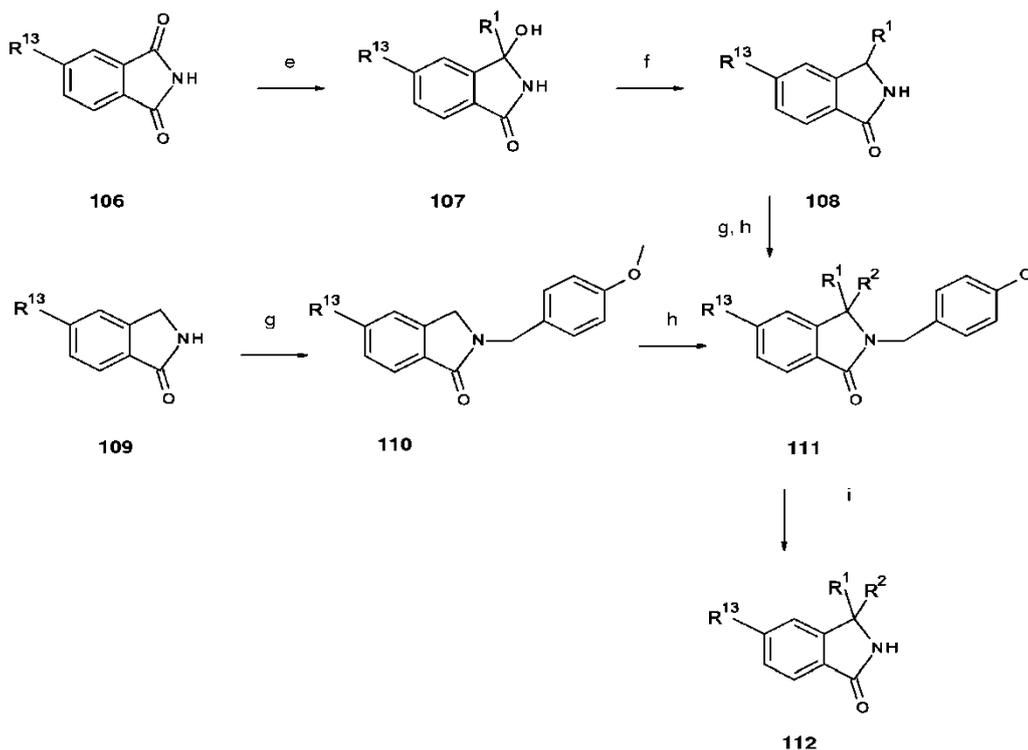
Los carbamatos **101** (esquema 2a) reaccionan con poli(ácido fosfórico) a temperatura elevada (por ejemplo, 100-180 °C) para formar los derivados de 3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona **102** (etapa a). Las trifluoroacetamidas **103** se pueden ciclar en los compuestos de 1-(3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona **104** por tratamiento con paraformaldehído en una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y ácido acético, preferentemente alrededor de la temperatura ambiente (etapa b). La retirada del grupo trifluoroacetilo por tratamiento con, por ejemplo, hidróxido de potasio en un disolvente como etanol a temperaturas alrededor de la temperatura ambiente da los compuestos de tetrahydro-isoquinolina **105** (etapa c). La oxidación de los compuestos de tetrahydro-isoquinolina **105**, por ejemplo, con yodosobenceno y bromuro de potasio, preferentemente en agua, da los compuestos de 3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona **102** (etapa d). La reacción de los compuestos de isoindol-1,3-diona **106** (esquema 2b) con un reactivo de Grignard R^1MgX en un disolvente como THF, preferentemente alrededor de 0 °C, da los aductos **107** (etapa e). El tratamiento posterior con trietilsilano y trifluoruro de boro-eterato en un disolvente como diclorometano y en un intervalo de temperatura preferentemente entre -25 °C y TA da los compuestos de isoindolona **108** (etapa f). La introducción de un grupo protector de metoxibencilo en los compuestos de isoindolona **109** (por ejemplo, por tratamiento con bis(trimetilsilil)amida de sodio y 1-bromometil-4-metoxi-benceno en THF entre 0 °C y TA) da los compuestos protegidos **110** (etapa g); de forma similar, se puede introducir un grupo protector de metoxibencilo en los compuestos **108**. El tratamiento de los compuestos **108** que tienen un grupo protector de metoxibencilo adicional o los compuestos **110** con una base como hidruro de sodio en un disolvente como THF y, a continuación, con un haluro de alquilo, mesilato o tosilato, preferentemente entre TA y la temperatura de reflujo del disolvente, da los compuestos **111** con los grupos R^1 y R^2 estructuralmente diferentes o estructuralmente idénticos (etapa h). De forma alternativa, el tratamiento de los compuestos **108** que tienen un grupo protector de metoxibencilo adicional o de los compuestos **110** con una base como NaH, LDA o LiHMDS en disolventes como DMF, tetrahydrofurano o 1,2-dimetoxietano y, a continuación, con uno o secuencialmente con dos haluros de alquilo, mesilatos o tosilatos diferentes, preferentemente entre -78 °C y la temperatura de reflujo del disolvente, da los compuestos **111** con los grupos R^1 y R^2 estructuralmente diferentes o estructuralmente idénticos (etapa h). La retirada del grupo protector, por ejemplo, por tratamiento con ácido trifluoroacético a temperatura elevada da los compuestos de isoindolona **112**

(etapa i). De forma alternativa (esquema 2c), se pueden obtener los compuestos **114**, siendo R^1 y R^2 grupos alquilo, a partir de los cianocompuestos **113** y reactivos de Grignard adecuados, por adición de dos reactivos diferentes secuencialmente o bien un único reactivo de Grignard en exceso (para obtener los compuestos con R^1 y R^2 idénticos) preferentemente en presencia de *tetra*-isopropóxido de titanio en disolventes como THF, preferentemente en un intervalo de temperatura entre 0 °C y TA (etapa k). Los compuestos **114**, siendo $R^1 = H$ y R^2 un grupo alquilo, se pueden obtener a partir de los cianocompuestos **113** y reactivos de Grignard adecuados en disolventes como THF, preferentemente en un intervalo de temperatura entre 0 °C y TA (etapa k), seguido de reducción de la imina formada con borohidruro de sodio, por ejemplo, en metanol alrededor de la TA (etapa k). Los compuestos **114** se someten a cierre de anillo por reacciones con catalizadores como dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio(II) en disolventes como DMF en presencia de una base como *i*Pr₂NEt, preferentemente en un intervalo de temperatura entre aproximadamente 100 °C y 150 °C en autoclave en presencia de monóxido de carbono para formar los compuestos **115** (etapa l).

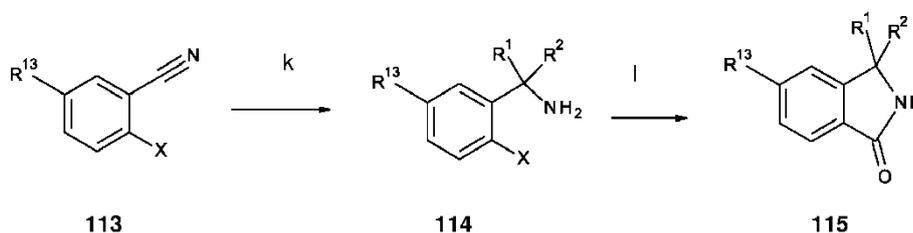
Esquema 2a



Esquema 2b



Esquema 2c



5

Las opciones adicionales y alternativas para la preparación de los compuestos **12** (esquema 1b) se representan en los esquemas 3a y 3b:

10

Los compuestos de éster borónico de piridina **201** reaccionan con los compuestos de yodo **202** en presencia de NiI₂ y clorhidrato de *trans*-2-aminociclohexanol como catalizadores y una base como hexametil-disilacida de sodio en un disolvente como isopropanol, preferentemente alrededor de 80 °C, preferentemente bajo irradiación con microondas para dar los aductos **203** (etapa a).

15

Los compuestos de yodo **202**, cuando se tratan con polvo de cinc, TMSCl, 1,2-dibromoetano en un disolvente como dimetilacetamida, seguido de reacción con un compuesto de dihalopiridina **204** en presencia de CuI y PdCl₂(dppf) a temperaturas alrededor de 100 °C da los aductos **203** (etapa b).

20

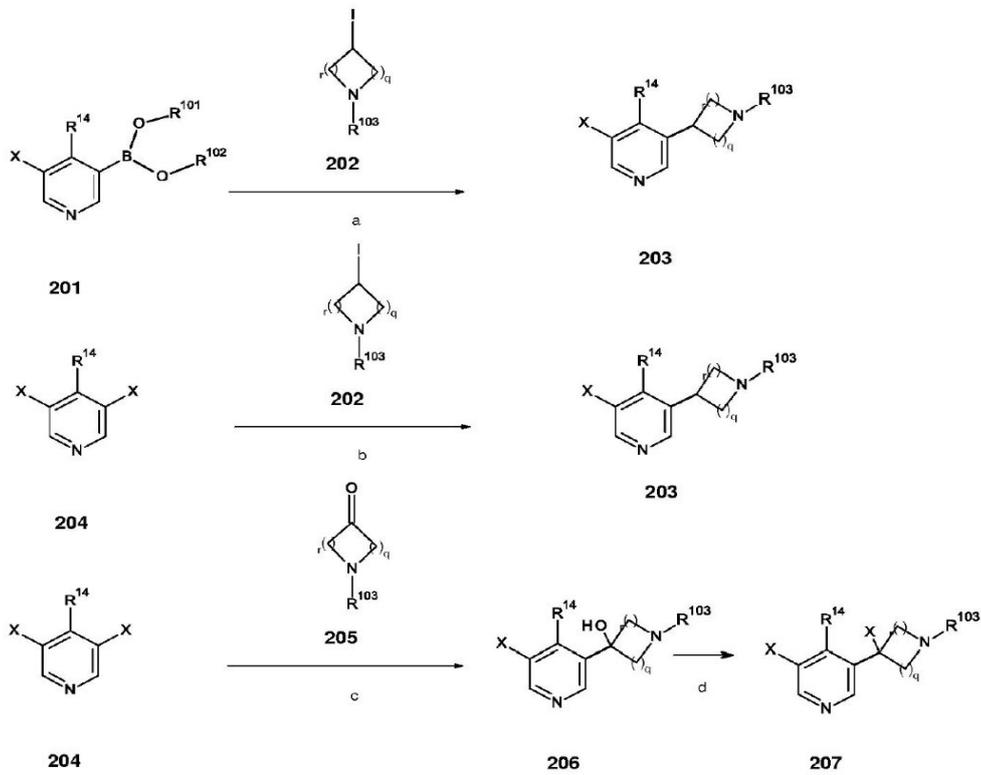
Los compuestos de dihalo-piridina **204** reaccionan con los compuestos de carbonilo **205** en presencia de n-BuLi en disolventes como THF o éter a temperaturas entre -78 °C y TA para dar los aductos **206** (etapa c). El tratamiento de los aductos **206** con reactivos como DAST o SOCl₂ transforma, a continuación, la función OH en un átomo de halógeno para dar los compuestos **207** (etapa d).

25

Los compuestos de dihalo-piridina **204** reaccionan con las olefinas **208** en presencia de ácido fórmico, una base como trietilamina y un catalizador como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio(0) en disolventes como DMF a temperaturas alrededor de 100 °C para dar los aductos **209** y **210** (etapa e).

Por tanto, los compuestos **203**, **206**, **207**, **209** y **210** representan otros ejemplos de los compuestos **12** (esquemas 1).

Esquema 3a



5 X es halógeno u OSO₂CF₃

R¹⁰¹ y R¹⁰² son H o alquilo, o R¹⁰¹ y R¹⁰², conjuntamente con el átomo de boro al que están unidos, forman



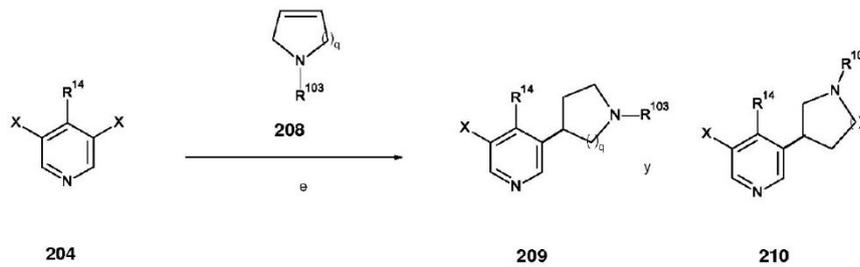
10

R¹⁰³ es un grupo protector adecuado o A-R¹²

r y q se seleccionan independientemente de 1 y 2

15

Esquema 3b



20

X es halógeno u OSO₂CF₃

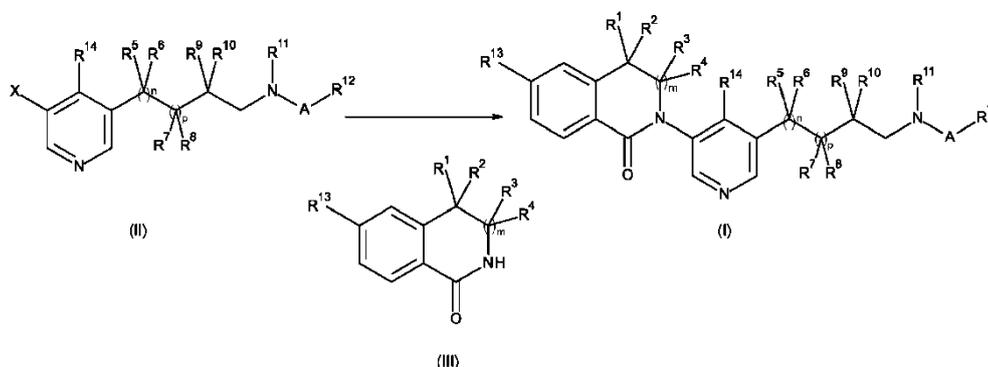
R¹⁰³ es un grupo protector adecuado o A-R¹²

q es 1 o 2

25

Además, un modo de realización de la presente invención es un procedimiento para preparar un compuesto de

fórmula (I) como se define anteriormente que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) en presencia de un compuesto de fórmula (III);



5 en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , A, m, n y p son como se describe en el presente documento y X es halógeno o triflato.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Además, un modo de realización particular de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)

como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de insuficiencia cardíaca congestiva.

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

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

Además, un modo de realización de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, cuando se fabrica de acuerdo con uno cualquiera de los procedimientos descritos.

Procedimientos de ensayo

En el presente documento se identificó el uso de la línea celular G-402 como célula huésped para expresar ectópicamente (de forma transitoria o estable) enzimas de la familia de CYP11. Específicamente, se desarrollaron células G-402 estables que expresaban ectópicamente actividad enzimática de CYP11B1 humana, CYP11B2 humana, CYP11A1 humana, CYP11B1 de macaco cangrejero o CYP11B2 de macaco cangrejero. De forma importante, la línea celular identificada G-402 expresa cofactores (adrenodoxina y adrenodoxina reductasa) importantes para la actividad de la familia de CYP11 y no se detectó ninguna actividad enzimática pertinente de la familia de CYP11 (en comparación con las células H295R) en estas células. Por lo tanto, la línea celular G-402 es adecuada de forma única como célula huésped para la expresión ectópica de enzimas de la familia de CYP11.

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

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

Se establecieron células G-402 que expresaban construcciones de CYP11 como se describe anteriormente y se mantuvieron en medio modificado 5a de McCoy, n.º de catálogo de ATCC 30-2007 que contenía FCS al 10 % y 400 µg/ml de G418 (Geneticin) a 37 °C bajo una atmósfera de un 5 % de CO₂/95 % de aire. Se realizaron ensayos enzimáticos celulares en medio DMEM/F12 que contenía FCS tratado con carbón al 2,5 % y una concentración apropiada de sustrato (11-desoxicorticosterona, 11-desoxicortisol o corticosterona 0,3-10 µM). Para someter a ensayo la actividad enzimática, se sembraron las células en placas de 96 pocillos y se incubaron durante 16 h. A continuación, se transfiere una alícuota del sobrenadante y se analiza para determinar la concentración del producto esperado (aldosterona para CYP11B2; cortisol para CYP11B1). Se pueden determinar las concentraciones de estos esteroides usando ensayos de HTRF de CisBio que analicen aldosterona o bien cortisol.

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

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

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

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

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

Ejemplo	CE50	CE50
	CYP11B2 humana nM	CYP11B1 humana nM
1	5	238
2	2	290
3	2	53
4	6	605
5	5	213
6	15	332
7	2	149
8	4	109
9	14	800
10	2	93
11	7	601
12	2	75
13	19	957
14	4	232
15	1	239
16	4	1194
17	3	1003
18	16	219
19	21	1339
20	8	488
21	25	1052
22	84	7342
23	97	949
24	2	433
25	2	107

Ejemplo	CE50	CE50
	CYP11B2 humana nM	CYP11B1 humana nM
26	11	1622
27	1	523
28	4	167
29	9	117
30	1	153
31	1,5	772
32	7	616
33	148	4546
34	13	492
35	8	325
36	18	1404
37	2	98
38	1	575
39	9	1850
40	19	2423
41	35	986
42	34	8073
43	21	1903
44	4	8
45	30	1251
46	23	1925
47	41	573
48	35	1715
49	151	1320

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Las afecciones cardiovasculares incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria, arritmia, fibrilación auricular, lesiones cardíacas, fracción de expulsión disminuida, disfunción cardíaca diastólica y sistólica, necrosis fibrinoide de las arterias coronarias, fibrosis cardíaca, miocardiopatía hipertrófica, distensibilidad arterial deteriorada, llenado diastólico deteriorado, isquemia, hipertrofia ventricular izquierda, fibrosis miocárdica y vascular, infarto de

miocardio, lesiones necróticas miocárdicas, arritmias cardíacas, prevención de muerte súbita de origen cardíaco, reestenosis, apoplejía, daño vascular.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La invención se ilustra más adelante en el presente documento por los ejemplos, que no tienen ningún carácter limitante.

Los ejemplos que no se encuentren en las reivindicaciones adjuntas solo se deben considerar como ejemplos de referencia.

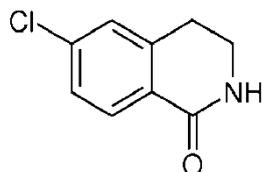
En caso de que los ejemplos preparativos se obtengan como una mezcla de enantiómeros, se pueden separar los enantiómeros puros por procedimientos descritos en el presente documento o por procedimientos conocidos por el experto en la técnica, tales como, por ejemplo, cromatografía quiral o cristalización.

Ejemplos

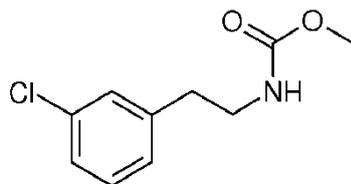
Todos los ejemplos e intermedios se prepararon bajo atmósfera de argón si no se especifica de otro modo.

Intermedio A-1

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

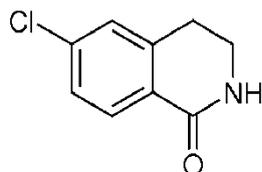


[A] Éster metílico del ácido [2-(3-cloro-fenil)-etil]-carbámico



A 0 °C, se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (4,6 g, 48 mmol) a una solución de 2-(3-cloro-fenil)-etilamina (5,0 g, 32 mmol) y Et₃N (6,4 g, 64 mmol) en DCM (100 ml). Después de la adición, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se lavó la capa orgánica con agua (3 x 30 ml), HCl 1 N (20 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Después de secado a vacío, se obtuvo el compuesto del título (6,49 g, 95 %) como un sólido blanco. EM: 214,1 (M+H)⁺.

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



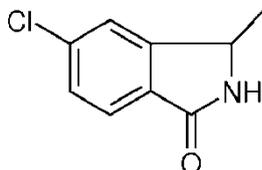
Bajo protección de N₂, se agitó enérgicamente una mezcla de éster metílico del ácido [2-(3-cloro-fenil)-etil]-carbámico (5,0 g, 23,4 mmol) y PPA (poli(ácido fosfórico)) (20 g) en un matraz de fondo redondo de 250 ml a 120 °C durante 2 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se trató la mezcla de reacción con agua helada y solución acuosa de amoníaco para ajustar el pH a 8. A continuación, se extrajo la mezcla con EtOAc, y se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Después de la retirada del disolvente bajo

presión reducida, se lavó adicionalmente el producto bruto obtenido con éter etílico para dar el compuesto del título (1,66 g, 39 %) como un sólido blanco. EM: 182,0 (M+H)⁺.

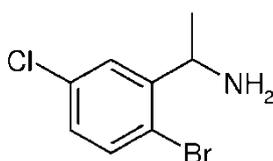
Intermedio A-2

5

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

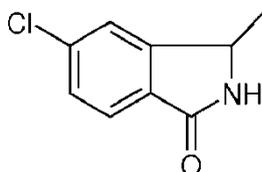


[A] 1-(2-bromo-5-cloro-fenil)-etilamina



A una solución agitada de 2-bromo-5-clorobenzonitrilo (80 g, 370 mmol) en THF (1000 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota EtMgBr (370 ml, 1110 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0-5 °C durante 5 horas antes de que se añadiera gota a gota MeOH (500 ml). Después de que se agitara la solución durante otros 15 min, se añadió cuidadosamente NaBH₄ (28 g, 740 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, se vertió la solución de reacción en agua, se extrajo con EtOAc (3 x). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un producto bruto, que se purificó por columna (éter de petróleo:EtOAc =3:1) para dar el compuesto del título (30 g, 35 %) como un aceite amarillento. EM: 235,5 (M+H)⁺.

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

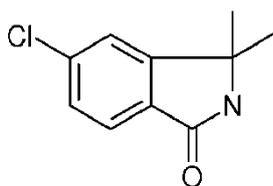


Se agitó una mezcla de 1-(2-bromo-5-clorofenil)etanamina (30 g, 127,9 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (3,2 g, 12,79 mmol) y DIPEA (49,5 g, 383,7 mmol) en DMF (1,2 l) en una autoclave bajo 2 MPa de CO a 130 °C durante 24 horas. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (500 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía (éter de petróleo:EtOAc = 3:1) para dar el compuesto del título (5,2 g, 23 %) como un sólido marrón. EM: 181,6 (M+H)⁺.

Intermedio A-3

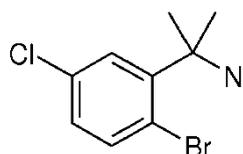
35

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



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

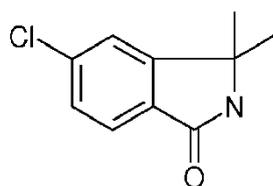
40



5 A una solución agitada de 2-bromo-5-cloro-benzonitrilo (10 g, 46 mmol) en THF (200 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota MeMgBr (77 ml, 230 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadió Ti(Oi-Pr)₄ (13 g, 46 mmol) y se agitó la solución durante otras 16 horas antes de que se desactivara con solución ac. de HCl y se lavara con EtOAc. Se ajustó la fase acuosa a pH ~10 con solución ac. de NaOH, y se extrajo con EtOAc (3x). Se concentraron las capas orgánicas combinadas para dar un producto del título bruto (3,8 g, 33 %) como un aceite, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 249,30 (M+H)⁺.

10

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

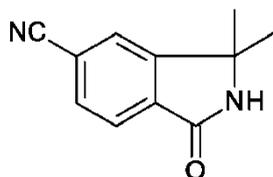


15 Se agitó una mezcla de 1-(2-bromo-5-cloro-fenil)-1-metil-etilamina (3,8 g, 15,3 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,4 g, 0,55 mmol) y DIPEA (6 g, 45,9 mmol) en DMF (20 ml) en una autoclave bajo 2 MPa de CO a 130 °C durante 16 horas. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (300 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (80 ml x2), se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título (1,13 g, 38 %) como un sólido marrón. EM: 195,70 (M+H)⁺

20

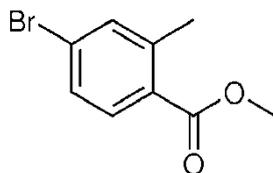
Intermedio A-4

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



25

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

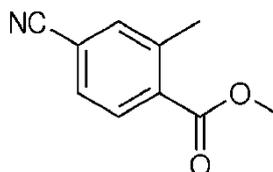


30

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

35

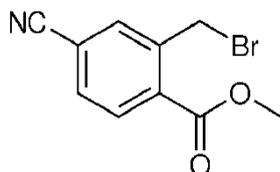
[B] Éster metílico del ácido 4-ciano-2-metil-benzoico



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

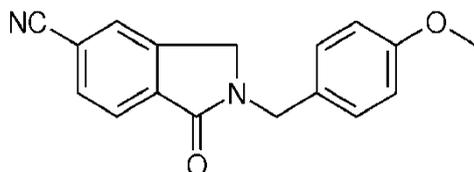
5

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



10 Se calentó una mezcla de éster metílico del ácido 4-ciano-2-metil-benzoico (12,5 g, 71,35 mmol), NBS (12,7 g, 71,35 mmol) y peróxido de dibenzoilo (BPO) (0,8 g, 3,28 mmol) en CCl₄ (200 ml) a temperatura de reflujo durante 3 horas. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró la mezcla de reacción. Se concentró a vacío el filtrado para dar un producto bruto (18,2 g) que se usó en la reacción de la siguiente etapa sin purificación adicional.

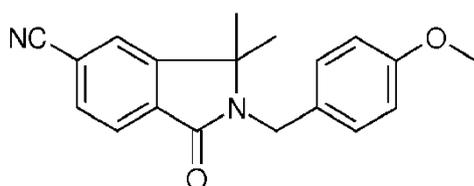
15 [D] 2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo



20 A una solución de éster metílico del ácido 2-bromometil-4-ciano-benzoico (18,1 g, 71,24 mmol) en THF (300 ml) se le añadió PMBNH₂ (23,4 g, 178,1 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la filtración a vacío, se concentró a vacío el residuo obtenido en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (11,69 g, 56,0 %) como un sólido.

25

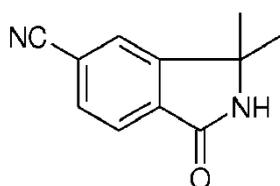
[E] 2-(4-metoxi-bencil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo



30 A una solución de 2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo (11,6 g, 41,7 mmol) en THF (300 ml) se le añadió NaH (8,34 g, 208,4 mmol, 60 % en aceite de vaselina) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora antes de que se añadiera yodometano (35,5 g, 250,1 mmol). Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 2 horas hasta que se consumió todo el material de partida. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió solución ac. sat. de NH₄Cl y se extrajo la mezcla con EtOAc (200 ml×3). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (7,22 g, 56,5 %) como un sólido.

35

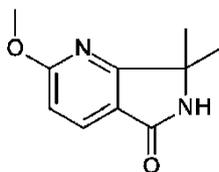
40 [F] 3,3-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo



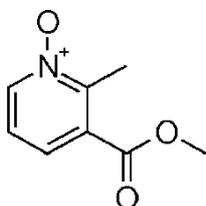
A una solución de 2-(4-metoxi-bencil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo (3,5 g, 11,42 mmol) en MeCN (70 ml) se le añadió CAN (18,79 g, 34,27 mmol) en 30 ml de agua a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción

resultante a 0 °C durante 1 hora hasta que se consumió todo el material de partida. Se extrajo la mezcla de reacción entre agua y EtOAc y se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (1,06 g, 49,8 %) como un sólido.

5

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

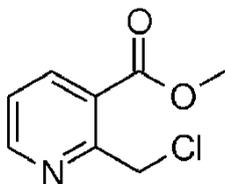
10

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

15

A una solución agitada de 2-metilnicotinato de metilo (95 g, 629 mmol) en DCM (1,5 l) se le añadió m-CPBA (119 g, 692 mmol) a 0 °C. A continuación, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas; posteriormente, se lavó con una mezcla de solución ac. sat. de Na₂SO₃ y NaHCO₃. A continuación, se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto (60 g, 57 % de rendimiento), que se usó en la reacción de la siguiente etapa sin purificación adicional.

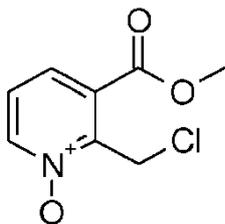
20

[B] 2-(clorometil)nicotinato de metilo

25

Se añadió el 1-óxido de 3-(metoxicarbonil)-2-metilpiridina bruto (35 g, 210 mmol) en pequeñas porciones a POCl₃ (300 g) a temperatura ambiente. Después de la adición, se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 3 horas antes de que se concentrara a vacío. Se vertió el residuo en agua helada, se neutralizó con solución ac. de NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt (125 ml x 3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un producto bruto que, a continuación, se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (12 g, 30 % de rendimiento).

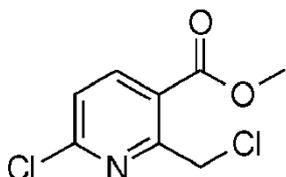
30

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

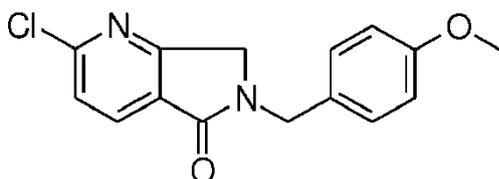
35

A una solución agitada de 2-(clorometil)nicotinato de metilo (20 g, 108 mmol) en DCM (300 ml) se le añadió m-CPBA (20,5 g, 119 mmol) a 0 °C. A continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas; posteriormente, se lavó la mezcla de reacción con una mezcla de solución ac. sat. de Na₂SO₃ y NaHCO₃. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar el producto del título bruto (20 g, 92 % de rendimiento), que se usó en la reacción de la siguiente etapa sin purificación adicional.

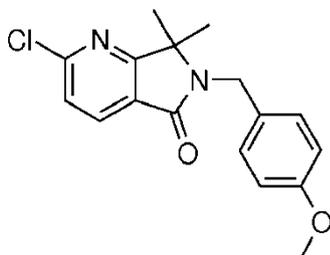
40

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

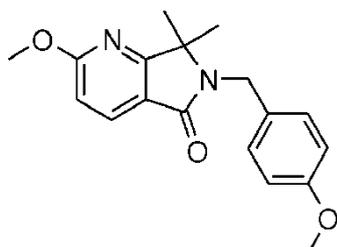
5 Se añadió el 1-óxido de 2-(clorometil)-3-(metoxicarbonil)piridina bruto (20 g, 99,5 mmol) en pequeñas porciones a POCl₃ (200 g) a temperatura ambiente. Se sometió a reflujo la mezcla durante 3 horas antes de que se concentrara a vacío. Se vertió el residuo en agua helada, se neutralizó con solución de NaHCO₃, y se extrajo con AcOEt (125 ml x 3). Se concentraron las capas orgánicas combinadas para dar el producto del título bruto (17 g, 78 % de rendimiento), que se usó en la reacción de la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

15 A una solución agitada de 6-cloro-2-(clorometil)nicotinato de metilo bruto (10 g, 45,4 mmol) en THF (150 ml) se le añadió PMBNH₂ (15,5 g, 113,5 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 16 horas antes de que se concentrara bajo presión reducida para dar un producto bruto. Después de lavado con MTBE (100 ml x 3), se obtuvo el compuesto del título (8,8 g, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM: 288,8 (M+H⁺, 1Cl).

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

25 A una solución de 2-cloro-6-(4-metoxi-bencil)-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (5,8 g, 20,0 mmol) en THF (50 ml) se le añadió hidruro de sodio (60 % en aceite de vaselina, 1,7 g, 42,0 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 30 min antes de que se añadiera yodometano (6,0 g, 42,0 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante la noche, se desactivó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc. A continuación, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar el producto bruto que, a continuación, se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (20 g de gel de sílice, acetato de etilo del 5 % al 20 % en DCM). Se obtuvo el compuesto del título (3,8 g, 57 %) como un sólido blanco. EM: 316,2 (M+H⁺).

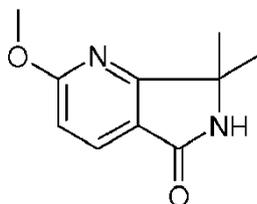
[G] 2-metoxi-6-(4-metoxi-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona

A una solución de 2-cloro-6-(4-metoxi-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (3,15 g, 10 mmol) en

DMF (30 ml) se le añadió metanolato de sodio (0,813 g, 15 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas, a continuación, se desactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (2,8 g, 90 %) como un sólido. EM: 313,1 (M+H⁺).

5

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



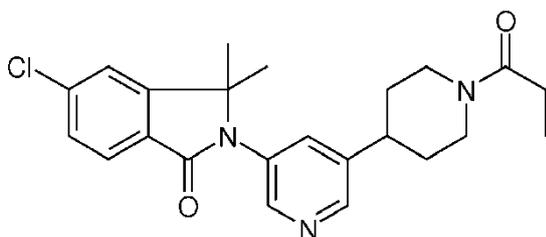
10 A una solución de 2-metoxi-6-(4-metoxi-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (0,31 g, 1,0 mmol) en CH₃CN (5 ml) se le añadió nitrato de amonio cérico (1,64 g, 3,0 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas antes de que se añadieran agua y EtOAc a la mezcla. Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que, a continuación, se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto del título (0,12 g, 63 %) como un sólido. EM: 193,1 (M+H⁺).

15

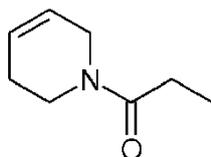
Ejemplo 1

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-propanoilpiperidin-4-il)piridin-3-il]isoindol-1-ona

20



[A] 1-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-propan-1-ona



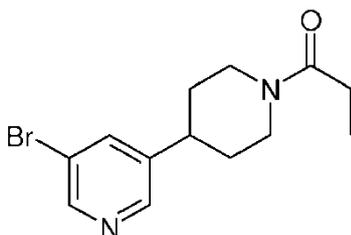
25

A una solución de 1,2,3,6-tetrahidro-piperidina (800 mg, 9,6 mmol) y trietilamina (1,82 g, 18 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió gota a gota cloruro de propionilo (1,06 g, 11,5 mmol). Después de la adición, se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de que se añadiera agua. Se lavó la capa orgánica con solución ac. sat. de bicarbonato de sodio y salmuera en secuencia y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la retirada de los disolventes, se obtuvo el producto bruto como un aceite amarillo (1,1 g) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 140,1 (M+H⁺).

30

[B] 1-(5-bromo-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-propan-1-ona

35



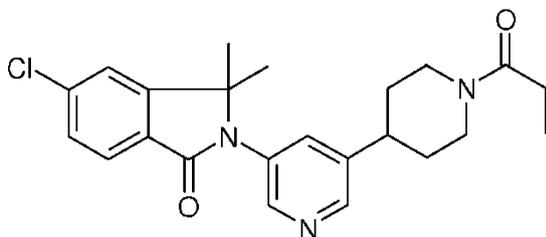
Se agitó durante la noche una mezcla de 1-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-propan-1-ona (708 mg, 5,1 mmol), 3-bromo-5-yodo-piridina (2,5 g, 8,8 mmol), trietilamina (1,03 g, 10,2 mmol), ácido fórmico (350 mg, 7,65 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (360 mg, 0,51 mmol) en DMF (12 ml) a 90 °C bajo nitrógeno. Después de

40

enfriamiento a temperatura ambiente, se trató la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la retirada de los disolventes, se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título como una mezcla con su regioisómero en menor cantidad (proporción = aprox. 9:1) y como un aceite amarillo (200 mg). EM: 298,6 (M+H)⁺.

5

[C] 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-propanoilpiperidin-4-il)piridin-3-il]isoindol-1-ona



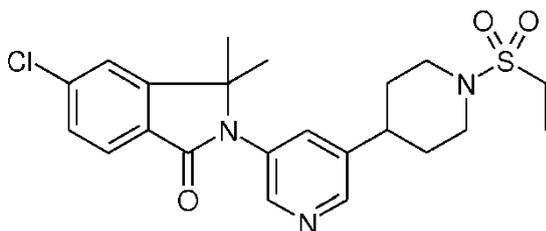
10 Se disolvió una mezcla de 5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-3, 200 mg, 1,02 mmol), 1-(5-bromo-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-propan-1-ona (200 mg, 0,67 mmol), CuI (40 mg, 0,21 mmol), (1S, 2S)-ciclohexano-1,2-diamina (48 mg, 0,42 mmol) y Cs₂CO₃ (460 mg, 1,41 mmol) en dioxano (5 ml). Se sometió la mezcla de reacción a reacción con microondas a 150 °C durante 2,5 horas antes de que se vertiera en NaHCO₃ ac. (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml, 3x). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un producto bruto que, a continuación, se purificó por prep-HPLC para proporcionar el compuesto del título (36 mg, 13 %) como un sólido blanco. EM: 412,3 (M+H)⁺.

15

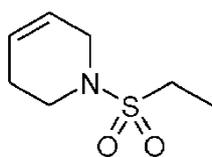
Ejemplo 2

20

5-cloro-2-[5-(1-etilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona

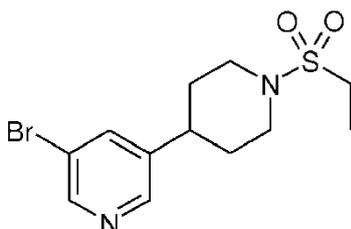


25 [A] 1-etanosulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridina



30 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1[A], se usó cloruro de etanosulfonilo para proporcionar un producto bruto como un sólido blanco (89 %). EM: 176,1 (M+H)⁺.

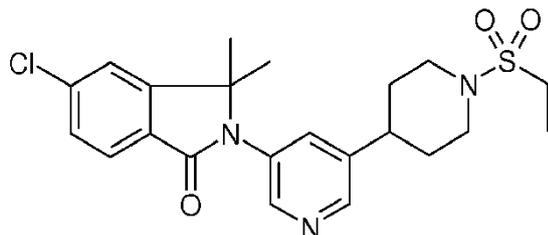
[B] 5-bromo-1'-etanosulfonil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinilo



35

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1[B], se usó 1-etanosulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridina para proporcionar el compuesto del título como una mezcla con su regioisómero (proporción: aprox. 1:1) y como un aceite amarillento (250 mg). EM: 335,1 (M+H)⁺.

[C] 5-cloro-2-[5-(1-etilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona

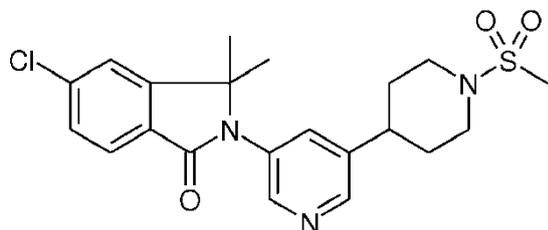


- 5 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1[C], se usó 5-bromo-1'-etanosulfonil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinilo para proporcionar el compuesto del título (9 mg) como un sólido blanco. EM: 448,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

10

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]isoindol-1-ona

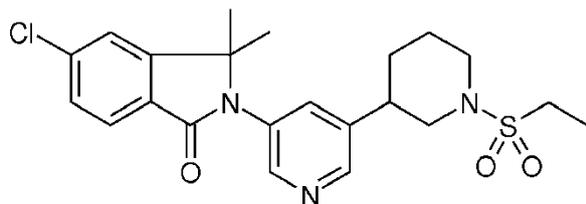


- 15 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1, se usaron cloruro de metanosulfonilo (etapa A), 1-metanosulfonil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (etapa B) y 5-bromo-1'-metanosulfonil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinilo (etapa C) para proporcionar el compuesto del título (26 mg) como un sólido blanco. EM: 434,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

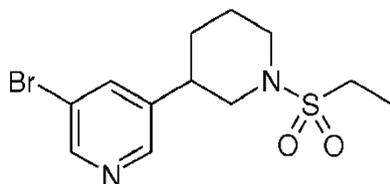
20

5-cloro-2-[5-(1-etilsulfonilpiperidin-3-il)piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona



25

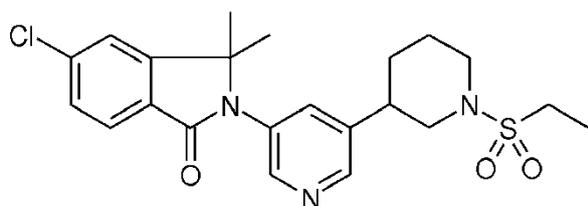
[A] 5'-bromo-1-etanosulfonil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-[3,3']bipiridinilo



- 30 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1[B], se usó 1-etanosulfonil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillento (250 mg) en una mezcla con su regioisómero (proporción: aprox. 1:1). EM: 335,1 (M+H)⁺.

35

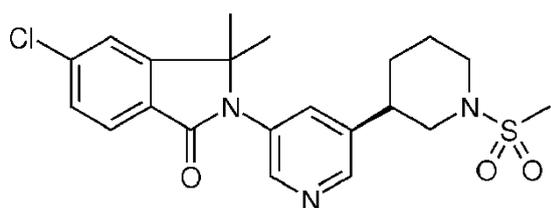
[B] 5-cloro-2-[5-(1-etilsulfonilpiperidin-3-il)piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1[C], se usó 5-bromo-1'-etanosulfonyl-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4]bipiridinilo para proporcionar el compuesto del título (8 mg) como un sólido blanco. EM: 448,2 (M+H)⁺.

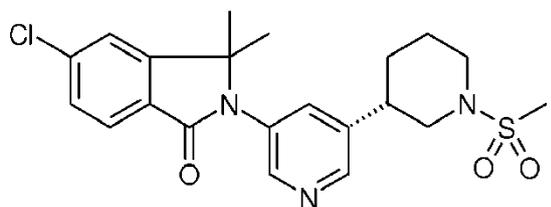
Ejemplo 5 y ejemplo 6

(+)-5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[(3R o 3S)-1-metilsulfonylpiperidin-3-il]piridin-3-il]isoindol-1-ona y (-)-5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[(3S o 3R)-1-metilsulfonylpiperidin-3-il]piridin-3-il]isoindol-1-ona



(+) - Ejemplo 5

y

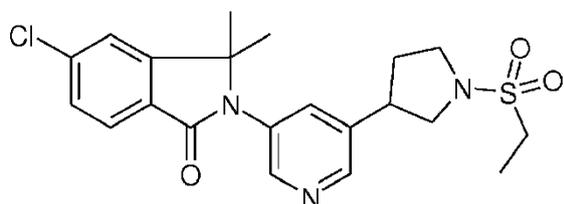


(-) - Ejemplo 6

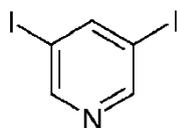
Se sometió una mezcla enantiómera de 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-metilsulfonylpiperidin-3-il)piridin-3-il]isoindol-1-ona (preparada de forma análoga a los procedimientos descritos para la preparación del ejemplo 4) a separación por SFC (AD, 250 mm x 30 mm, 20 um, fase móvil A: CO₂ supercrítico, B: EtOH (NH₃.H₂O al 0,05 %), A : B = 55:45 a 80 ml/min) para dar (+)-5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[(3R o 3S)-1-metilsulfonylpiperidin-3-il]piridin-3-il]isoindol-1-ona (2,4 mg, ejemplo 5), EM: 434,2 (M+H)⁺ y (-)-5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[(3S o 3R)-1-metilsulfonylpiperidin-3-il]piridin-3-il]isoindol-1-ona (2 mg, ejemplo 6). EM: 434,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

5-cloro-2-[5-(1-etilsulfonylpirrolidin-3-il)piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona



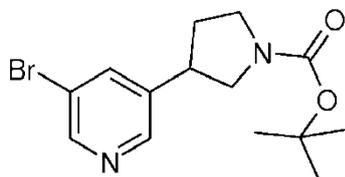
[A] 3,5-diiodo-piridina



Se agitó una mezcla de 3,5-dibromo-piridina (20 g, 84 mmol), CuI (4,76 g, 25 mmol), KI (83,7 g, 504 mmol) y *N,N'*-dimetil-etano-1,2-diamina (4,4 g, 50,4 mmol) en dioxano (400 ml) a 110 °C durante 16 horas. Se filtró la solución de

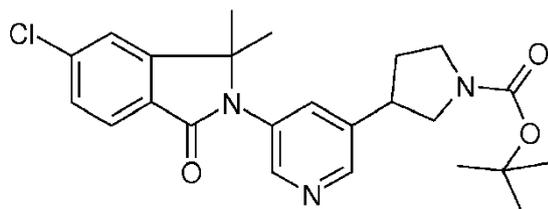
reacción y se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar un sólido bruto que se lavó con EtOAc (100 ml) y DCM (100 ml) para dar el producto del título como un sólido blanco (13 g, 47 %). EM: 331,5 (M+H)⁺. Se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 [B] Éster *tert*-butílico del ácido 3-(5-bromo-piridin-3-il)-pirrolidin-1-carboxílico



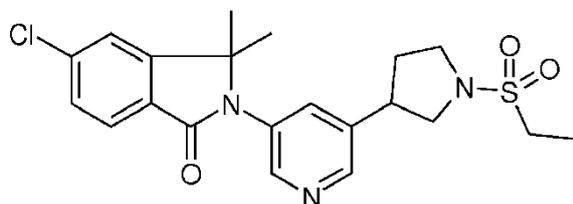
10 A una suspensión de polvo de Zn (1,1 g, 16,6 mmol) en DMA (15 ml) se le añadió una mezcla de TMSCl y 1,2-dibromoetano (1,2 ml, 7 : 5). Se agitó la mezcla a 40 °C durante 15 min antes de que se añadiera una solución de éster *tert*-butílico del ácido 3-yodo-pirrolidin-1-carboxílico (4,5 g, 15,1 mmol) en DMA (15 ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió una mezcla de 3,5-diiodo-piridina (6 g, 18,1 mmol), CuI (435 mg, 2,3 mmol) y PdCl₂(dppf) (1,42 g, 1,8 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 90 °C durante 16 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua (200 ml), se extrajo con EtOAc (100 ml, 3x), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró a vacío para dar un producto bruto que se purificó por pre-HPLC para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (80 mg, 1,4 %). EM: 327,2 (M+H)⁺.

20 [C] Éster *tert*-butílico del ácido 3-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-carboxílico



25 Se agitó una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido 3-(5-bromo-piridin-3-il)-pirrolidin-1-carboxílico (80 mg, 0,21 mmol), 5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (49 mg, 0,25 mmol), *N,N*-dimetilbenzeno-1,2-diamina (19 mg, 0,13 mmol), CuI (12 mg, 0,064 mmol) y Cs₂CO₃ (137 mg, 0,42 mmol) en dioxano (5 ml) a 150 °C bajo microondas durante 2 horas. Se vertió la mezcla resultante en agua (50 ml) y se extrajo la capa acua con EtOAc (30 ml, 3x). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron a vacío para dar un producto del título bruto (70 mg, 74 %). Se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

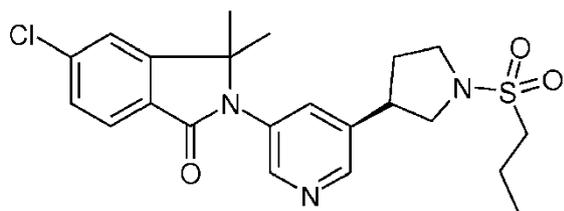
30 [D] 5-cloro-2-[5-(1-etilsulfonilpirrolidin-3-il)piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona



35 Se agitó una solución de éster *tert*-butílico del ácido 3-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-carboxílico (70 mg, 0,16 mmol) y TFA (5 ml) en DCM (25 ml) a 0 °C durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida antes de que se añadiera agua (20 ml). Se ajustó el pH a 9 con solución ac. de Na₂CO₃ y se extrajo la mezcla con DCM (30 ml, 3x). Se concentraron las capas orgánicas combinadas a vacío para dar un aceite. Se agitó este aceite marrón y TEA (32,3 mg, 0,32 mmol) en DCM (25 ml) a 0 °C antes de que se añadiera cloruro de etanosulfonilo (41 mg, 0,32 mmol). Después de agitarse durante 30 min, se concentró la solución de reacción bajo presión reducida para dar un producto bruto que se purificó por pre-HPLC para dar el compuesto del título (12 mg, 18 %) como un sólido blanco. EM: 433,8 (M+H)⁺.

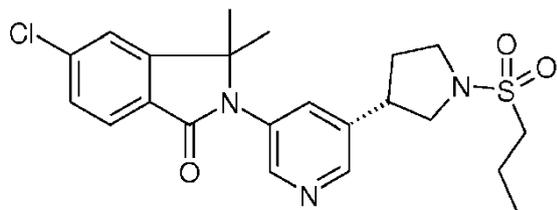
45 Ejemplo 8 y ejemplo 9

(+)-5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[(3R o 3S)-1-propilsulfonilpirrolidin-3-il]piridin-3-il]isoindol-1-ona y (-)-5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[(3S o 3R)-1-propilsulfonilpirrolidin-3-il]piridin-3-il]isoindol-1-ona



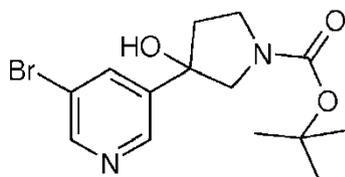
(+)-Ejemplo 8

5 y



(-)-Ejemplo 9

[A] Éster *tert*-butílico del ácido 3-(5-bromo-piridin-3-il)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico

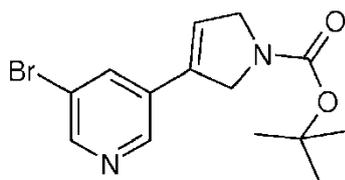


10

A una solución en agitación de 3,5-dibromo-piridina (30 g, 0,13 mol) en Et₂O (500 ml) se le añadió n-BuLi (50 ml, 0,13 mol) a -78 °C bajo N₂. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 1 hora. A continuación, se añadió la solución de éster *tert*-butílico del ácido 3-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (23,7 g, 0,13 mol) en Et₂O (100 ml) a -78 °C y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto del título (20 g, 44 %) como un sólido amarillo. EM: 343,1 (M+H)⁺.

15

[B] Éster *tert*-butílico del ácido 3-(5-bromo-piridin-3-il)-2,5-dihidro-pirrol-1-carboxílico

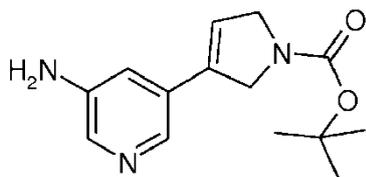


25

A una solución de éster *tert*-butílico del ácido 3-(5-bromo-piridin-3-il)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (15 g, 0,044 mol) en DCM se le añadió Et₃N (8,9 g, 0,088 mol) y MsCl (15,1 g, 0,132 mol) a 0 °C. Se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en agua helada y se extrajo con DCM. Se lavó la capa orgánica con solución ac. sat. de NH₄Cl, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto del título (10 g, 67 %) como un sólido amarillo. EM: 325,1 (M+H)⁺.

30

[C] Éster *tert*-butílico del ácido 3-(5-amino-piridin-3-il)-2,5-dihidro-pirrol-1-carboxílico



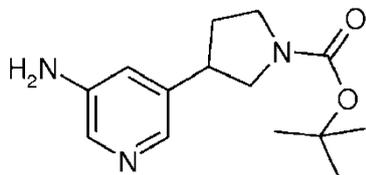
35

En un tubo a presión con tapa roscada, a una mezcla de CuI (0,1 g, 3 mmol), H-Hyp-OH (0,11 g, 0,62 mmol) y éster *tert*-butílico del ácido 3-(5-bromo-piridin-3-il)-2,5-dihidro-pirrol-1-carboxílico (0,5 g, 1,5 mmol) en DMSO (25 ml) se le

añadió $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ concentrado (20 ml). Se calentó durante la noche a 80°C . Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con solución ac. sat. de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a vacío para dar un compuesto del título bruto (0,35 g, 86 %) como un aceite. EM: 261,3 (M+H)⁺. Se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5

[D] Éster *tert*-butílico del ácido 3-(5-amino-piridin-3-il)-pirrolidin-1-carboxílico

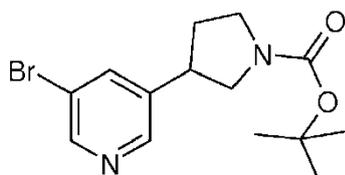


10

Se trató una solución de éster *tert*-butílico del ácido 3-(5-amino-piridin-3-il)-2,5-dihidro-pirrol-1-carboxílico (0,3 g, 0,011 mol) en MeOH (10 ml) con Pd/C (0,1 g). Se evacuó el matraz y se relleno tres veces de H_2 y se agitó durante la noche bajo atmósfera de H_2 (0,35 MPa (50 psi)) a 25°C . Se filtró la mezcla y se concentró para dar el compuesto del título (0,3 g, cuant.) como un aceite. EM: 264,2 (M+H)⁺. Se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

[E] Éster *tert*-butílico del ácido 3-(5-bromo-piridin-3-il)-pirrolidin-1-carboxílico



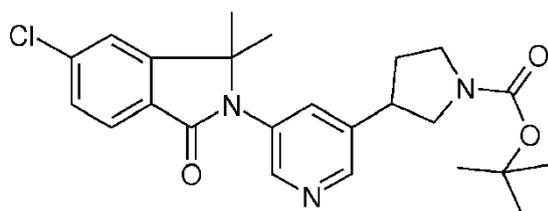
20

A una solución agitada de éster *tert*-butílico del ácido 3-(5-amino-piridin-3-il)-pirrolidin-1-carboxílico en MeCN (50 ml) se le añadió $t\text{-BuNO}_2$ (1,2 g, 9,4 mmol) a 0°C . Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 hora antes de que se añadiera CuBr_2 (1,6 g, 7,2 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se vertió la mezcla en salmuera, se extrajo con DCM. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto del título (1,08 g, 48 %) como un sólido blanco. EM: 329,1 (M+H)⁺.

25

[F] Éster *tert*-butílico del ácido 3-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-carboxílico

30

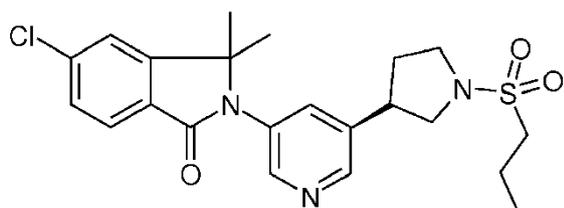


Se agitó una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido 3-(5-bromo-piridin-3-il)-pirrolidin-1-carboxílico (80 mg, 0,21 mmol), 5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (49 mg, 0,25 mmol), N,N -dimetilbenceno-1,2-diamina (19 mg, 0,13 mmol), CuI (12 mg, 0,064 mmol) y Cs_2CO_3 (137 mg, 0,42 mmol) en dioxano (5 ml) a 150°C bajo microondas durante 2 horas. Se vertió la mezcla resultante en agua (50 ml). Se extrajo la capa acua con EtOAc (30 ml, 3x). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío para dar un producto del título bruto (70 mg, 74 %) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

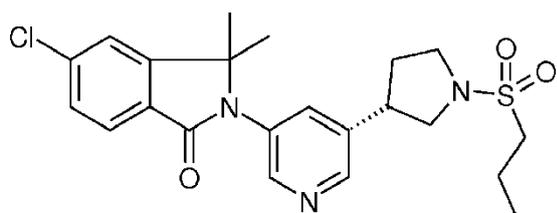
40

[G] (+)-5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[(3R o 3S)-1-propilsulfonylpirrolidin-3-il]piridin-3-il]isoindol-1-ona y (-)-5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[(3S o 3R)-1-propilsulfonylpirrolidin-3-il]piridin-3-il]isoindol-1-ona



(+) - Ejemplo 8

y



(-) - Ejemplo 9

5

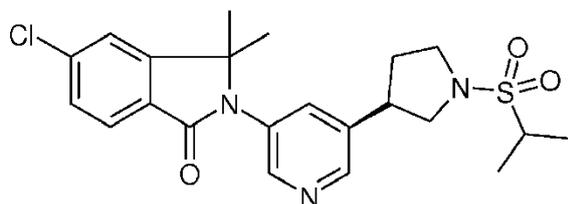
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 7 (etapa D), se usó cloruro de propano-1-sulfonilo para proporcionar una mezcla racémica del compuesto del título (10 mg), que, después de separación por SFC (columna: chiralPak AD-H, 250 × 30 mm de DI; fase móvil: A para CO₂ y B para metanol (NH₃.H₂O al 0,1 %); gradiente: B al 40 %; caudal: 50 ml/min), da (+)-5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[(3R o 3S)-1-propilsulfonilpirrolidin-3-il]piridin-3-il]isoindol-1-ona (2,9 mg, ejemplo 8), EM: 448,2 (M+H)⁺ y (-)-5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[(3S o 3R)-1-propilsulfonilpirrolidin-3-il]piridin-3-il]isoindol-1-ona (2,5 mg, ejemplo 9). EM: 448,2 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 10 y ejemplo 11

15

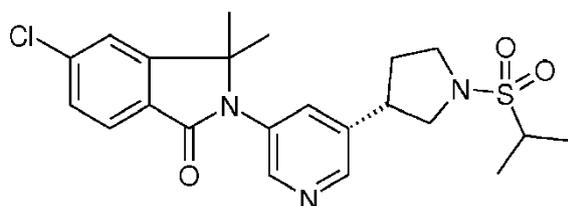
(+)-5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[(3R o 3S)-1-propan-2-ilsulfonilpirrolidin-3-il]piridin-3-il]isoindol-1-ona y (-)-5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[(3S o 3R)-1-propan-2-ilsulfonilpirrolidin-3-il]piridin-3-il]isoindol-1-ona



(+) - Ejemplo 10

20

y



(-) - Ejemplo 11

25

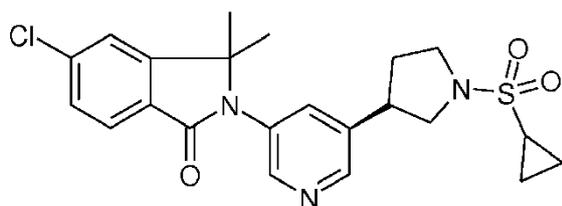
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 7 (etapa D), se usó cloruro de propano-2-sulfonilo para proporcionar una mezcla racémica del compuesto del título (13 mg), que, después de separación por SFC (columna: chiralPak AD-H, 250 × 30 mm de DI; fase móvil: A para CO₂ y B para metanol (NH₃.H₂O al 0,1 %); gradiente: B al 40 %; caudal: 50 ml/min), da el compuesto del título (+)-5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[(3R o 3S)-1-propan-2-ilsulfonilpirrolidin-3-il]piridin-3-il]isoindol-1-ona (4 mg, ejemplo 10), EM: 448,1 (M+H)⁺ y (-)-5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[(3S o 3R)-1-propan-2-ilsulfonilpirrolidin-3-il]piridin-3-il]isoindol-1-ona (3,1 mg, ejemplo 11). EM: 448,1 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 12 y ejemplo 13

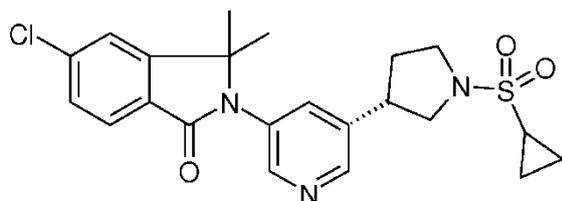
35

(+)-5-cloro-2-[5-[(3R o 3S)-1-ciclopropilsulfonilpirrolidin-3-il]piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona y (-)-5-cloro-2-[5-[(3S o 3R)-1-ciclopropilsulfonilpirrolidin-3-il]piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona



(+) - Ejemplo 12

y

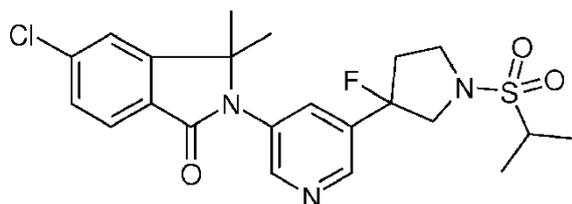


(-) - Ejemplo 13

5

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 7 (etapa D), se usó cloruro de ciclopropanosulfonilo para proporcionar una mezcla racémica del compuesto del título (17 mg), que, después de separación por SFC (columna: chiralPak AD-H, 250 × 30 mm de DI; fase móvil: A para CO₂ y B para metanol (NH₃.H₂O al 0,1 %); gradiente: B al 40 %; caudal: 50 ml/min), da el compuesto del título (+)-5-cloro-2-[5-[(3R o 3S)-1-ciclopropilsulfonylpirrolidin-3-il]piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona (4,7 mg, ejemplo 12), EM: 446,1 (M+H)⁺ y (-)-5-cloro-2-[5-[(3S o 3R)-1-ciclopropilsulfonylpirrolidin-3-il]piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona (4,1 mg, ejemplo 13). EM: 446,1 (M+H)⁺

10

15 **Ejemplo 14****5-cloro-2-[5-(3-fluoro-1-propan-2-ilsulfonylpirrolidin-3-il)piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona**

20

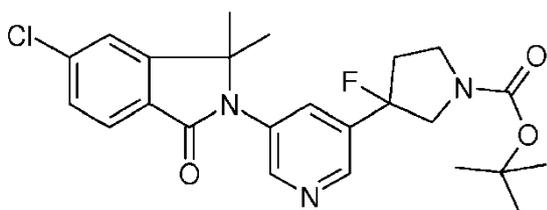
[A] Éster *tert*-butílico del ácido 3-(5-bromo-piridin-3-il)-3-fluoro-pirrolidin-1-carboxílico

Se añadió gota a gota DAST (1,3 g, 8 mmol) a una solución de éster *tert*-butílico del ácido 3-(5-bromo-piridin-3-il)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (ejemplo 8[A]) (1,37 g, 4 mmol) en DCM a 0 °C. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Después de que la CL-EM y TLC mostrara la completitud del material de partida, se introdujo lentamente solución ac. de NaHCO₃ en la mezcla de reacción. Se secó la capa orgánica separada sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío para dar un residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:EA = 1:1) para dar el compuesto del título (410 mg, 30 %) como un sólido amarillo.

30

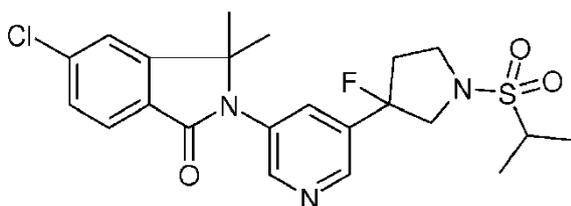
[B] Éster *tert*-butílico del ácido 3-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-il]-3-fluoro-pirrolidin-1-carboxílico

35



5 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 7[C], se usó éster *terc*-butílico del ácido 3-(5-bromo-piridin-3-il)-3-fluoro-pirrolidin-1-carboxílico para proporcionar el compuesto del título como un producto bruto. Se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 345,1 (M+H)⁺.

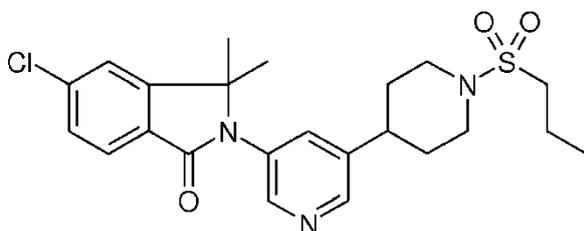
[C] 5-cloro-2-[5-(3-fluoro-1-propan-2-ilsulfonil)pirrolidin-3-il]piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona



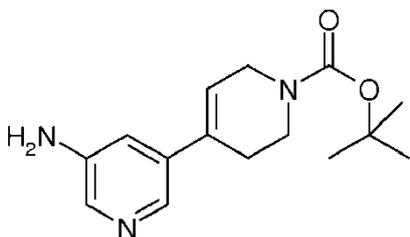
10 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 7[D], se usó cloruro de propano-2-sulfonilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. EM: 466,2 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 15**

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-propilsulfonil)piperidin-4-il]piridin-3-il]isoindol-1-ona

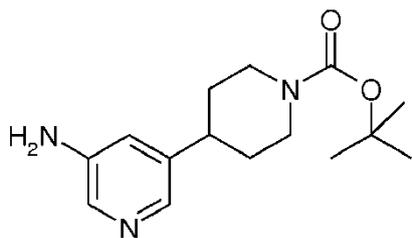


20 [A] Éster *terc*-butílico del ácido 5-amino-3',6'-dihidro-2'*H*-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico



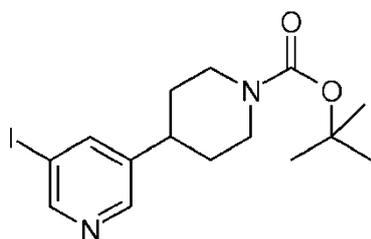
25 Se calentó una mezcla de 5-bromopiridin-3-amina (5,5 g, 31,79 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (9,83 g, 31,79 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1 g), Cs₂CO₃ (20,72 g) en dioxano (80 ml) y H₂O (2 ml) a temperatura de reflujo durante 12 horas. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (300 ml) y se lavó la capa orgánica con salmuera (80 ml, 2x), se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía (éter de petróleo:acetato de etilo= 10:1) para dar el compuesto del título (7 g) como un sólido amarillo. EM: 276,5 (M+H)⁺.

30 [B] Éster *terc*-butílico del ácido 5-amino-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico



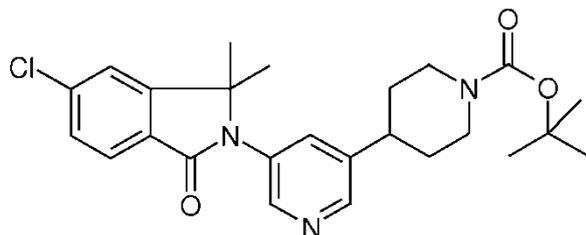
5 Se agitó una mezcla de 5-amino-5',6'-dihidro-[3,4'-bipiridina]-1'(2'H)-carboxilato de *terc*-butilo (7 g, 25,4 mmol) y Pd/C (700 mg) en MeOH (50 ml) bajo 0,24 MPa (35 psi) de H₂ a temperatura ambiente durante 8 horas. Después de que la TLC (éter de petróleo:EtOAc = 3:1) mostrara el consumo completo del material de partida, se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a vacío para dar un producto bruto (7 g). Se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 278,0 (M+H)⁺.

10 [C] Éster *terc*-butílico del ácido 5-yodo-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico



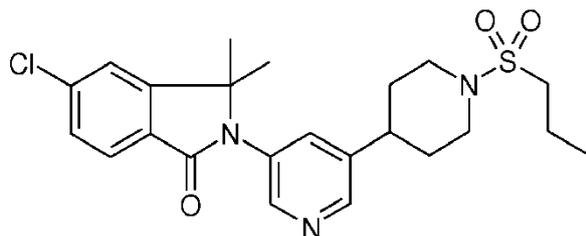
15 A una mezcla de 4-(5-aminopiridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (7 g, 25,2 mmol) y p-TsOH (8,7 g, 50,48 mmol) en MeCN (100 ml) se le añadió gota a gota una solución de KI (6,28 g, 37,86 mmol) y NaNO₂ (2,61 g, 37,86 mmol) en agua (20 ml) a -10 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 2 horas. Después de que la TLC (éter de petróleo:EtOAc = 3:1) mostrara el consumo completo del material de partida, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (300 ml) y se basificó con solución ac. de NaHCO₃ a pH= 8. Se extrajo la capa acua con EtOAc (300 ml, 3x), y se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (200 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (EA:éter de petróleo = 1:1) para dar el compuesto del título (5,5 g) como un sólido amarillo. EM: 332,7 (M+H)⁺.

20 [D] Éster *terc*-butílico del ácido 5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico



25 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 7[C], se usó éster *terc*-butílico del ácido 5-yodo-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico para proporcionar el compuesto del título como un producto bruto. Se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 456,1 (M+H)⁺.

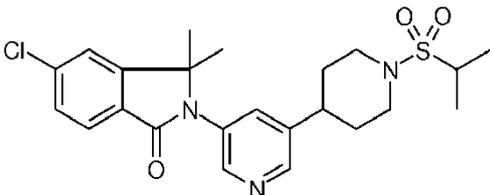
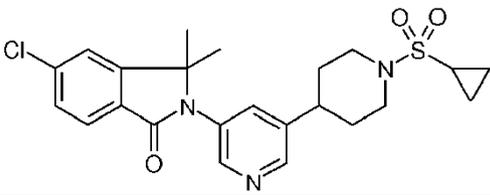
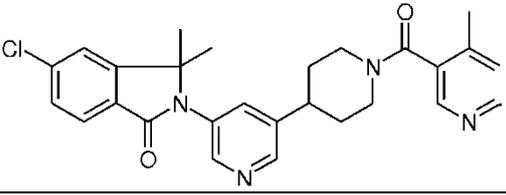
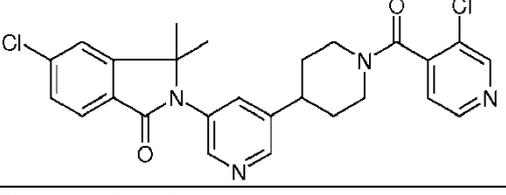
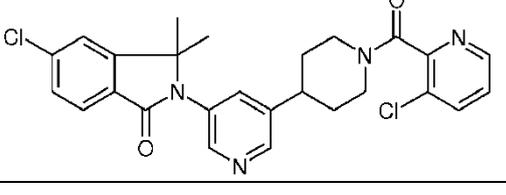
30 [E] 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-propilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]isoindol-1-ona



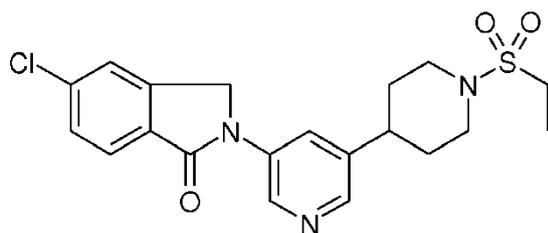
35 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 7[D], se usó cloruro de propano-1-sulfonilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. EM: 462,1 (M+H)⁺

Los siguientes ejemplos enumerados en la tabla 1 se prepararon de forma análoga a los procedimientos descritos para la preparación del ejemplo 15 usando materiales de partida apropiados:

5 **Tabla 1**

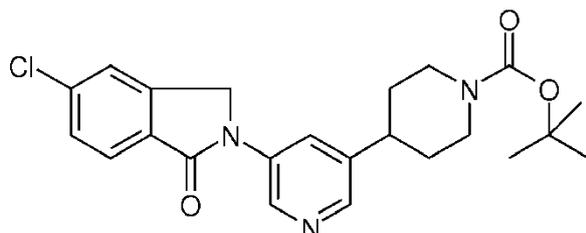
Ej.	Denominación	Reactivo	EM (M+H ⁺)
16	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-propan-2-ilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]isoindol-1-ona		462,1
17	5-cloro-2-[5-(1-ciclopropilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona		460,1
18	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[1-(4-metilpiridin-3-carbonil)piperidin-4-il]piridin-3-il]isoindol-1-ona		475,2
19	5-cloro-2-[5-[1-(3-cloropiridin-4-carbonil)piperidin-4-il]piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona		495,1
20	5-cloro-2-[5-[1-(3-cloropiridin-2-carbonil)piperidin-4-il]piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona		495,2

Ejemplo 2110 **5-cloro-2-[5-(1-etilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3H-isoindol-1-ona**



[A] Éster *terc*-butílico del ácido 5-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[3,4']bipiridinil-1-carboxílico

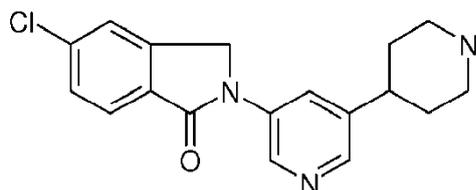
5



Se agitó una mezcla de 5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (71 mg, 0,43 mmol), éster *terc*-butílico del ácido 5-yodo-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[3,4']bipiridinil-1-carboxílico (150 mg, 0,38 mmol) (ejemplo 15[C]), CuI (22 mg, 0,11 mmol), (1*S*, 2*S*)-ciclohexano-1,2-diamina (0,03 ml, 0,22 mmol) y K₃PO₄ (165 mg, 0,77 mmol) en dioxano (10 ml) a 120 °C durante 2 horas. Se vertió la mezcla resultante en agua (50 ml) y se extrajo la capa acusa con EtOAc (30 ml, 3x). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío para obtener un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:PE = 1:1) para dar el compuesto del título (100 mg, 61 %) como una espuma amarilla. EM: 428,1 (M+H)⁺.

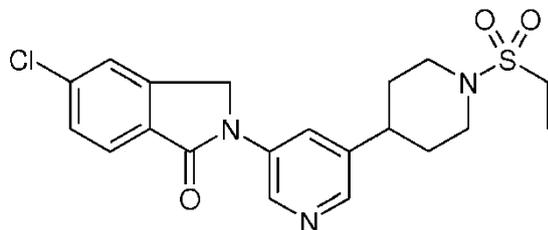
15

[B] 5-cloro-2-(1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-5-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



Se agitó una mezcla de 5-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[3,4']bipiridinil-1-carboxílico (100 mg) y cloruro de acetilo (0,56 ml) en metanol (12 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de su concentración a vacío, dio un producto bruto que se usó sin purificación adicional como una espuma amarillo claro. EM: 328,1 (M+H)⁺.

[C] 5-cloro-2-[5-(1-etilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3*H*-isoindol-1-ona

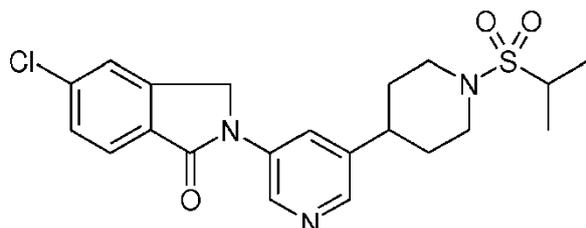


A una solución marrón agitada de 5-cloro-2-(1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-5-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (33 mg, 0,1 mmol) y Et₃N (0,50 ml) en DCM (5 ml) se le añadió cloruro de etanosulfonilo (0,014 ml, 0,13 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 hora. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (2 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo por pre-HPLC para dar el compuesto del título (18 mg, 43 %) como una espuma blanca. EM: 420,1 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 22

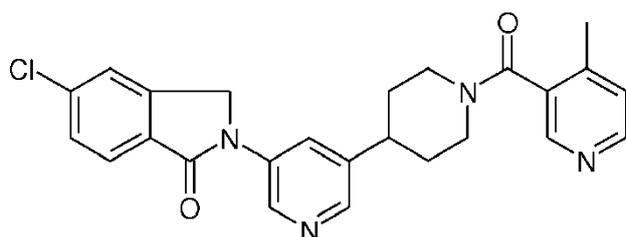
5-cloro-2-[5-(1-propan-2-ilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3*H*-isoindol-1-ona



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 21[C], se usó cloruro de propano-2-sulfonilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. EM: 434,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 23

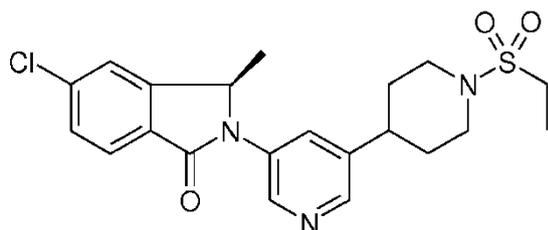
5-cloro-2-[5-[1-(4-metilpiridin-3-carbonil)piperidin-4-il]piridin-3-il]-3H-isoindol-1-ona



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 21[C], se usó cloruro de 4-metilnicotinoilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. EM: 447,1 (M+H)⁺.

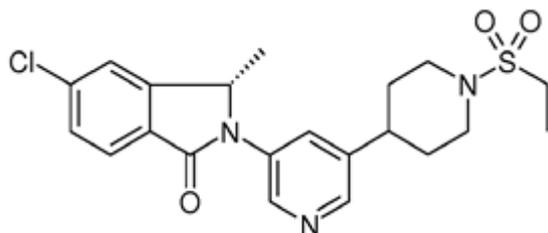
Ejemplo 24 y ejemplo 25

(+)-(3R o 3S)-5-cloro-2-[5-(1-etilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3-metil-3H-isoindol-1-ona y (-)-(3S o 3R)-5-cloro-2-[5-(1-etilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3-metil-3H-isoindol-1-ona



(+) - Ejemplo 24

y

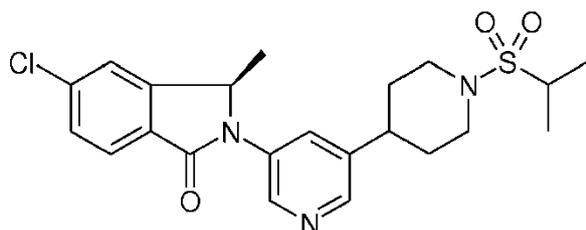


(-) - Ejemplo 25

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 21, se usaron 5-cloro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-2) (etapa A) y cloruro de etanosulfonilo (etapa C) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica bruta (50 mg), que, después de separación por SFC (IC, 250 mm x 50 mm, 5 μm, fase móvil A: CO₂ supercrítico, B: etanol (NH₃.H₂O al 0,05 %), A: B = 50:50 a 2 ml/min), da (+)-(3R o 3S)-5-cloro-2-[5-(1-etilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3-metil-3H-isoindol-1-ona (12 mg, ejemplo 24) como una espuma blanquecina, EM: 434,1 (M+H)⁺ y (-)-(3S o 3R)-5-cloro-2-[5-(1-etilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3-metil-3H-isoindol-1-ona (15 mg, ejemplo 25) como una espuma blanquecina. EM: 434,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 26 y ejemplo 27

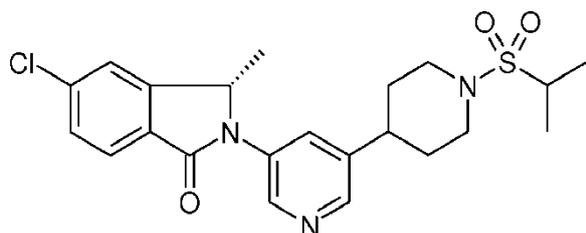
(+)-(3R o 3S)-5-cloro-3-metil-2-[5-(1-propan-2-ilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3H-isoindol-1-ona y (-)-(3S o 3R)-5-cloro-3-metil-2-[5-(1-propan-2-ilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3H-isoindol-1-ona



(+) - Ejemplo 26

5

y

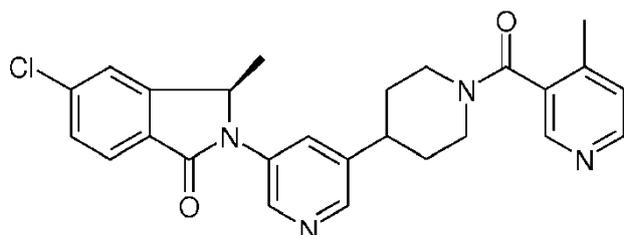


(-) - Ejemplo 27

10 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 21, se usaron 5-cloro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-2) (etapa A) y cloruro de propano-2-sulfonilo (etapa C) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica bruta (20 mg), que, después de separación por SFC (IC, 250 mm x 15 50 mm, 5 um, fase móvil A: CO₂ supercrítico, B: etanol (NH₃H₂O al 0,05 %), A:B = 50:50 a 2 ml/min), da (+)-(3R o 3S)-5-cloro-3-metil-2-[5-(1-propan-2-ilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3H-isoindol-1-ona (4 mg, ejemplo 26) como una espuma blanquecina, EM:448,1 (M+H)⁺ y (-)-(3S o 3R)-5-cloro-3-metil-2-[5-(1-propan-2-ilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3H-isoindol-1-ona (5 mg, ejemplo 27) como una espuma blanquecina. EM: 448,1 (M+H)⁺.

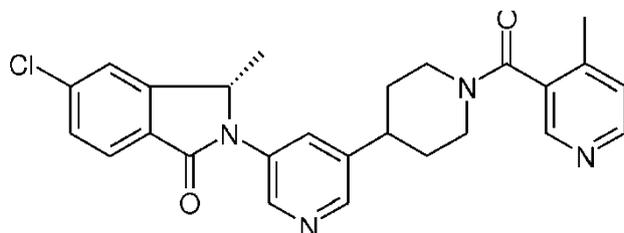
Ejemplo 28 y ejemplo 29

20 (+)-(3R o 3S)-5-cloro-3-metil-2-[5-[1-(4-metilpiridin-3-carbonil)piperidin-4-il]piridin-3-il]-3H-isoindol-1-ona y (-)-(3S o 3R)-5-cloro-3-metil-2-[5-[1-(4-metilpiridin-3-carbonil)piperidin-4-il]piridin-3-il]-3H-isoindol-1-ona



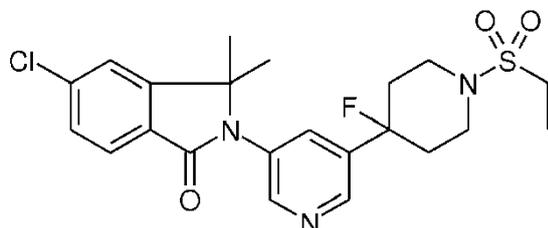
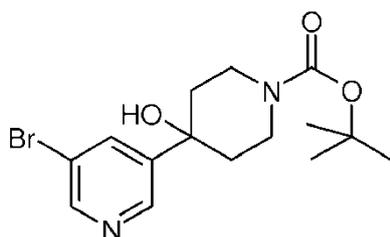
(+) - Ejemplo 28

25 y

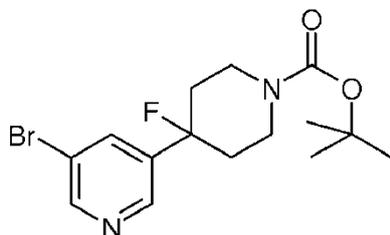


(-) - Ejemplo 29

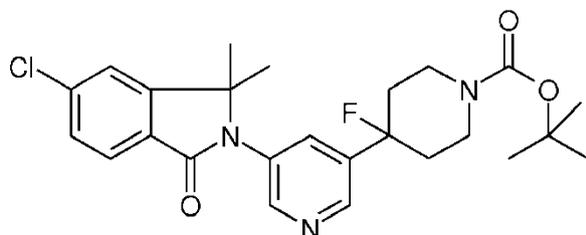
30 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 21, se usaron 5-cloro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-2) (etapa A) y cloruro de 4-metil-nicotinoilo (etapa C) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica bruta (50 mg), que, después de separación por SFC (IC, 250 mm x 35 50 mm, 5 um, fase móvil A: CO₂ supercrítico, B: etanol (NH₃.H₂O al 0,05 %), A:B = 50:50 a 2 ml/min), da (+)-(3R o 3S)-5-cloro-3-metil-2-[5-[1-(4-metilpiridin-3-carbonil)piperidin-4-il]piridin-3-il]-3H-isoindol-1-ona (13 mg, ejemplo 28) como una espuma amarillenta, EM: 461,1 (M+H)⁺ y (-)-(3S o 3R)-5-cloro-3-metil-2-[5-[1-(4-metilpiridin-3-carbonil)piperidin-4-il]piridin-3-il]-3H-isoindol-1-ona (17 mg, ejemplo 29) como una espuma amarillenta. EM: 461,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 30**5-cloro-2-[5-(1-etilsulfonil-4-fluoropiperidin-4-il)piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona****[A] Éster *tert*-butílico del ácido 5-bromo-4'-hidroxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico**

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 8[A], se usó éster *tert*-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico para proporcionar el compuesto del título (2 g, 56 %) como un sólido blanco. EM: 357,0 (M+H)⁺

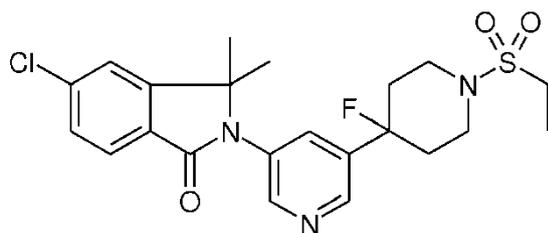
[B] Éster *tert*-butílico del ácido 5-bromo-4'-fluoro-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 14[A], se usó éster *tert*-butílico del ácido 5-bromo-4'-hidroxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico para proporcionar el compuesto del título (500 mg, 48 %) como un sólido blanco. EM: 359,1 (M+H)⁺

[C] Éster *tert*-butílico del ácido 5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-4'-fluoro-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico

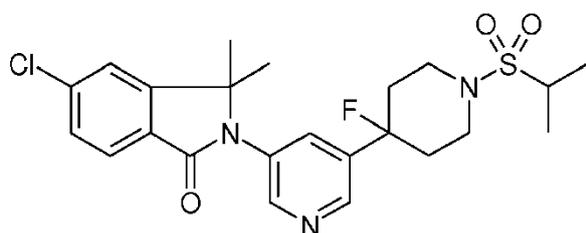
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 7[C], se usó éster *tert*-butílico del ácido 5-bromo-4'-fluoro-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico para proporcionar el compuesto del título como un producto bruto. Se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 474,1 (M+H)⁺.

[D] 5-cloro-2-[5-(1-etilsulfonil-4-fluoropiperidin-4-il)piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 7[D], se usó cloruro de etanosulfonilo para proporcionar el compuesto del título (6 mg) como un sólido blanco. EM: 466,2 (M+H)⁺.

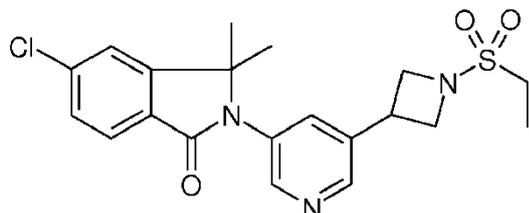
5

Ejemplo 31**5-cloro-2-[5-(4-fluoro-1-propan-2-ilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona**

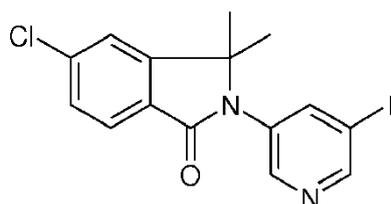
10

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 30[D], se usó cloruro de propano-2-sulfonilo para proporcionar el compuesto del título (6 mg) como un sólido blanco. EM: 480,2 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 32**5-cloro-2-[5-(1-etilsulfonilacetidin-3-il)piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona**

20

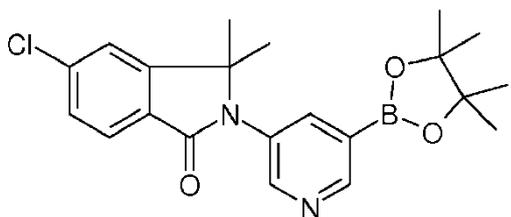
[A] 5-cloro-2-(5-yodo-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

25

Se agitó una mezcla de 5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-3) (2,3 g, 11,8 mmol), 3,5-diiodo-piridina (ejemplo 7[A]) (6,9 g, 21 mmol), CuI (673 mg, 3,54 mmol), K₃PO₄ (5,0 g, 23,6 mmol) y *trans*-ciclohexano-1,2-diamina (810 mg, 7,1 mmol) en dioxano (50 ml) a 110 °C durante 2 horas. Se filtró la reacción y se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar un sólido bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el producto del título como un sólido blanco (1,7 g, 36 %). EM: 398,7 (M+H)⁺.

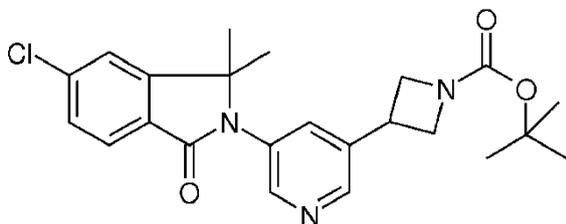
30

[B] 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



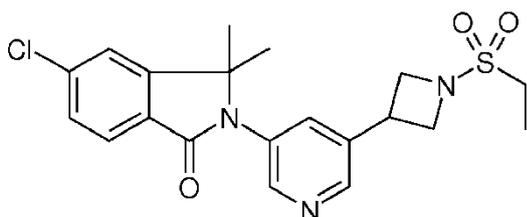
5 Se purgó una mezcla de 5-cloro-2-(5-yodo-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (200 mg, 0,5 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (153 mg, 0,6 mmol), KOAc (98 mg, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y DMSO (5 ml) con nitrógeno durante 10 min antes de que se añadiera aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paladio y DCM (11 mg, 0,015 mmol). Se purgó la mezcla con nitrógeno durante otros 5 min y, a continuación, se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se lavó la mezcla con éter y salmuera, y se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío para dar un producto bruto como un aceite amarillento. Se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 339,0 (M+H)⁺.

10 [C] Éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-il]-acetidin-1-carboxílico



15 Se agitó una mezcla de 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (170 mg, 0,5 mmol), NiI₂ (5 mg, 0,015 mmol), clorhidrato de *trans*-2-aminociclohexanol (3 mg, 0,015 mmol) y NaHMDS (92 mg, 0,5 mmol) en *i*PrOH seco (5 ml) a temperatura ambiente bajo N₂ durante 5 min. Se añadió una solución de éster *terc*-butílico del ácido 3-yodo-acetidin-1-carboxílico (141 mg, 0,5 mmol) en *i*PrOH seco (1 ml) y se calentó la mezcla resultante a 80 °C bajo irradiación con microondas durante 30 min. Se concentró la solución de reacción bajo presión reducida para dar una mezcla bruta que se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el producto del título como un aceite amarillento claro (15 mg, 7 % en dos etapas). EM: 428,3 (M+H)⁺.

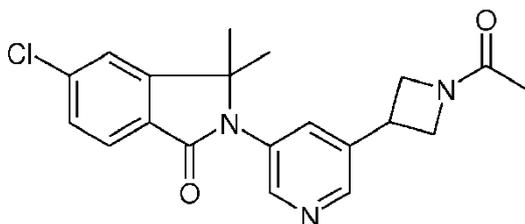
25 [D] 5-cloro-2-[5-(1-etilsulfonilacetidin-3-il)piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona



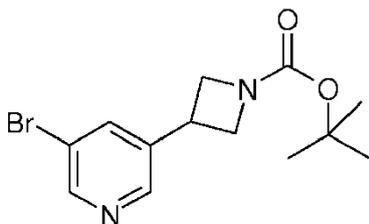
30 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-il]-acetidin-1-carboxílico (15 mg, 0,04 mmol) en MeOH (7 ml) se le añadió AcCl (58 mg, 1 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la solución a vacío para dar un aceite amarillento. Después de secarse a alto vacío durante 2 horas, se usó directamente en la siguiente etapa. Se agitó el aceite amarillento y TEA (1 g, 10 mmol) en DCM (25 ml) a 0 °C y se añadió cloruro de etanosulfonilo (64 mg, 0,5 mmol). Después de agitarse durante la noche, se concentró la solución de reacción bajo presión reducida. Se purificó el residuo por prep-HPLC para dar el producto del título (2,7 mg) como un sólido blanco. EM: 420,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

40 2-[5-(1-acetilacetidin-3-il)piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetilisoindol-1-ona



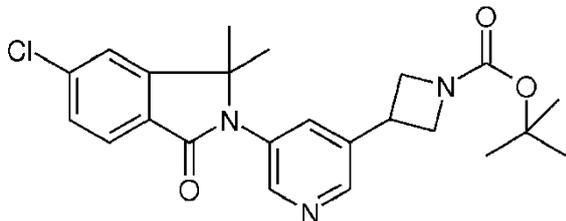
[A] Éster *terc*-butílico del ácido 3-(5-bromo-piridin-3-il)-acetidin-1-carboxílico



5

Se agitó una mezcla de 3-bromo-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina (1,18 g, 5,8 mmol), NiI_2 (200 mg, 0,64 mmol), clorhidrato de *trans*-2-aminociclohexanol (100 mg, 0,66 mmol) y NaHMDS (2,2 g, 12 mmol) en *i*PrOH seco (10 ml) a temperatura ambiente bajo N_2 durante 5 min. A continuación, se añadió una solución de éster *terc*-butílico del ácido 3-yodo-acetidin-1-carboxílico (1,6 g, 8,8 mmol) en *i*PrOH seco (1 ml). Se calentó la mezcla resultante a 80 °C bajo irradiación con microondas durante 50 min. Se concentró la solución de reacción bajo presión reducida para dar una mezcla marrón que se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el producto del título como un aceite incoloro (400 mg, 22 %). EM: 313,1 (M+H)⁺.

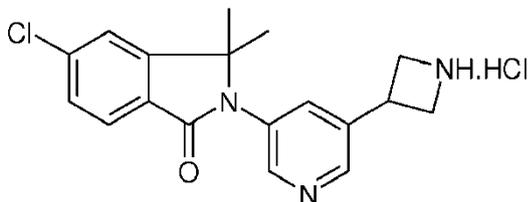
[B] Éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-il]-acetidin-1-carboxílico



Se agitó durante la noche una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 3-(5-bromo-piridin-3-il)-acetidin-1-carboxílico (400 mg, 1,3 mmol), 5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (396 mg, 2 mmol), CuI (100 mg, 0,52 mmol), Cs_2CO_3 (700 mg, 2 mmol) y *trans*-ciclohexano-1,2-diamina (100 mg, 0,88 mmol) en dioxano (5 ml) a 110 °C. Se filtró la solución y se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar un sólido bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el producto del título como un aceite amarillento claro (100 mg, 19 %). EM: 428,3 (M+H)⁺.

25

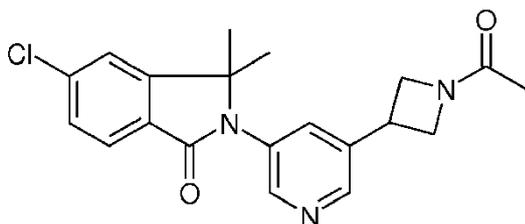
[C] Clorhidrato de 2-(5-acetidin-3-il-piridin-3-il)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-il]-acetidin-1-carboxílico (140 mg, 0,33 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió AcCl (5 ml, 7,1 mmol) a 0 °C y, a continuación, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la solución de reacción a vacío para dar un aceite amarillento que se secó a alto vacío durante 2 horas. Se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 328,2 (M+H)⁺.

35

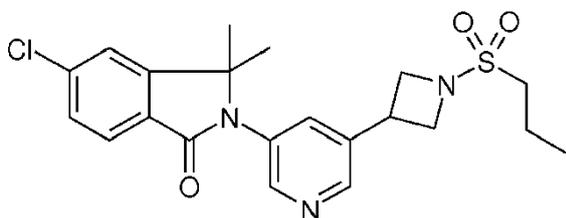
[D] 2-[5-(1-acetilacetidin-3-il)piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetilisoindol-1-ona



5 A una solución de clorhidrato de 2-(5-acetidin-3-il-piridin-3-il)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (35 mg, 0,096 mmol) y TEA (101 mg, 1 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se le añadió AcCl (30 mg, 0,38 mmol). Después de agitarse durante 30 min a 0 °C, se concentró la solución de reacción bajo presión reducida. Se purificó el residuo por prep-HPLC para dar el producto del título (4,8 mg) como un sólido blanco. EM: 370,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 34

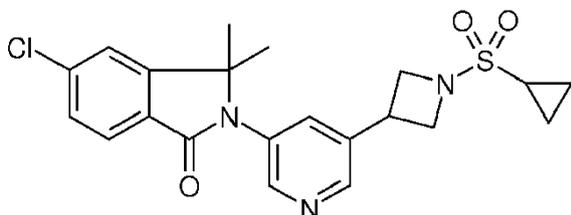
10 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-propilsulfonilacetidin-3-il)piridin-3-il]isoindol-1-ona



15 De forma análoga al procedimiento para la preparación del ejemplo 33, se usó cloruro de propano-1-sulfonilo para dar el compuesto del título (5,1 mg) como un sólido blanco. EM: 434,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 35

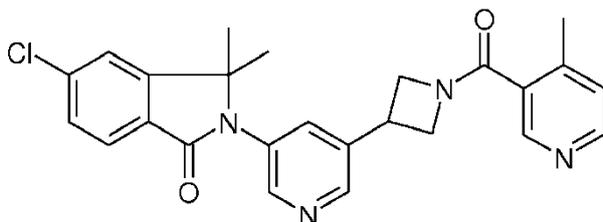
20 5-cloro-2-[5-(1-ciclopropilsulfonilacetidin-3-il)piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona



25 De forma análoga al procedimiento para la preparación del ejemplo 33, se usó cloruro de ciclopropanosulfonilo para dar el compuesto del título (19,4 mg) como un sólido blanco. EM: 432,2 (M+H)⁺.

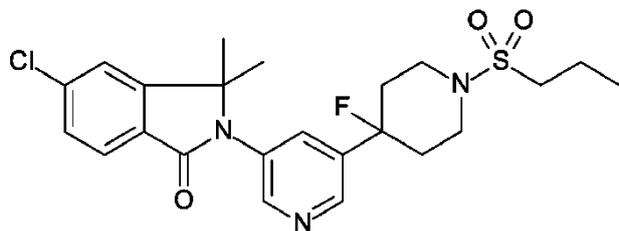
Ejemplo 36

30 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[1-(4-metilpiridin-3-carbonil)acetidin-3-il]piridin-3-il]isoindol-1-ona

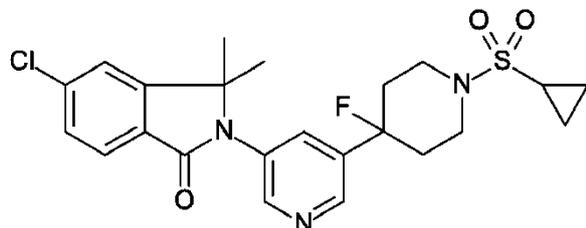


35 A una solución de clorhidrato de 2-(5-acetidin-3-il-piridin-3-il)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (ejemplo 33[C]) (30 mg, 0,082 mmol) y DIEPA (50 mg, 0,39 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se le añadió ácido 4-metil-nicotínico (30 mg, 0,22 mmol) y HATU (50 mg, 0,13). Después de agitarse a 0 °C durante 2 horas, se concentró la solución de reacción bajo presión reducida. Se purificó el residuo por prep-HPLC para dar el compuesto del título (10,8 mg) como un sólido blanco. EM: 447,3 (M+H)⁺.

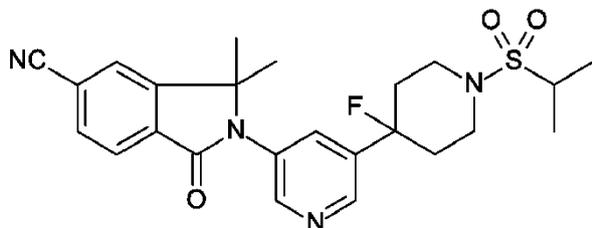
Ejemplo 37

5-cloro-2-[5-(4-fluoro-1-propilsulfonil-4-piperidil)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona

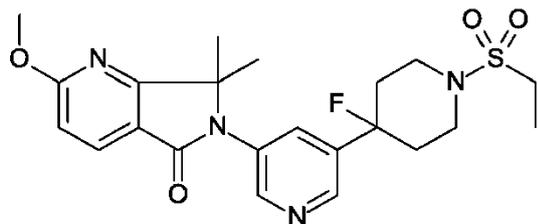
5 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 30[D], se usó cloruro de propano-1-sulfonilo para proporcionar el compuesto del título (5 mg) como un sólido blanco. EM: 480,1(M+H)⁺.

Ejemplo 38**5-cloro-2-[5-(1-ciclopropilsulfonil-4-fluoro-4-piperidil)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona**

15 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 30[D], se usó cloruro de ciclopropanosulfonilo para proporcionar el compuesto del título (6 mg) como un sólido blanco. EM: 478,2 (M+H)⁺.

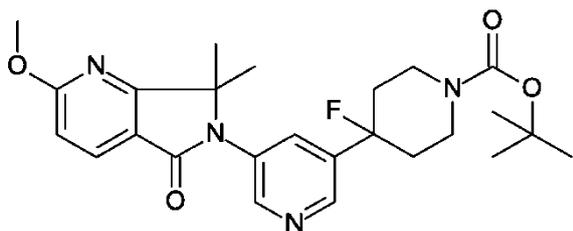
Ejemplo 39**2-[5-(4-fluoro-1-isopropilsulfonil-4-piperidil)-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo**

25 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 30, se usaron 3,3-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo (etapa C) y cloruro de propano-2-sulfonilo (etapa D) para proporcionar el compuesto del título (5 mg) como un sólido blanco. EM: 471,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 40**6-[5-(1-etilsulfonil-4-fluoro-4-piperidil)-3-piridil]-2-metoxi-7,7-dimetil-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona**

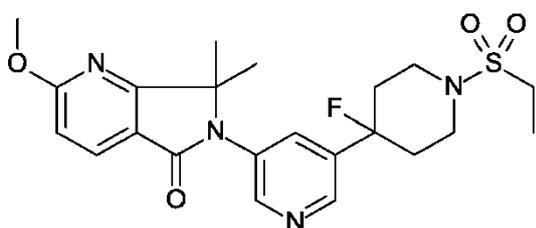
[A] 4-fluoro-4-[5-(2-metoxi-7,7-dimetil-5-oxo-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-3-piridil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

35



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 7[C], se usaron 4-(5-bromo-3-piridil)-4-fluoro-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 2-metoxi-7,7-dimetil-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona para proporcionar el compuesto del título como un producto bruto. Se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 471,1 (M+H)⁺.

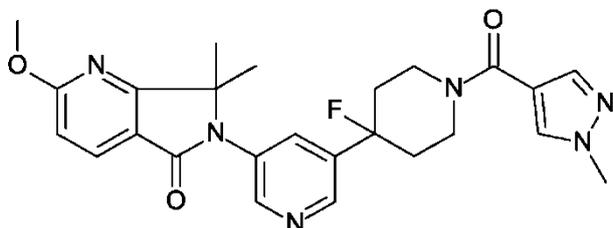
[B] 6-[5-(1-etilsulfonil-4-fluoro-4-piperidil)-3-piridil]-2-metoxi-7,7-dimetil-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 7[D], se usó cloruro de etanosulfonilo para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 30 %) como un sólido blanco. EM: 463,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 41

6-[5-[4-fluoro-1-(1-metilpirazol-4-carbonil)-4-piperidil]-3-piridil]-2-metoxi-7,7-dimetil-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona

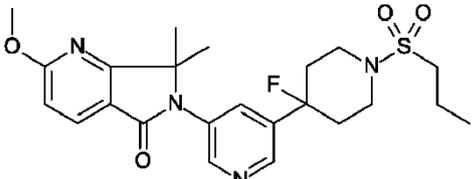
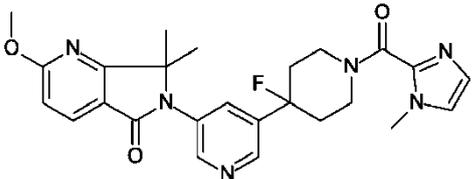
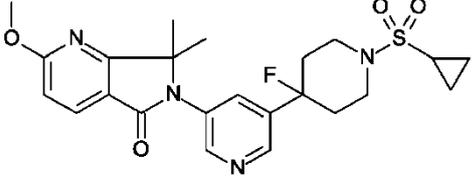
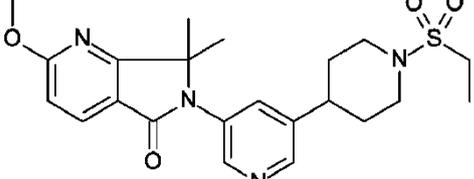
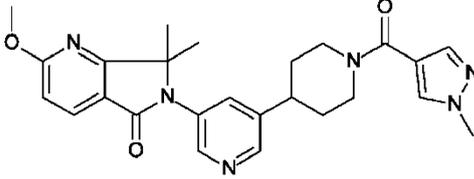
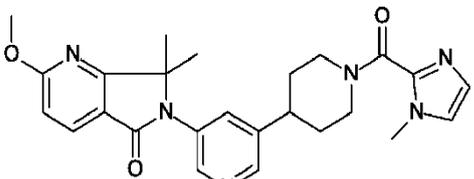


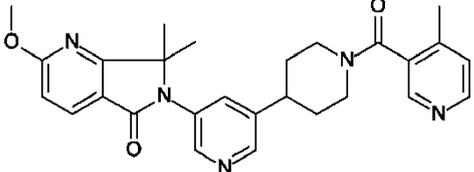
A una solución de 4-fluoro-4-[5-(2-metoxi-7,7-dimetil-5-oxo-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-3-piridil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (47,0 mg, 0,1 mmol) (ejemplo 40 [A]) en MeOH (10 ml) se le añadió AcCl (0,5 ml, 0,71 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la solución de reacción a vacío para dar un intermedio bruto como un aceite amarillento (EM: 371,1 (M+H)⁺). Se secó a alto vacío durante 2 horas antes de que se redisoliera en 5 ml de DCM seguido de la adición de DIEPA (0,5 ml), ácido 1-metilpirazol-4-carboxílico (28 mg, 0,22 mmol) y HATU (50 mg, 0,13) a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 2 horas y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por prep-HPLC para dar el compuesto del título deseado (13 mg, 27 %) como un sólido blanco. EM: 479,1 (M+H)⁺.

Los siguientes ejemplos enumerados en la tabla 2 se prepararon de forma análoga a los procedimientos descritos para la preparación de los ejemplos 40 y 41 usando materiales de partida apropiados:

Tabla 2

Ej.	Denominación	Reactivo	EM (M+H) ⁺
42	6-[5-(4-fluoro-1-isopropilsulfonil-4-piperidil)-3-piridil]-2-metoxi-7,7-dimetil-pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	Éster <i>terc</i> -butilico del ácido 5-bromo-4'-fluoro-3',4',5',6'-tetrahidro-2' <i>H</i> -[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico (ejemplo 30[B]) y cloruro de propano-2-sulfonilo	477,1

Ej.	Denominación	Reactivo	EM (M+H ⁺)
43	6-[5-(4-fluoro-1-propilsulfonyl-4-piperidil)-3-piridil]-2-metoxi-7,7-dimetil-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona		477,1
44	6-[5-[4-fluoro-1-(1-metilimidazol-2-carbonil)-4-piperidil]-3-piridil]-2-metoxi-7,7-dimetil-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona		479,1
45	6-[5-(1-ciclopropilsulfonyl-4-fluoro-4-piperidil)-3-piridil]-2-metoxi-7,7-dimetil-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona		475,1
46	6-[5-(1-etilsulfonyl-4-piperidil)-3-piridil]-2-metoxi-7,7-dimetil-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona		445,1
47	2-metoxi-7,7-dimetil-6-[5-[1-(1-metilpirazol-4-carbonil)-4-piperidil]-3-piridil]pirrol[3,4-b]piridin-5-ona		461,1
48	2-metoxi-7,7-dimetil-6-[5-[1-(2-metilpirazol-3-carbonil)-4-piperidil]-3-piridil]pirrol[3,4-b]piridin-5-ona		461,1

Ej.	Denominación	Reactivo	EM (M+H ⁺)
49	2-metoxi-7,7-dimetil-6-[5-[1-(4-metilpiridin-3-carbonil)-4-piperidil]-3-piridil]pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona 	éster <i>terc</i> -butílico del ácido 5-yodo-3',4',5',6'-tetrahidro-2 <i>H</i> -[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico (ejemplo 15[C]) y ácido 4-metilpiridin-3-carboxílico	472,1

Ejemplo A

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

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

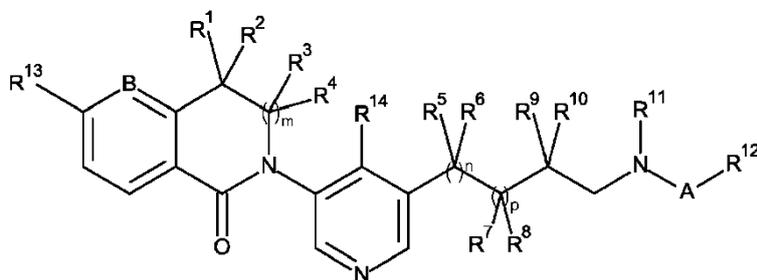
Ejemplo B

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

	<u>Por 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

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que

R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de H, alquilo y cicloalquilo;

R⁵, R⁶, R⁷ y R⁹ se seleccionan independientemente de H, alquilo, halógeno e hidroxilo;

R⁸ y R¹¹ forman juntos -CH₂-CH₂-;

R¹⁰ es H;

A es -C(O)- o -S(O)₂-;

B es -CH- o -N-;

R¹² es alquilo, cicloalquilo o heteroarilo sustituido, en el que el heteroarilo sustituido se sustituye con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, ciano y halógeno;

R¹³ es halógeno, ciano, alcoxi o haloalcoxi;

R¹⁴ es H, alquilo o halógeno;

m es cero;

n es cero;

p es 1;

con la condición de que se excluyan las 2-(1'-acetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-5-il)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ y R² se seleccionan independientemente de H y alquilo.

3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R⁷ es H o halógeno.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que A es -S(O)₂-.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R¹² es alquilo o cicloalquilo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R¹³ es cloro.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R¹⁴ es H.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R¹ y R² son metilo, R⁷, R⁹ y R¹⁴ son H, R¹³ es cloro, A es -S(O)₂- y R¹² es alquilo o cicloalquilo.

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

- 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-propanoilpiperidin-4-il)piridin-3-il]isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-[5-(1-etilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona;
- 5 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]isoindol-1-ona;
- 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-propilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]isoindol-1-ona;
- 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-propan-2-ilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]isoindol-1-ona;
- 10 5-cloro-2-[5-(1-ciclopropilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona;
- 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[1-(4-metilpiridin-3-carbonil)piperidin-4-il]piridin-3-il]isoindol-1-ona;
- 15 5-cloro-2-[5-[1-(3-cloropiridin-4-carbonil)piperidin-4-il]piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-[5-[1-(3-cloropiridin-2-carbonil)piperidin-4-il]piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-[5-(1-etilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3H-isoindol-1-ona;
- 20 5-cloro-2-[5-(1-propan-2-ilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3H-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-[5-[1-(4-metilpiridin-3-carbonil)piperidin-4-il]piridin-3-il]-3H-isoindol-1-ona;
- 25 (3R o 3S)-5-cloro-2-[5-(1-etilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3-metil-3H-isoindol-1-ona;
- (3S o 3R)-5-cloro-2-[5-(1-etilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3-metil-3H-isoindol-1-ona;
- (3R o 3S)-5-cloro-3-metil-2-[5-(1-propan-2-ilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3H-isoindol-1-ona;
- 30 (3S o 3R)-5-cloro-3-metil-2-[5-(1-propan-2-ilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3H-isoindol-1-ona;
- (3R o 3S)-5-cloro-3-metil-2-[5-[1-(4-metilpiridin-3-carbonil)piperidin-4-il]piridin-3-il]-3H-isoindol-1-ona;
- 35 (3S o 3R)-5-cloro-3-metil-2-[5-[1-(4-metilpiridin-3-carbonil)piperidin-4-il]piridin-3-il]-3H-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-[5-(1-etilsulfonil-4-fluoropiperidin-4-il)piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-[5-(4-fluoro-1-propan-2-ilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona;
- 40 5-cloro-2-[5-(4-fluoro-1-propilsulfonil-4-piperidil)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;
- 5-cloro-2-[5-(1-ciclopropilsulfonil-4-fluoro-4-piperidil)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;
- 45 2-[5-(4-fluoro-1-isopropilsulfonil-4-piperidil)-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo;
- 6-[5-(1-etilsulfonil-4-fluoro-4-piperidil)-3-piridil]-2-metoxi-7,7-dimetil-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
- 6-[5-[4-fluoro-1-(1-metilpirazol-4-carbonil)-4-piperidil]-3-piridil]-2-metoxi-7,7-dimetil-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
- 50 6-[5-(4-fluoro-1-isopropilsulfonil-4-piperidil)-3-piridil]-2-metoxi-7,7-dimetil-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
- 6-[5-(4-fluoro-1-propilsulfonil-4-piperidil)-3-piridil]-2-metoxi-7,7-dimetil-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
- 55 6-[5-[4-fluoro-1-(1-metilimidazol-2-carbonil)-4-piperidil]-3-piridil]-2-metoxi-7,7-dimetil-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
- 6-[5-(1-ciclopropilsulfonil-4-fluoro-4-piperidil)-3-piridil]-2-metoxi-7,7-dimetil-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
- 6-[5-(1-etilsulfonil-4-piperidil)-3-piridil]-2-metoxi-7,7-dimetil-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
- 60 2-metoxi-7,7-dimetil-6-[5-[1-(1-metilpirazol-4-carbonil)-4-piperidil]-3-piridil]pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
- 2-metoxi-7,7-dimetil-6-[5-[1-(2-metilpirazol-3-carbonil)-4-piperidil]-3-piridil]pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
- 65 2-metoxi-7,7-dimetil-6-[5-[1-(4-metilpiridin-3-carbonil)-4-piperidil]-3-piridil]pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

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

5 5-cloro-2-[5-(1-etilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-propilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-propan-2-ilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]isoindol-1-ona;

10

5-cloro-2-[5-(1-ciclopropilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona;

(3R o 3S)-5-cloro-2-[5-(1-etilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3-metil-3H-isoindol-1-ona

15 5-cloro-2-[5-(1-ciclopropilsulfonil-4-fluoro-4-piperidil)-3-piridil]-3,3-dimetil-isoindolin-1-ona;

2-[5-(4-fluoro-1-isopropilsulfonil-4-piperidil)-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

20

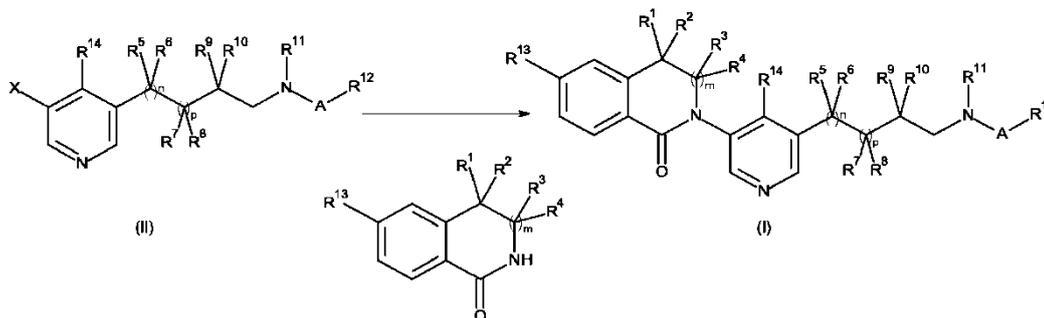
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el compuesto es

5-cloro-2-[5-(1-etilsulfonilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona;

25

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

12. Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) en presencia de un compuesto de fórmula (III);



30

en las que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, A, m, n y p son como se define en la reivindicación 1 y X es halógeno o triflato.

35

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un vehículo terapéuticamente inerte.

40

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldoosteronismo primario y síndrome de Cushing.