(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 763 338**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.05.2014** **PCT/EP2014/060790**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **04.12.2014** **WO14191338**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2014** **E 14728131 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019** **EP 3004077**

(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/CN2013/076281

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.05.2020

(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;
LIU, YONGFU;
MAERKI, HANS P.;
MARTIN, RAINER E.;
MAYWEG, ALEXANDER V.;
TAN, XUEFEI;
WANG, LISHA y
ZHOU, MINGWEI

(74) Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 763 338 T3

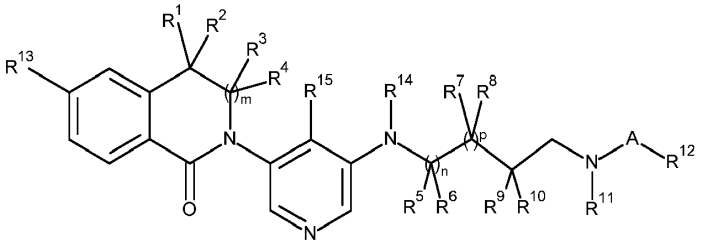
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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-2*H*-isoquinolin-1-ona y 2,3-dihidro-isoindol-1-ona

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

Se divulgan compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que

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

R^5, R^7 y R^9 se seleccionan independientemente de H y alquilo;

R^8 y R^{11} forman juntos $-CH_2-CH_2-$;

R^{10} es H o R^{10} y R^{11} forman juntos $-(CH_2)_w-$;

o R^6 y R^9 forman juntos $-CH_2-$, R^8 es H y R^{10} y R^{11} forman juntos $-CH_2-$;

A es -C(O)- o $-S(O)_2-$;

R^{12} es alquilo;

R^{13} es halógeno o ciano;

R^{14} es H, alquilo o cicloalquilo;

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

m, n y p se seleccionan independientemente de cero y 1;

w es 1, 2 o 3;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En el presente documento se describen inhibidores de la aldosterona sintasa que tienen el potencial de proteger de un daño orgánico/tisular provocado por un exceso absoluto o relativo de aldosterona. La hipertensión afecta aproximadamente a un 20 % de la población adulta en los países desarrollados. En personas de 60 años y mayores, este porcentaje se incrementa hasta un nivel superior al 60 %. Los sujetos hipertensos presentan un riesgo incrementado de padecer otras complicaciones fisiológicas, que incluyen apoplejía, infarto de miocardio, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, vasculopatía periférica y disfunción renal. El sistema renina-angiotensina-aldosterona es una vía que se ha asociado 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 nefropatía. Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA) se usan con éxito para mejorar la duración y la calidad de vida de los pacientes. Estos fármacos no están proporcionando la máxima protección. En un número relativamente grande de pacientes, la ECA y los ARA dan lugar al llamado escape de aldosterona, un fenómeno donde los niveles de aldosterona, después de un primer descenso inicial, regresan a niveles patológicos. Se ha demostrado que se pueden minimizar las consecuencias nocivas de los niveles de aldosterona inapropiadamente incrementados (en relación con el aporte/niveles de sal) mediante el bloqueo de aldosterona con antagonistas de los receptores de mineralocorticoesteroides. Se espera que una inhibición directa de la síntesis de aldosterona proporcione una protección incluso mejor, ya que también incluso reducirá los efectos no genómicos de la aldosterona.

Los efectos de la aldosterona sobre el transporte de Na/K dan lugar a una reabsorción incrementada de sodio y agua y a la secreción de potasio en los riñones. En conjunto, esto da como resultado una volemia incrementada y, por lo tanto, tensión arterial incrementada. Aparte de su papel en la regulación de la reabsorción renal de sodio, la aldosterona puede ejercer efectos nocivos sobre el riñón, el corazón y el sistema vascular, especialmente en un contexto con "alto contenido en sodio". Se ha demostrado que, en dichas condiciones, la aldosterona da lugar a una agresión oxidativa incrementada que, a la larga, puede contribuir a daño orgánico. La infusión de aldosterona en ratas con deterioro renal (mediante tratamiento con alto contenido en sal o bien mediante nefrectomía unilateral) induce una amplia variedad de lesiones en el riñón, que incluyen expansión glomerular, lesión podocitaria, inflamación intersticial, proliferación de células mesangiales y fibrosis reflejadas mediante proteinuria. Más específicamente, se demostró que la aldosterona incrementaba la expresión de la molécula de adhesión ICAM-1 en el riñón. La ICAM-1 está implicada de manera crítica en la inflamación glomerular. De forma similar, se demostró que la aldosterona incrementaba 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 estimula también 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 de músculo liso. 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.

El documento US2013072679 divulga inhibidores de CYP11B2 que tienen un núcleo de 3,4-dihidro-11*H*-quinolin-2-ona.

El documento US2011118241 divulga inhibidores de CYP11B2 que tienen un núcleo de 3,4-dihidro-11*H*-quinolin-2-ona o 2,3-dihidroindolin-2-ona.

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.

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

La administración de un inhibidor de CYP11B2 activo por vía oral, LCI699, a pacientes con hiperaldosteronismo primario lleva a la conclusión de que inhibe eficazmente CYP11B2 en pacientes con hiperaldosteronismo primario, lo que da como resultado niveles circulantes de aldosterona significativamente más bajos, y de que corregía la hipopotasiemia y disminuía ligeramente la tensión arterial. Los efectos sobre el eje glucocorticoesteroideo 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. Es importante lograr una buena selectividad frente a CYP11B1 para eliminar los efectos secundarios indeseados sobre el eje HHS y diferenciará diferentes inhibidores de CYP11B2.

Los compuestos de la presente invención de acuerdo con la fórmula (I) son inhibidores potentes de CYPB11B2 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 la profilaxis de enfermedades, especialmente en el tratamiento o la profilaxis de insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing y el uso de dichos compuestos, sales o ésteres para la producción de medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing.

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. Ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y. Grupos alquilo particulares incluyen metilo, etilo, propilo e isopropilo.

El término "cicloalquilo" indica un grupo hidrocarburo monocíclico saturado monovalente de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo. En modos de realización particulares, cicloalquilo indica un grupo hidrocarburo monocíclico saturado monovalente de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo. Ejemplos de cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutanilo, 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. Halógenos particulares son cloro y flúor. Un halógeno particular es cloro.

El término "hidroxi" indica un grupo -OH.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o ácidos libres, que no son 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-toluenosulfónico, ácido salicílico, *N*-acetilcisteína y similares. Además, estas sales se pueden preparar mediante adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, *N*-etilpiperidina, piperidina, poliimina y similares. 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 compuestos de fórmula general (I) se pueden derivatizar en grupos funcionales para proporcionar derivados que se pueden convertir de nuevo en los compuestos originales *in vivo*. Ejemplos de dichos compuestos incluyen derivados de éster fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como ésteres metoximetílicos, ésteres metiltiometílicos y ésteres pivaloiloximetílicos. Adicionalmente, cualquier equivalente fisiológicamente aceptable de los compuestos de fórmula general (I), similar a los ésteres metabólicamente lábiles, que pueda producir los compuestos precursores 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 convencionalmente asociado con él en química sintética. Los grupos protectores se pueden eliminar en el momento apropiado. Grupos protectores ejemplares son grupos protectores de amino, grupos protectores de carboxilo o grupos protectores de hidroxilo. Grupos protectores particulares son *terc*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y bencilo (Bn). Otros grupos protectores particulares son *terc*-butoxicarbonilo (Boc) y fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). Un grupo protector más particular es *terc*-butoxicarbonilo (Boc).

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

Los compuestos de la presente invención pueden contener también proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, la presente invención abarca también 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 tiene la masa atómica o el número másico diferente de la masa atómica o el número másico predominante encontrado normalmente 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. Isótopos ejemplares que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^{2}H ("D"), ^{3}H ("T"), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I y ^{125}I. Determinados compuestos marcados isotópicamente de la presente invención (por ejemplo, los marcados con ^{3}H o ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución tisular de compuestos y/o sustratos. Los isótopos de tritio (^{3}H) y carbono 14 (^{14}C) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. La sustitución adicional con isótopos más pesados, tales como deuterio (es decir, ^{2}H), puede dar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, semivida *in vivo* incrementada o requisitos de dosificación reducidos) y, por ende, puede ser preferente en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones, tales como ^{15}O, ^{13}N, ^{11}C y ^{18}F son útiles para los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor por el sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención se pueden preparar en general mediante 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 por un reactivo marcado isotópicamente. En particular, los compuestos de fórmula (I) en la que uno o más átomos de H se han reemplazado por un átomo de ^{2}H son también un modo de realización de la presente invención.

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

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

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

También se divulgan compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que

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

R^5, R^7 y R^9 se seleccionan independientemente de H y alquilo;

R^8 y R^{11} forman juntos $-CH_2-CH_2-$;

R^{10} es H o R^{10} y R^{11} forman juntos $-(CH_2)_w-$;

o R^6 y R^9 forman juntos $-CH_2-$, R^8 es H y R^{10} y R^{11} forman juntos $-CH_2-$;

A es -C(O)- o $-S(O)_2-$;

R^{12} es alquilo;

R^{13} es halógeno;

R^{14} es H, alquilo o cicloalquilo;

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

m, n y p se seleccionan independientemente de cero y 1;

w es 1, 2 o 3;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un modo de realización particular de la presente invención es también compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que A es $-S(O)_2-$.

También se divulgan compuestos de acuerdo con la fórmula

(I) como se describe en el presente documento, en la que R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H y alquilo;

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

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

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

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

También se divulgan compuestos de acuerdo con la fórmula

(I) como se describe en el presente documento, en la que w es 1 o 2.

Otro modo de realización particular de la presente invención es compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^5, R^7 y R^9 son H.

Un modo de realización particular de la presente invención es compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^9 es H.

Otro modo de realización de la presente invención es compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{12} es metilo, etilo, propilo o isopropilo.

Además, un modo de realización particular de la presente invención es compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{12} es etilo, propilo o isopropilo.

Otro modo de realización particular de la presente invención es compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{12} es etilo.

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

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

También se divulgan compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que

R^1 y R^2 son alquilo;

R^7 y R^9 son H;

R^8 y R^{11} forman juntos $-CH_2-CH_2-$;

R^{10} es H o R^{10} y R^{11} forman juntos $-(CH_2)_w-$;

A es -C(O)- o $-S(O)_2-$;

R^{12} es alquilo;

R^{13} es halógeno;

R^{14} es H o alquilo;

R^{15} es H;

m y n son cero;

p es cero o 1;

w es 1 o 2;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También se divulgan compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que

R^1 y R^2 son alquilo;

R^7 y R^9 son H;

R^8 y R^{11} forman juntos $-CH_2-CH_2-$;

R^{10} es H o R^{10} y R^{11} forman juntos $-(CH_2)_w-$;

A es $-S(O)_2-$;

R^{12} es alquilo;

R^{13} es halógeno;

R^{14} es H o alquilo;

R^{15} es H;

m y n son cero;

p es cero o 1;

w es 1 o 2;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

R^1 y R^2 son alquilo;

R^7 y R^9 son H;

R^8 y R^{11} forman juntos $-CH_2-CH_2-$;

R^{10} es H;

A es $-S(O)_2-$;

R^{12} es alquilo;

R^{13} es cloro;

R^{14} es H;

R^{15} es H;

m y n son cero;

p es 1;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

R^1 y R^2 son metilo;

R^7 y R^9 son H;

R^8 y R^{11} forman juntos $-CH_2-CH_2-$;

R^{10} es H;

A es $-S(O)_2-$;

R^{12} es etilo;

R^{13} es cloro;

R^{14} es H o alquilo;

R^{15} es H;

m y n son cero;

p es 1;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

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

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

5-cloro-2-[5-[[(3*R* o 3*S*)-1-etilsulfonilpirrolidin-3-il]metilamino]piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-[[(3*S* o 3*R*)-1-etilsulfonilpirrolidin-3-il]metilamino]piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona;

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

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

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

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

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

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

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[metil-(1-metilsulfonilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[metil-(1-propanoilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[metil-(1-propan-2-ilsulfonilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[metil-(1-propilsulfonilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[metil-[(3*S* o 3*R*)-1-propan-2-ilsulfonilpirrolidin-3-il]amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[metil-[(3*R* o 3*S*)-1-propan-2-ilsulfonilpirrolidin-3-il]amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[metil-[(3*S* o 3*R*)-1-propilsulfonilpirrolidin-3-il]amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[metil-[(3*R* o 3*S*)-1-propilsulfonilpirrolidin-3-il]amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona;

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

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

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

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[[(3*R* o 3*S*)-1-metilsulfonilpiperidin-3-il]amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[[(3*S* o 3*R*)-1-metilsulfonilpiperidin-3-il]amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-[[(3*R* o 3*S*)-1-etilsulfonilpiperidin-3-il]amino]piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-[[(3*S* o 3*R*)-1-etilsulfonilpiperidin-3-il]amino]piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[[(3*R* o 3*S*)-1-propan-2-ilsulfonilpiperidin-3-il]amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[[(3*S* o 3*R*)-1-propan-2-ilsulfonilpiperidin-3-il]amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-[(1-propanoilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]-3*H*-isoindol-1-ona;

6-cloro-2-[5-[(1-propanoilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-[(1-etilsulfonilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-[(1-propan-2-ilsulfonilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;

2-[5-[(1-acetilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;

5-cloro-3-metil-2-[5-[(1-propanoilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]-3*H*-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-[(1-etilsulfonilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]-3-metil-3*H*-isoindol-1-ona;

2-[5-[(2-acetil-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)amino]piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetilisoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[(2-propanoil-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-[(2-etilsulfonil-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)amino]piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[(2-propan-2-ilsulfonil-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona;

(3*R* o 3*S*)-5-cloro-3-metil-2-[5-[(1-propanoilazetidin-3-il)amino]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

(3*S* o 3*R*)-5-cloro-3-metil-2-[5-[(1-propanoilazetidin-3-il)amino]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

(3*R* o 3*S*)-5-cloro-2-[5-[(1-etilsulfonilazetidin-3-il)amino]-3-piridil]-3-metil-isoindolin-1-ona;

(3*S* o 3*R*)-5-cloro-2-[5-[(1-etilsulfonilazetidin-3-il)amino]-3-piridil]-3-metil-isoindolin-1-ona;

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

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

3,3-dimetil-1-oxo-2-[5-[(1-propanoilazetidin-3-il)amino]-3-piridil]isoindolin-5-carbonitrilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

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

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

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

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[metil-[(3*S* o 3*R*)-1-propan-2-ilsulfonilpirrolidin-3-il]amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[metil-[(3*R* o 3*S*)-1-propan-2-ilsulfonilpirrolidin-3-il]amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[metil-[(3*R* o 3*S*)-1-propilsulfonilpirrolidin-3-il]amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

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

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

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

La preparación de 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 mediante 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 usadosen la siguiente descripción de los procedimientos tienen la importancia dada en el presente documento.

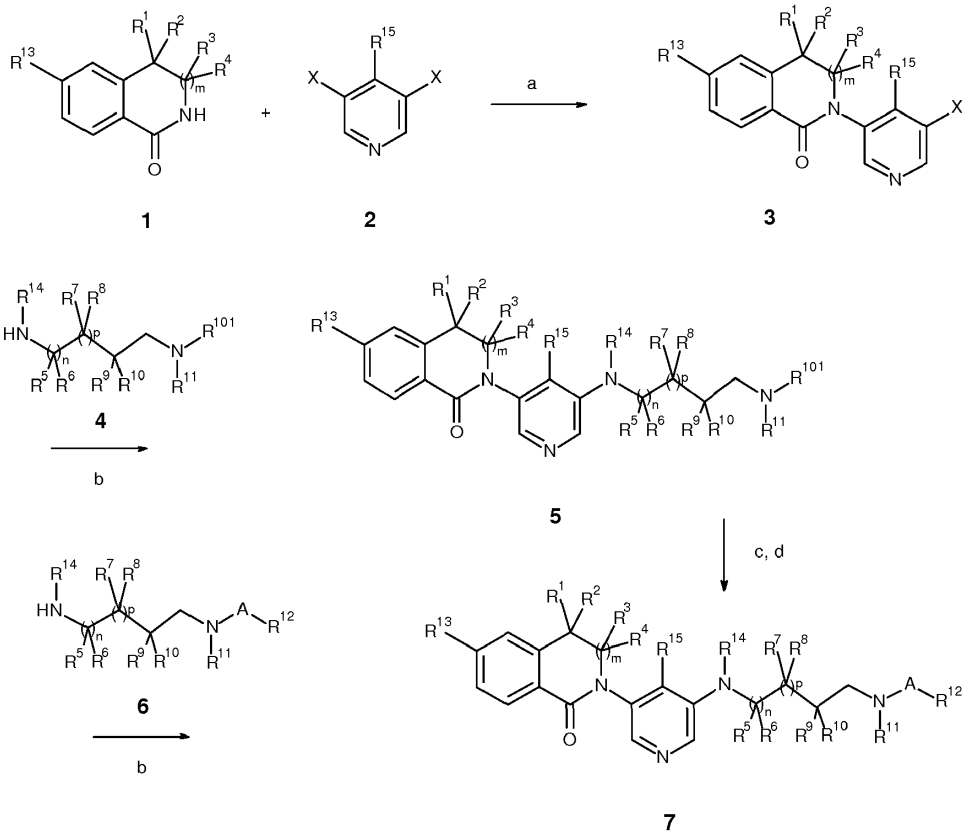
Se usan las siguientes abreviaturas en el presente texto:

AcOH = ácido acético, BOC = butiloxicarbonilo, BuLi = butil-litio, CDI = 1,1-carbonildiimidazol, DCM = diclorometano, DBU = 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro-pirimido[1,2-a]azepina, DCE = 1,2-dicloroetano, DIBALH = hidruro de di-*i*-

butilaluminio, DCC = *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida, DMA = *N,N*-dimetilacetamida, DMAP = 4-dimetilaminopiridina, DMF = *N,N*-dimetiformamida, EDCI = clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida, EtOAc = acetato de etilo, EtOH = etanol, Et_2O = éter dietílico, Et_3N = trietilamina, equiv. = equivalentes, HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, HPLC = cromatografía de líquidos de alto rendimiento, HOBT = 1-hidroxibenzotriazol, base de Hünig = iPr_2NEt = *N*-etildiisopropilamina, IPC = control durante el procedimiento, LAH = hidruro de litio y aluminio, LDA = diisopropilamida de litio, $LiBH_4$ = borohidruro de litio, MeOH = metanol, $NaBH_3CN$ = cianoborohidruro de sodio, $NaBH_4$ = borohidruro de sodio, NaI = yoduro de sodio, Red-Al = hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio, TA = temperatura ambiente, TBDMSCl = cloruro de t-butildimetilsililo, TFA = ácido trifluoroacético, THF = tetrahidrofurano, cuant. = cuantitativo.

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

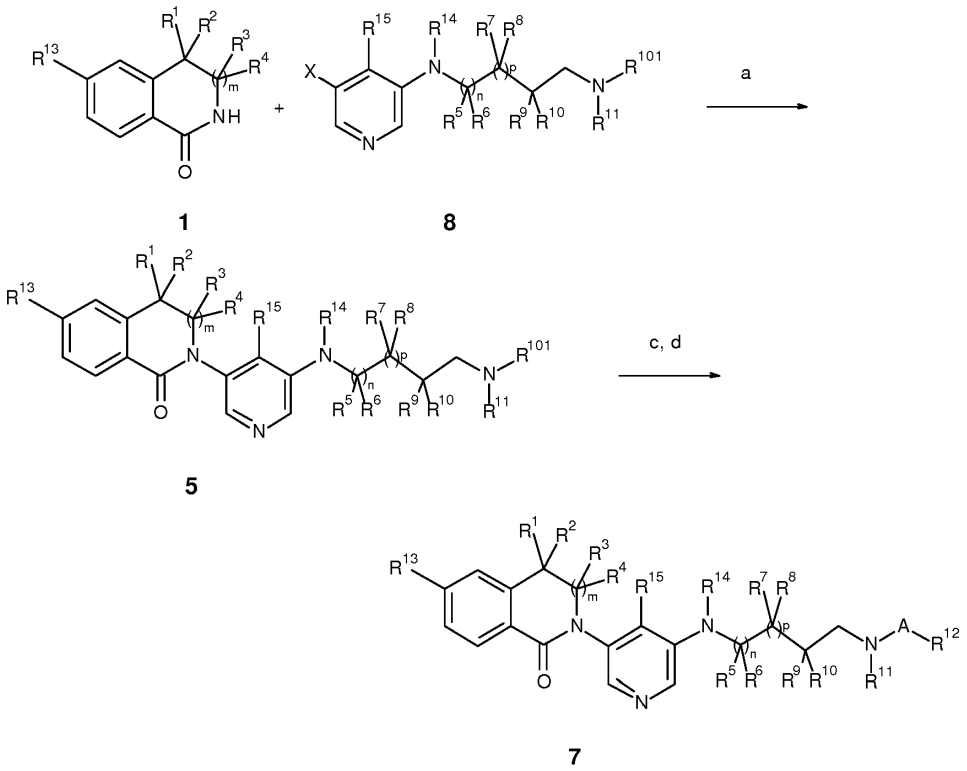
Esquema 1a



X es halógeno u OSO_2CF_3

R^{101} es un grupo protector adecuado

Esquema 1b



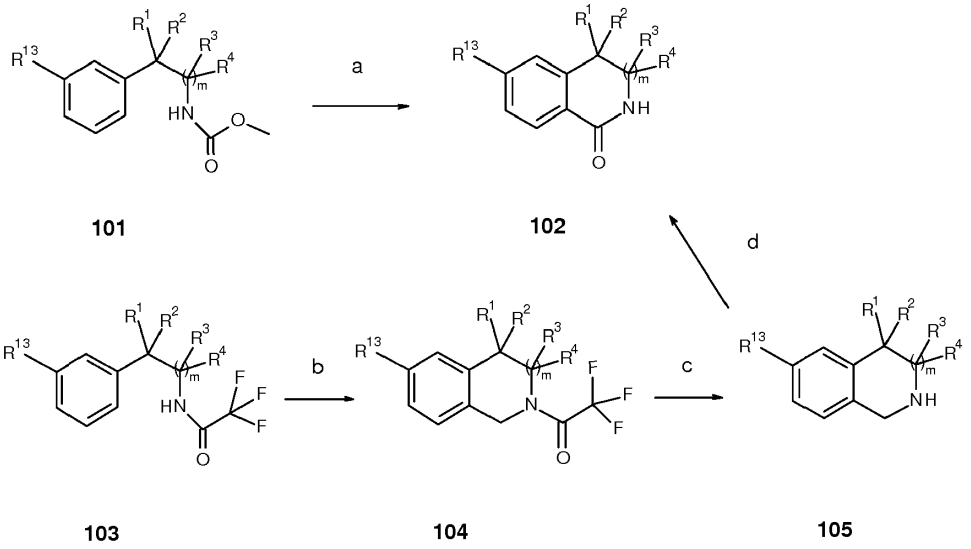
X es halógeno u OSO_2CF_3

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

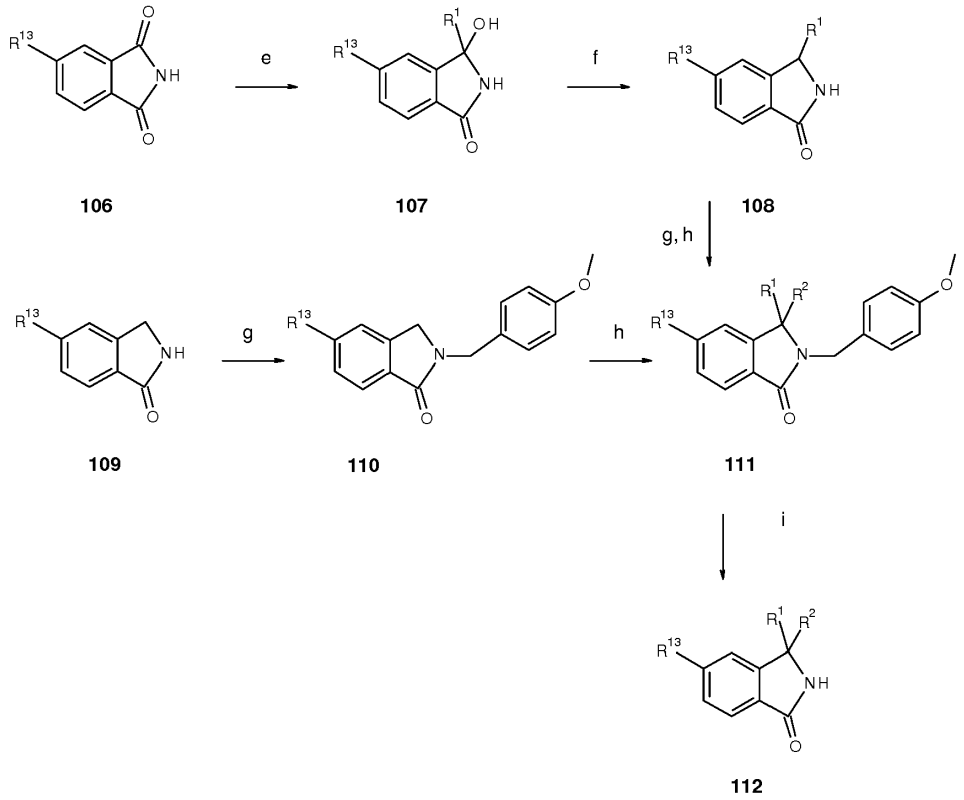
Carbamatos **101** (esquema 2a) se hacen reaccionar con poli(ácido fosfórico) a temperatura elevada (por ejemplo, 100-180 °C) para formar derivados de 3,4-dihidro-*2H*-isoquinolin-1-ona **102** (etapa a). Trifluroacetamidas **103** se pueden ciclar en compuestos de 1-(3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona **104** por tratamiento con paraformaldehído en una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y ácido acético, preferentemente a aproximadamente temperatura ambiente (etapa b). La eliminación del grupo trifluoroacetilo por tratamiento con, por ejemplo, hidróxido de potasio en un disolvente como etanol a temperaturas a aproximadamente temperatura ambiente proporciona los compuestos de tetrahidroisoquinolina **105** (etapa c). La oxidación de los compuestos de tetrahidroisoquinolina **105**, por ejemplo, con yodosilbenceno y bromuro de potasio, preferentemente en agua, proporciona compuestos de 3,4-dihidro-*2H*-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 a aproximadamente 0 °C proporciona aductos **107** (etapa e). El tratamiento posterior con trietilsilano y eterato de trifluoruro de boro en un disolvente como diclorometano y en un intervalo de temperatura preferentemente entre -25 °C y TA proporciona 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-metoxibenceno en THF entre 0 °C y TA) proporciona compuestos protegidos **110** (etapa g); de forma similar, se puede introducir un grupo protector de metoxibencilo en los compuestos **108**. El tratamiento de compuestos **108** que portan un grupo protector adicional de metoxibencilo o de 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 proporciona compuestos **111** con grupos R^1 y R^2 estructuralmente diferentes o estructuralmente idénticos (etapa h). De forma alternativa, el tratamiento de compuestos **108** que portan un grupo protector adicional de metoxibencilo o de compuestos **110** con una base como NaH, LDA o LiHMDS en disolventes como DMF, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano y, a continuación, con uno o secuencialmente con dos haluros de alquilo, mesilatos o tosilatos diferentes preferentemente entre -78 °C y la temperatura de reflujo del disolvente proporciona compuestos **111** con grupos R^1 y R^2 estructuralmente diferentes o estructuralmente idénticos (etapa h). La eliminación del grupo protector, por ejemplo, por tratamiento con ácido trifluoroacético a temperatura elevada proporciona compuestos de isoindolona **112** (etapa i). De forma alternativa (esquema 2c), compuestos **114** con R^1 y R^2 como grupos alquilo se pueden obtener a partir de compuestos de ciano **113** y reactivos de Grignard adecuados, mediante la adición de dos reactivos diferentes secuencialmente o un solo reactivo de Grignard en exceso (para obtener compuestos con R^1 y R^2 idénticos) preferentemente en presencia de tetra-isopropóxido de titanio en disolventes como THF preferentemente en un intervalo de temperatura entre 0 °C y TA (etapa k). Compuestos **114** con R^1 = H y R^2

como un grupo alquilo se pueden obtener a partir de compuestos de ciano **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 en, por ejemplo, metanol a aproximadamente TA (etapa k). Los compuestos **114** se someten a cierre del anillo mediante reacción con catalizadores como dicloro[1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) en disolventes como DMF en presencia de una base como iPr_2NEt preferentemente en un intervalo de temperatura entre aproximadamente 100 °C y 150 °C en autoclave en presencia de monóxido de carbono (etapa 1).

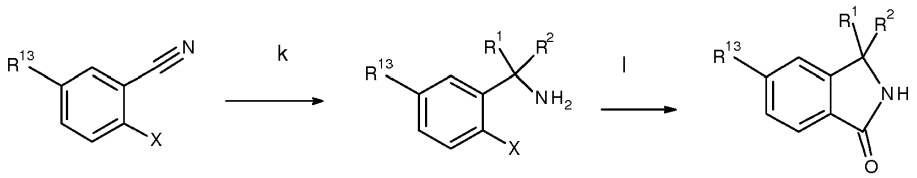
Esquema 2a



Esquema 2b



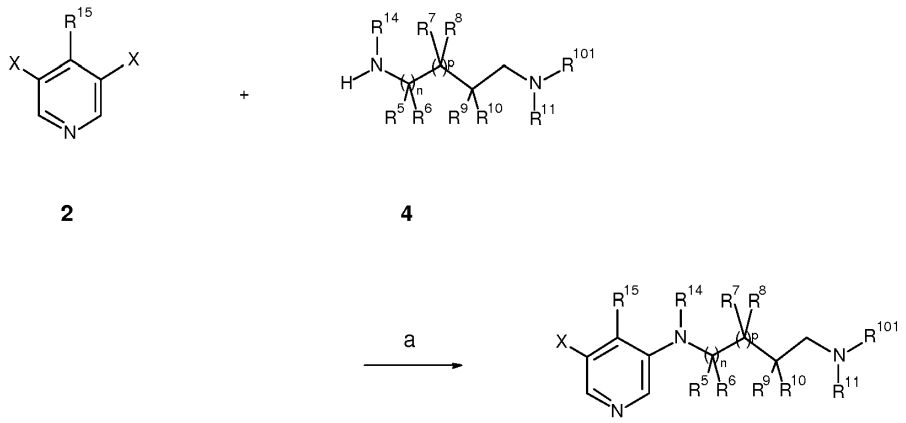
Esquema 2c



113 **114** **115**

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

Esquema 3



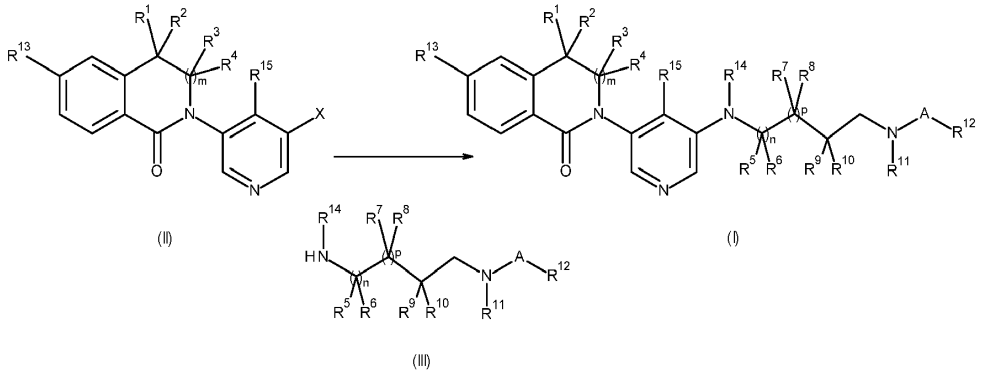
2 **4** **8**

X es halógeno u OSO_2CF_3

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

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

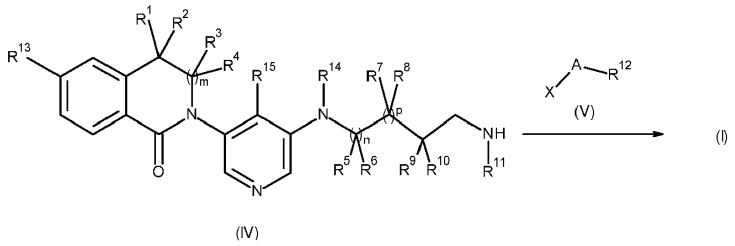
a) la reacción de un compuesto de fórmula (II) en presencia de un compuesto de fórmula (III);



(II) (III) (I)

o

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



(IV)

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

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

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

Un objetivo de la presente invención es también 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.

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 la profilaxis de insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing.

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

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

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

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

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

Un modo de realización de la presente invención es también 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 manera 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 o CYP11B2 de macaco. De manera 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 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 manera única como célula huésped para la expresión ectópica de enzimas de la familia de CYP11.

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

Los plásmidos de expresión contienen el marco abierto de lectura para CYP11B1 o CYP11B2 humanas / de macaco 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 en función de la expresión de los marcadores de resistencia dados. A continuación, se seleccionan clones celulares individuales y se evalúan para determinar si presentan la actividad enzimática deseada usando 11-desoxicorticosterona (Cyp11B2) o 11-desoxicortisol (Cyp11B1) como sustrato.

Las células G-402 que expresan construcciones de CYP11 se establecieron como se describe anteriormente y se mantuvieron en medio McCoy 5a modificado, n.º de catálogo ATCC 30-2007 que contenía un 10 % de FCS y 400 µg/ml de G418 (Geneticina) a 37 °C en una atmósfera con un 5 % de CO_2 / 95 % de aire. Los ensayos enzimáticos celulares se realizaron en medio DMEM/F12 que contenía FCS al 2,5 % tratado con carbón y una concentración apropiada de sustrato (0,3-10 uM de 11-desoxicorticosterona, 11-desoxicortisol o corticosterona). Para someter a ensayo la actividad enzimática, las células se sembraron en placas de 96 pocillos y se incubaron durante 16 h. A continuación, se 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 analizan aldosterona o bien cortisol.

Se puede usar la inhibición de la liberación de esteroides producidos como una medida de la inhibición enzimática respectiva por los compuestos de prueba añadidos durante el ensayo enzimático celular. La inhibición dependiente de la dosis de la actividad enzimática por un compuesto se calcula por medio de la representación de las concentraciones de inhibidor añadidas (eje de abscisas) frente al nivel de esteroide/producto medido (eje de ordenadas). 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 sin procesar usando el procedimiento de los mínimos cuadrados:

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

en la que A es el valor y máximo, B es el factor de CE_{50} determinado usando XLFit, C es el valor y mínimo y D es el valor de la pendiente.

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

Se sometieron a prueba los valores de CE_{50} 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	CE_{50} para CYP11B2 humana nM	CE_{50} para CYP11B1 humana nM
1	38	5841
2	12	552
3	1	188
4	0,6	124
5	31	2449
6	4	1539
7	8	1641
8	17	2801
9	10	2561
10	0,5	39
11	3	50
12	2	86
13	0,5	37
14	0,6	25
15	1	732
16	0,5	117
17	1	129
18	1	233

Ejemplo	CE_{50} para CYP11B2 humana nM	CE_{50} para CYP11B1 humana nM
19	0,7	2
20	0,8	0,4
21	3	3
22	149	27 245
23	1196	18 160
24	352	38 017
25	443	13 900
26	2364	> 30 000
27	1511	> 30 000
28	954	> 30 000
29	178	23 748
30	61	15 383
31	34	3844
32	215	41 105
33	65	> 30 000
34	70	4529
35	449	6848
36	44	15 427

Ejemplo	CE_{50} para CYP11B2 humana nM	CE_{50} para CYP11B1 humana nM
37	10	7367
38	11	8235
39	92	10 773
40	154	4181
41	39	10 918

Ejemplo	CE_{50} para CYP11B2 humana nM	CE_{50} para CYP11B1 humana nM
42	12	1071
43	13	4570
44	22	6994
45	122	5931

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

Se pueden usar los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables 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 pulverizaciones nasales) o por vía rectal (por ejemplo, en forma de supositorios). Sin embargo, la administración se puede efectuar también 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 puede 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.

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

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

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

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

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, sustancias que incrementen 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 dentro de límites amplios y, por supuesto, se ajustará a requisitos individuales en cada caso particular. En general, en el caso de la 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 preferentemente en 1-3 dosis individuales, que pueden consistir, por ejemplo, en las mismas cantidades, si es apropiado. Sin embargo, quedará claro que se puede sobrepasar el límite superior proporcionado en el presente documento cuando se demuestre que está indicado.

De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o la 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 muestran una inhibición variable de CYP11B1, pero presentan selectividad mejorada hacia CYP11B2 frente a CYP11B1. Dichos compuestos se pueden usar para el tratamiento o la profilaxis de afecciones que presentan producción/niveles excesivos de cortisol o niveles excesivos tanto de cortisol como de aldosterona (por ejemplo, síndrome de Cushing, enfermos con traumatismo por quemaduras, depresión, trastornos por estrés postraumático, estrés crónico, adenomas corticótropos, enfermedad de Cushing).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Además, 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 la profilaxis de afecciones cardiovasculares seleccionadas del grupo que consiste en hipertensión, insuficiencia cardíaca (particularmente, insuficiencia cardíaca tras infarto de miocardio), hipertrofia ventricular izquierda y apoplejía.

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

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

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

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

En otro modo de realización, la afección cardiovascular es insuficiencia cardíaca congestiva, más particularmente en enfermos con fracción de expulsión ventricular izquierda conservada.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

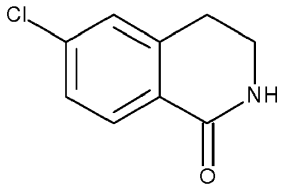
En caso de que los ejemplos preparativos se obtengan como una mezcla de enantiómeros, se pueden separar los enantiómeros puros mediante procedimientos descritos en el presente documento o mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica, tales como, por ejemplo, cromatografía quiral o cristalización.

Ejemplos

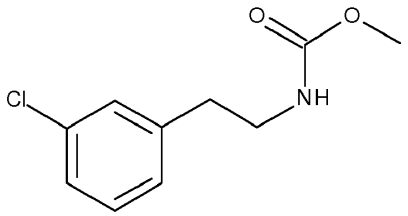
Todos los ejemplos e intermedios se prepararon en atmósfera de argón si no se especifica de otro modo.

Intermedio A-1

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

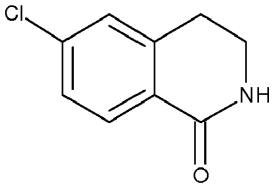


[A] Éster metílico del ácido [2-(3-cloro-fenil)etil]carbámico



A 0 °C, se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (4,6 g, 48 mmol) a una solución de 2-(3-cloro-fenil)etilamina (5,0 g, 32 mmol) y Et_3N (6,4 g, 64 mmol) en DCM (100 ml). Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La capa orgánica se lavó con agua (3 x 30 ml), HCl 1 N (20 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Después de secar a vacío, se obtuvo el compuesto del título (6,49 g, 95 %) como un sólido blanco. EM: 214,1 ($M+H^+$).

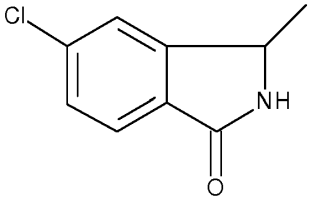
[B] 6-Cloro-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona



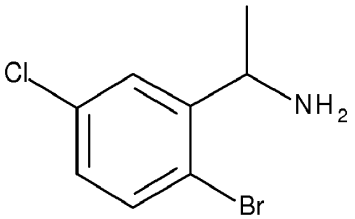
En atmósfera de N_2, una mezcla de éster metílico del ácido [2-(3-cloro-fenil)etil]carbámico (5,0 g, 23,4 mmol) y PPA (poli(ácido fosfórico)) (20 g) en un matraz de fondo redondo de 250 ml se agitó vigorosamente a 120 °C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción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

Intermedio A-2

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

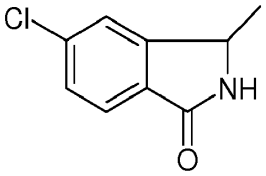


[A] 1-(2-Bromo-5-cloro-fenil)etilamina



A una solución agitada de 2-bromo-5-clorobenzonitrilo (80 g, 370 mmol) en THF (1000 ml) a 0 °C se le añadió EtMgBr (370 ml, 1110 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 5 horas antes de que se añadiese MeOH (500 ml) gota a gota. Después de agitar la solución durante otros 15 min, se añadió cuidadosamente $NaBH_4$ (28 g, 740 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: EtOAc = 3:1) para dar el compuesto del título (30 g, 34,6 %) como un aceite amarillento. EM: 235,5 [$M+H^+$].

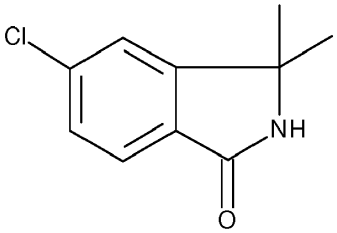
[B] 5-Cloro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



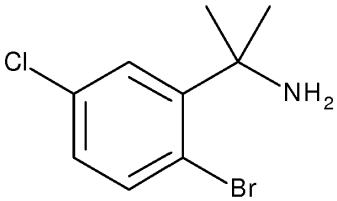
Una mezcla de 1-(2-bromo-5-clorofenil)etilamina (30 g, 127,9 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (3,2 g, 12,79 mmol) y DIPEA (49,5 g, 383,7 mmol) en DMF (1,2 l) se agitó en un autoclave a 2 MPa de CO a 130 °C durante 24 horas. Después de que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (500 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía (éter de petróleo: EtOAc = 3:1) para proporcionar el compuesto del título (5,2 g, 22,5 %) como un sólido pardo. EM: 181,7 [$M+H^+$].

Intermedio A-3

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

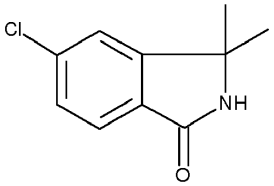


[A] 1-(2-Bromo-5-cloro-fenil)-1-metil-etilamina



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

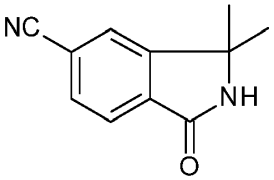
[B] 5-Cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



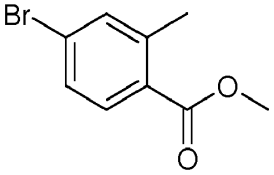
Una mezcla de 1-(2-bromo-5-clorofenil)-1-metil-etilamina (3,8 g, 15,3 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,4 g, 0,55 mmol) y DIPEA (6 g, 45,9 mmol) en DMF (20 ml) se agitó en un autoclave a 2 MPa de CO a 130 °C durante 16 horas. A continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (80 ml, 2 x), se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título (1,13 g, 38 %) como un sólido pardo. EM: 195,70 ($M+H^+$).

Intermedio A-4

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

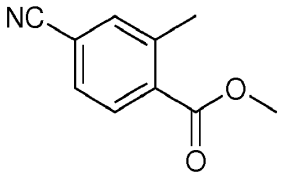


[A] Éster metílico del ácido 4-bromo-2-metil-benzoico



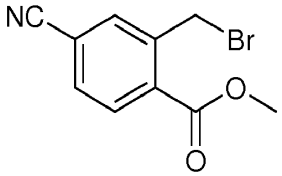
A una solución de ácido 4-bromo-2-metil-benzoico (30,0 g, 0,14 mol) en 115 ml de metanol se le añadió cloruro de tionilo (20,25 ml, 0,28 mol) lentamente y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas antes de concentrarla para dar un producto en bruto que, a continuación, se purificó por cromatografía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

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



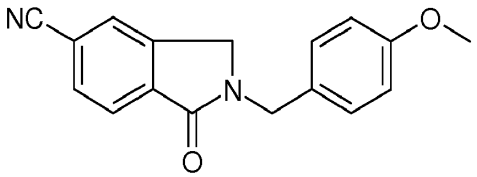
Una mezcla de éster metílico del ácido 4-bromo-2-metil-benzoico (26,0 g, 113,5 mmol) y CuCN (12,48 g, 140,7 mmol) se calentó a 180 °C durante 5 horas antes de verterla en agua con hielo. El precipitado sólido se recogió por filtración a vacío para dar un producto en bruto que, a continuación, se purificó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

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



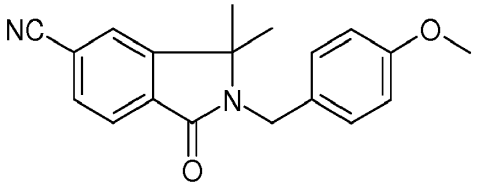
Una mezcla de éster metílico del ácido 4-ciano-2-metil-benzoico (12,5 g, 71,35 mmol), NBS (12,7 g, 71,35 mmol) y peróxido de dibenzoílo (BPO) (0,8 g, 3,28 mmol) en CCl_4 (200 ml) se calentó hasta temperatura de reflujo durante 3 horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se filtró la mezcla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

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



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

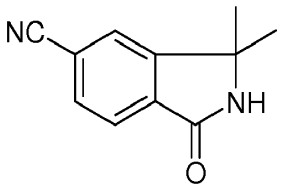
[E] 2-(4-Metoxi-bencil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-*1H*-isoindol-5-carbonitrilo



A una solución de 2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-carbonitrilo (11,6 g, 41,7 mmol) en THF (300 ml) se le añadió NaH (8,34 g, 208,4 mmol, 60 % en aceite de vaselina) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora antes de añadir yodometano (35,5 g, 250,1 mmol). Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 2 horas hasta que se consumió todo el material de partida. Después de enfriarla hasta temperatura ambiente, se le añadió solución ac. sat. de NH_4Cl y se extrajo la mezcla con EtOAc (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida

para proporcionar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (7,22 g, 56,5 %) como un sólido.

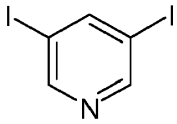
[F] 3,3-Dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-carbonitrilo



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

Intermedio A-5

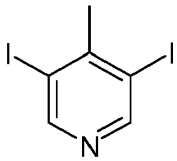
3,5-Diyodo-piridina



Una mezcla de 3,5-dibromopiridina (20 g, 84 mmol), CuI (4,76 g, 25 mmol), KI (83,7 g, 504 mmol) y N^1,N^2-dimetiletan-1,2-diamina (4,4 g, 50,4 mmol) en dioxano (400 ml) se agitó a 110 °C durante 16 horas. Durante este tiempo, el progreso de la reacción se monitorizó mediante CL/EM. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un sólido, que a continuación se lavó con EtOAc (100 ml) y DCM (100 ml) para proporcionar el compuesto del título en bruto como un sólido gris (13 g, 47 %). EM: 331,50 ($M+H^+$). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio A-6

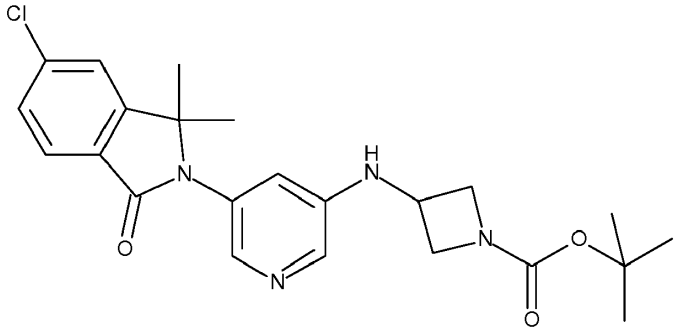
3,5-Diyodo-4-metil-piridina



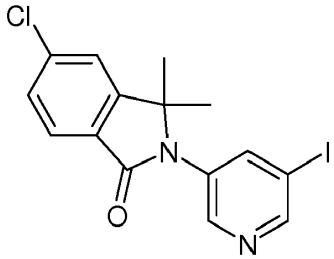
Una mezcla de 3,5-dibromo-4-metilpiridina (20 g, 80 mmol), KI (79,7 g, 480 mmol), CuI (4,57 g, 24 mmol) y N^1,N^2-dimetiletan-1,2-diamina (4,23 g, 48 mmol) en dioxano (400 ml) se calentó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar un sólido en bruto, que se lavó con DCM y EtOAc para dar el producto en bruto (18 g, 65 %) como un sólido blanco. EM: 345,5 [$M+H^+$]. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio A-7

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

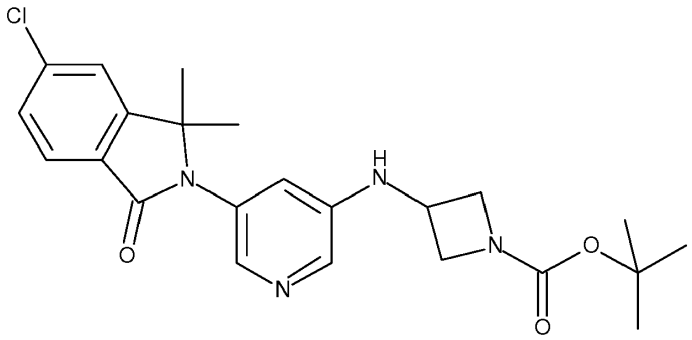


[A] 5-Cloro-2-(5-yodo-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



En un tubo cerrado de 75 ml se disolvieron 3,5-diyodo-piridina (intermedio A-5, 6,6 g, 20 mmol), 5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-3, 1,95 g, 10 mmol), CuI (571 mg, 3 mmol), K_3PO_4 (4,24 g, 20 mmol) y (+)-(*S*,*S*)-1,2-diaminociclohexano (0,7 ml, 6 mmol) en 20 ml de dioxano. La mezcla de reacción resultante se calentó a 120 °C durante 3 horas antes de verterla en agua (50 ml) y extraerla con EtOAc (2 x 125 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de un 0-30 % de EtOAc-hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,8 g, 45 %) como un sólido amarillo claro. EM: 399,2 ($M+H^+$).

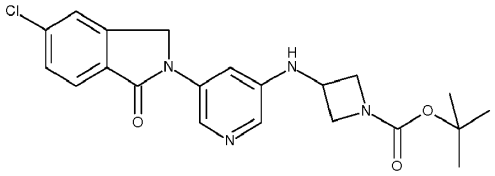
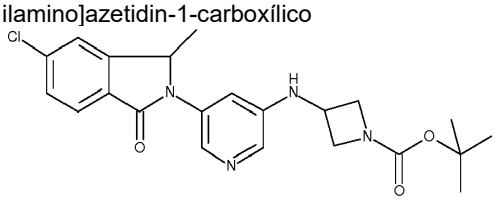
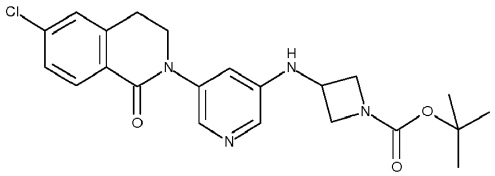
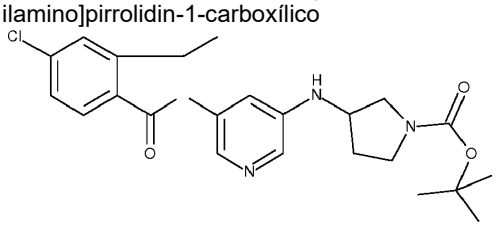
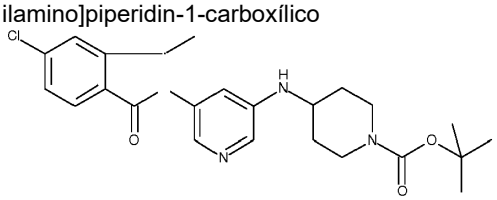
[B] Éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piridin-3-ilamino]azetidin-1-carboxílico



Una mezcla de 5-cloro-2-(5-yodo-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (2,16 g, 5,4 mmol), éster *terc*-butílico del ácido 3-amino-azetidin-1-carboxílico (1,8 g, 10,8 mmol), CuI (103 mg, 0,54 mmol), Cs_2CO_3 (3,5 g, 10,8 mmol) y 2-isobutiril-ciclohexanona (0,36 ml, 2,16 mmol) en DMF (12 ml) se agitó a 100 °C durante 12 horas. Después de enfriarla hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de un 30-100 % de EtOAc-hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 48 %) como una espuma de color amarillo claro. EM: 443,2 ($M+H^+$).

Los siguientes intermedios enumerados en la tabla 1 se prepararon de forma análoga a los procedimientos descritos para la preparación del intermedio A-7, usando compañeros de reacción apropiados.

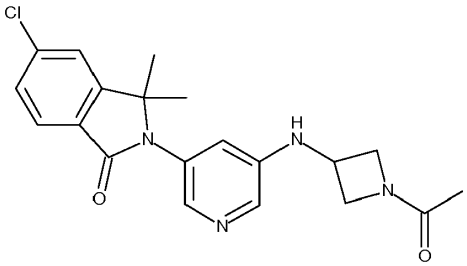
Tabla 1

Intermedio	Denominación	Reactivos	EM ($M+H^+$)
A-8	Éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piridin-3-ilamino]azetidin-1-carboxílico 	5-Cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, 3,5-diyodo-piridina (intermedio A-5) y éster *terc*-butílico del ácido 3-aminoazetidin-1-carboxílico	415,1
A-9	Éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piridin-3-ilamino]azetidin-1-carboxílico 	5-Cloro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-2), 3,5-diyodo-piridina (intermedio A-5) y éster *terc*-butílico del ácido 3-aminoazetidin-1-carboxílico	429,1
A-10	Éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-*1H*-isoquinolin-2-il)piridin-3-ilamino]azetidin-1-carboxílico 	6-Cloro-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona (intermedio A-1), 3,5-diyodo-piridina (intermedio A-5) y éster *terc*-butílico del ácido 3-aminoazetidin-1-carboxílico	429,1
A-11	Éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piridin-3-ilamino]pirrolidin-1-carboxílico 	5-Cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-3), 3,5-diyodo-piridina (intermedio A-5) y éster *terc*-butílico del ácido 3-amino-pirrolidin-1-carboxílico	457,1
A-12	Éster *terc*-butílico del ácido 4-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piridin-3-ilamino]piperidin-1-carboxílico 	5-Cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-3), 3,5-diyodo-piridina (intermedio A-5) y éster *terc*-butílico del ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico	471,1

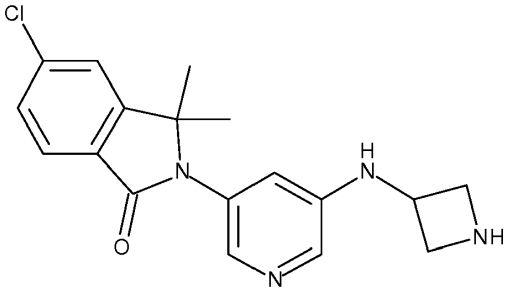
A-13	Éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piridin-3-ilamino]piperidin-1-carboxílico	5-Cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-3), 3,5-diyodo-piridina (intermedio A-5) y éster *terc*-butílico del ácido 3-amino-piperidin-1-carboxílico	471,1
A-14	Éster *terc*-butílico del ácido 6-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piridin-3-ilamino]-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxílico	5-Cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-3), 3,5-diyodo-piridina (intermedio A-5) y éster *terc*-butílico del ácido 6-amino-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxílico	483,1
A-15	3-[[5-(6-Ciano-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolin-2-il)-3-piridil]amino]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo	3,3-Dimetil-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo (intermedio A-4), 3,5-diyodo-piridina (intermedio A-5) y éster *terc*-butílico del ácido 3-aminoazetidin-1-carboxílico	434,1
A-16	4-[[5-(6-Ciano-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolin-2-il)-3-piridil]amino]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo	3,3-Dimetil-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo (intermedio A-4), 3,5-diyodo-piridina (intermedio A-5) y éster *terc*-butílico del ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico	462,1

Ejemplo 1

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

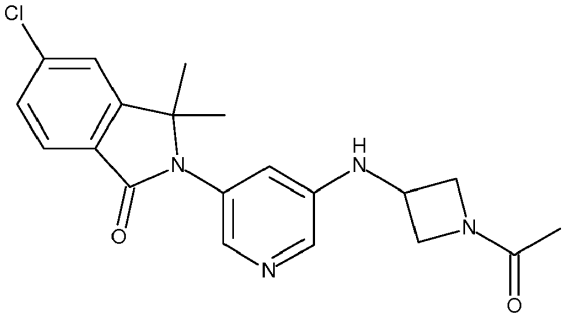


[A] 2-[5-(Azetidin-3-ilamino)piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piridin-3-ilamino]azetidin-1-carboxílico (intermedio A-7, 360 mg, 0,812 mmol), cloruro de acetilo (0,56 ml) en metanol (12 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentración bajo presión reducida, proporciona un producto en bruto como una espuma de color amarillo claro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 343,2 ($M+H^+$).

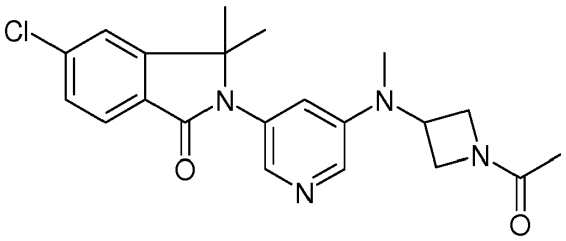
[B] 2-[5-[(1-Acetilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetilisoindol-1-ona



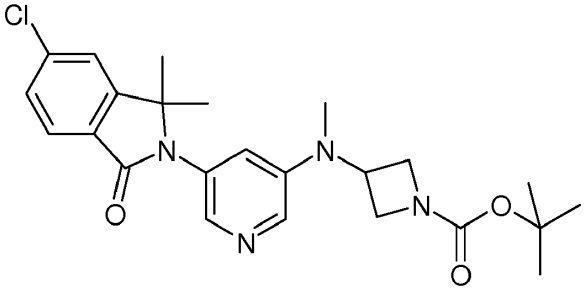
A una solución agitada de 2-[5-(azetidin-3-ilamino)piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (56 mg, 0,163 mmol) y Et_3N (0,5 ml) en DCM (5 ml) se le añadió cloruro de acetilo (0,012 ml, 0,163 mmol) a 0 °C y la agitación a 0 °C se mantuvo durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (20 mg, 32 %) como una espuma blanca. EM: 385,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 2

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

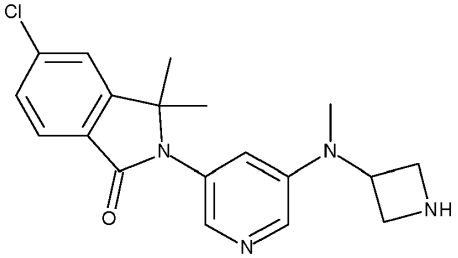


[A] Éster *terc*-butílico del ácido 3-{[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piridin-3-il]metilamino}azetidin-1-carboxílico



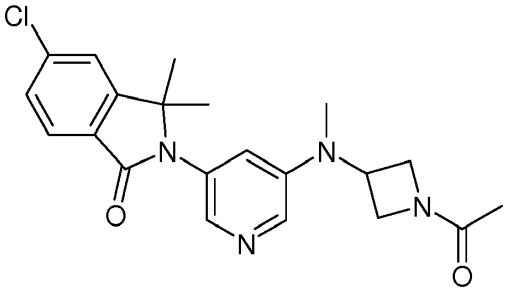
Una mezcla de 5-cloro-2-(5-yodo-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (398 mg, 1 mmol, intermedio A-7 [A]), éster *terc*-butílico del ácido 3-metilamino-azetidin-1-carboxílico (250 mg, 1,3 mmol), $Pd(OAc)_2$ (35 mg, 10 % en peso), Xanphos (70 mg, 20 % en peso) y t-BuONa (192 mg, 2 mmol) en dioxano (6 ml) se agitó a 115 °C durante 2 horas. Después de enfriarla hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de un 40-100 % de EtOAc-hexano) para proporcionar el compuesto del título (196 mg, 43 %) como una espuma de color amarillo claro. EM: 457,1 ($M+H^+$).

[B] 2-[5-(Azetidin-3-il-metilamino)piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 3-{[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piridin-3-il]metilamino}azetidin-1-carboxílico (196 mg, 0,43 mmol), cloruro de acetilo (0,56 ml) en metanol (12 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se concentró a vacío para proporcionar un producto en bruto como una espuma de color amarillo claro. Se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. EM: 357,2 ($M+H^+$).

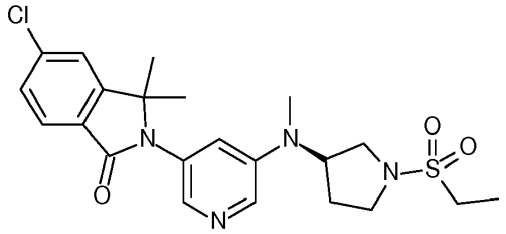
[C] 2-[5-[(1-Acetilazetidin-3-il)metilamino]piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetilisoindol-1-ona



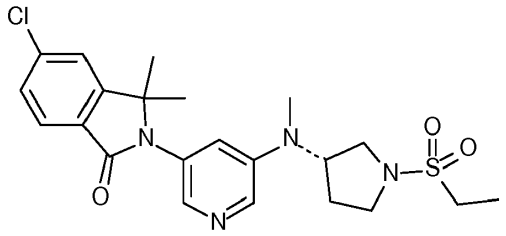
A una solución agitada de 2-[5-(azetidin-3-il-metil-amino)piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (60 mg, 0,17 mmol) y Et_3N (0,50 ml) en DCM (5 ml) se le añadió cloruro de acetilo (0,012 ml, 0,17 mmol) a 0 °C y se mantuvo la agitación a 0 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (19 mg, 28 %) como una espuma blanca. EM: 399,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 3 y ejemplo 4

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

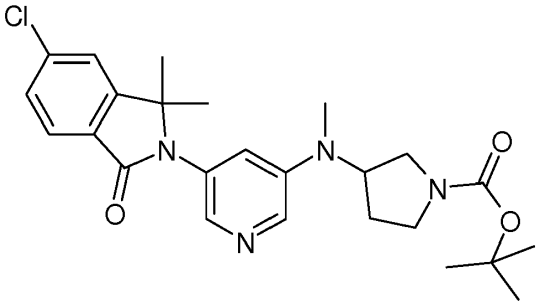


Ejemplo 3, (+)-(*R* o *S*)



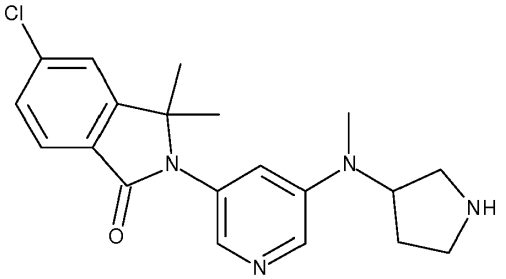
Ejemplo 4, (-)-(*S* o *R*)

[A] Éster *terc*-butílico del ácido 3-{[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piridin-3-il]metilamino}pirrolidin-1-carboxílico



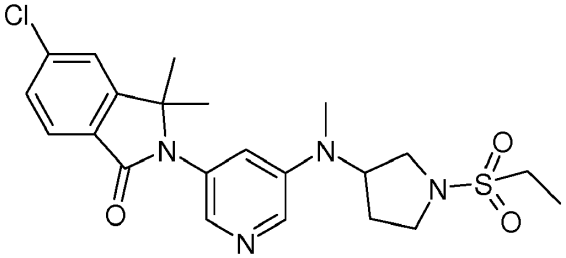
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 [A], se usó éster *terc*-butílico del ácido 3-metilamino-pirrolidin-1-carboxílico para proporcionar el compuesto del título como una espuma de color amarillo claro (47 %). EM: 471,1 ($M+H^+$).

[B] 5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-(metil-pirrolidin-3-il-amino)piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



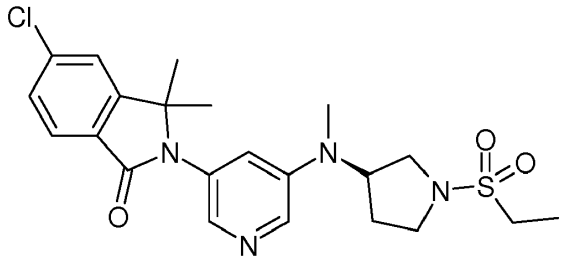
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 [B], el compuesto del título se obtuvo como un producto en bruto de espuma de color amarillo claro. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 371,2 ($M+H^+$).

[C] 5-Cloro-2-{5-[(1-etanosulfonil-pirrolidin-3-il)metilamino]piridin-3-il}-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

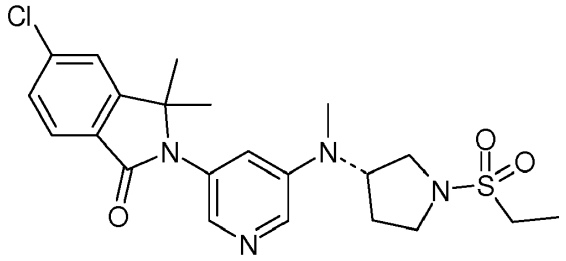


De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 [C], se usó cloruro de etanosulfonilo para proporcionar el compuesto del título (40 %) como una espuma blanca. EM: 463,1 ($M+H^+$).

[D] (+)-5-Cloro-2-[5-[[(3*R* o 3*S*)-1-etilsulfonilpirrolidin-3-il]metilamino]piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona (ejemplo 3) y (-)-5-cloro-2-[5-[[(3*S* o 3*R*)-1-etilsulfonilpirrolidin-3-il]metilamino]piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona (ejemplo 4)



Ejemplo 3, (+)-(*R* o *S*)

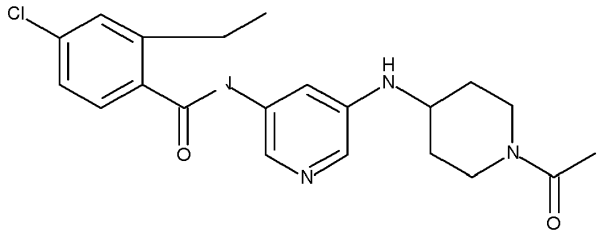
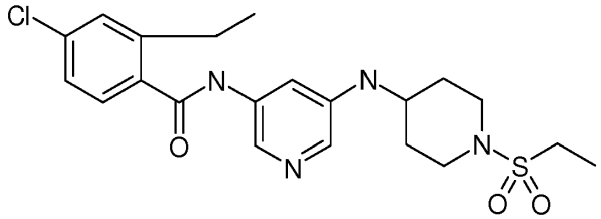


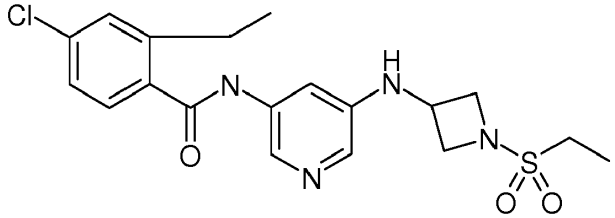
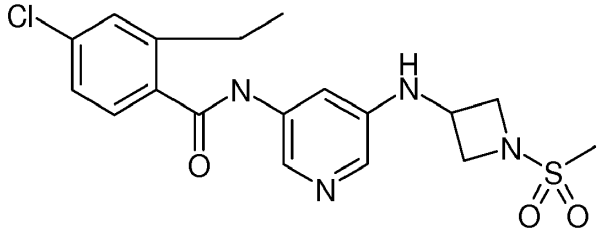
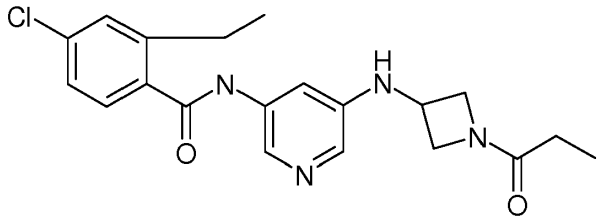
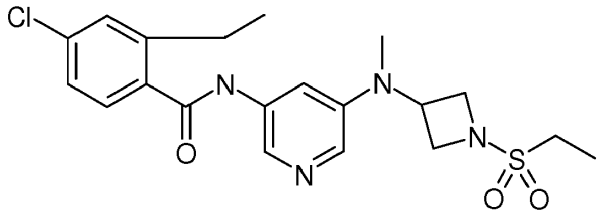
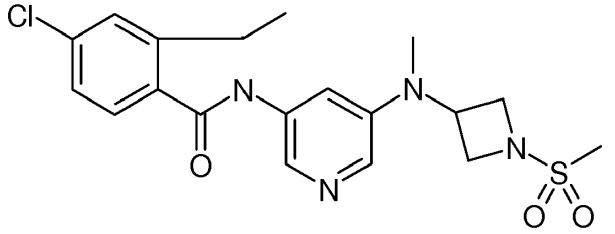
Ejemplo 4, (-)-(*S* o *R*)

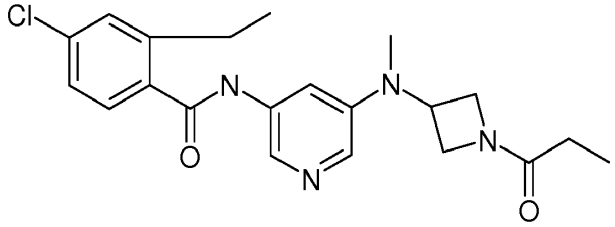
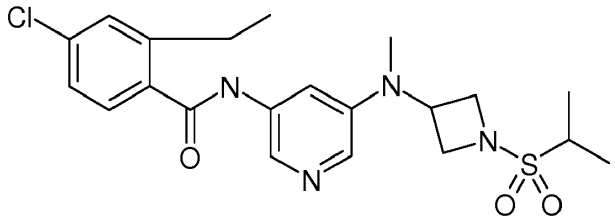
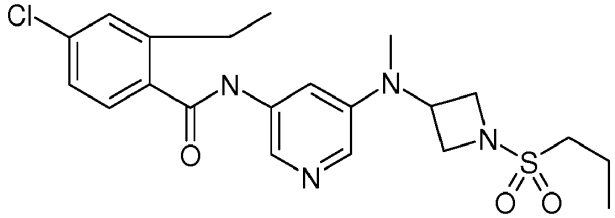
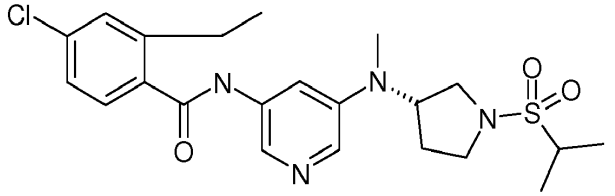
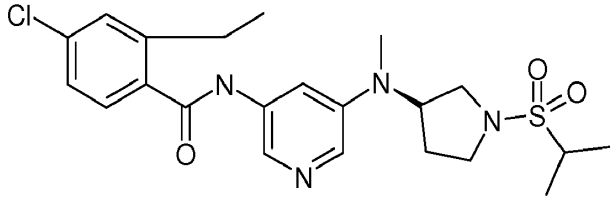
Los compuestos del título se prepararon por separación quiral de (rac)-5-cloro-2-{5-[(1-etanosulfonilpirrolidin-3-il)metilamino]piridin-3-il}-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona en una columna Chiralpak AS-H (10 % de ACN en etanol) para proporcionar (+)-5-cloro-2-[5-[[(3*R* o 3*S*)-1-etilsulfonilpirrolidin-3-il]metilamino]piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona (ejemplo 3, 10 mg, 20 %), EM: 463,1 ($M+H^+$) y (-)-5-cloro-2-[5-[[(3*S* o 3*R*)-1-etilsulfonilpirrolidin-3-il]metilamino]piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona (ejemplo 4, 12,5 mg, 25 %) como una espuma blanquecina. EM: 463,1 ($M+H^+$).

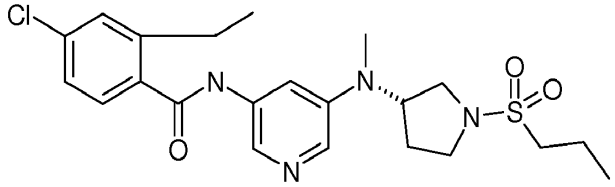
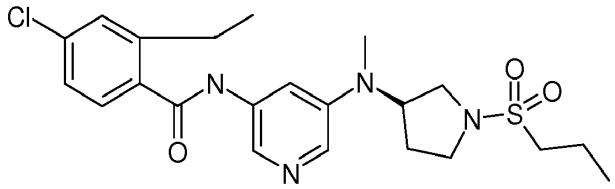
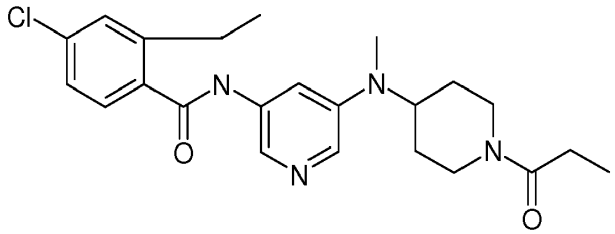
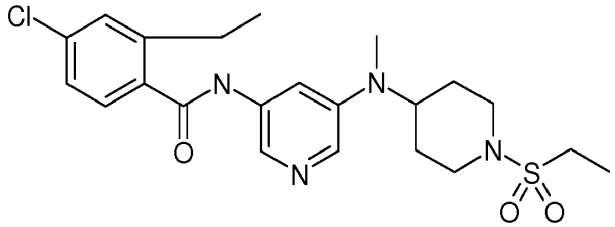
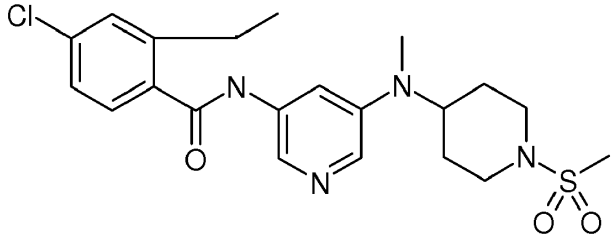
Los siguientes ejemplos enumerados en la tabla 2 se prepararon de forma análoga a los procedimientos descritos para la preparación de los ejemplos 1, 2, 3 o 4 usando materiales de partida apropiados:

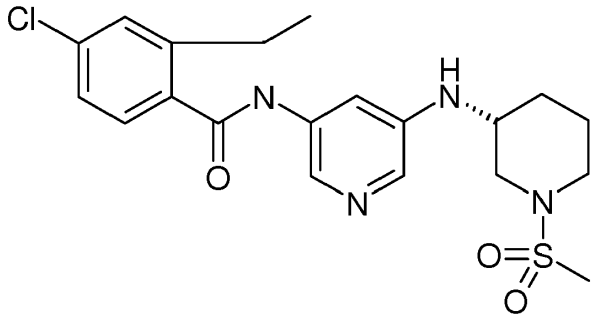
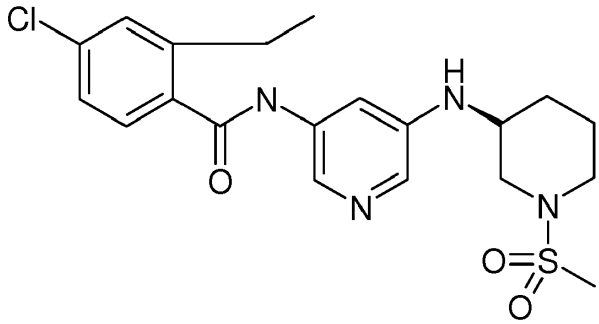
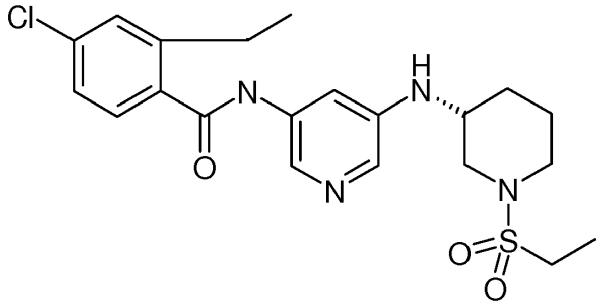
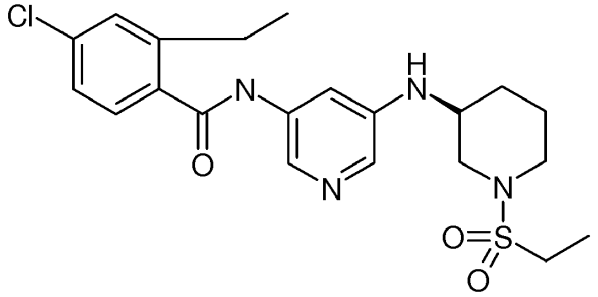
Tabla 2

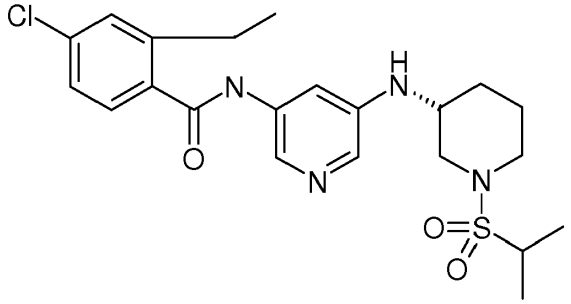
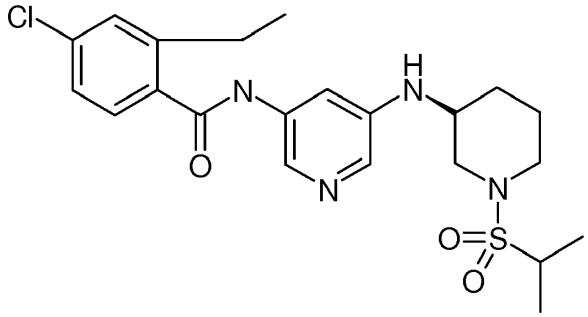
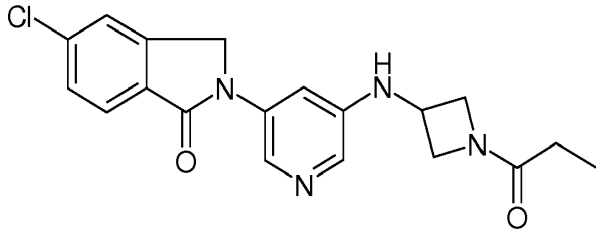
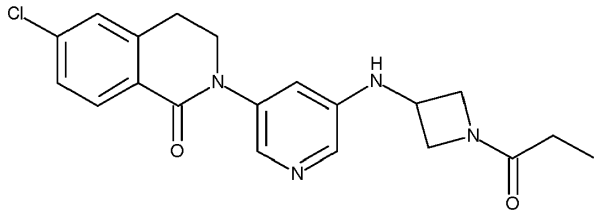
Ej.	Denominación / Estructura / EM ($M+H^+$) / Referencia	Reactivo
5	2-[5-[(1-Acetilpiperidin-4-il)amino]piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetilisoindol-1-ona  413,1 Ejemplo 1	Éster *terc*-butílico del ácido 4-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piridin-3-ilamino]piperidin-1-carboxílico (intermedio A-12) y cloruro de acetilo
6	5-Cloro-2-[5-[(1-etilsulfonilpiperidin-4-il)amino]piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona  463,1 Ejemplo 1	Éster *terc*-butílico del ácido 4-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piridin-3-ilamino]piperidin-1-carboxílico (intermedio A-12) y cloruro de etanosulfonilo

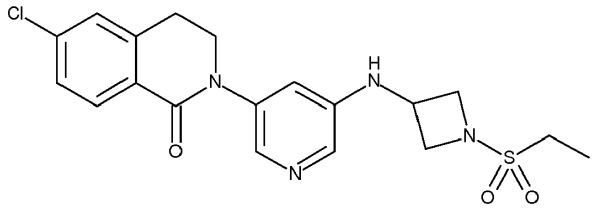
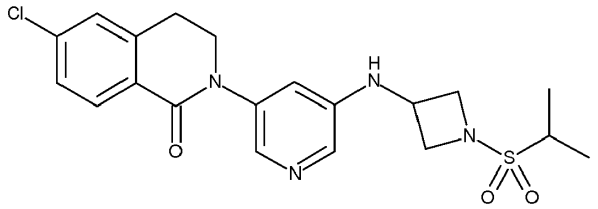
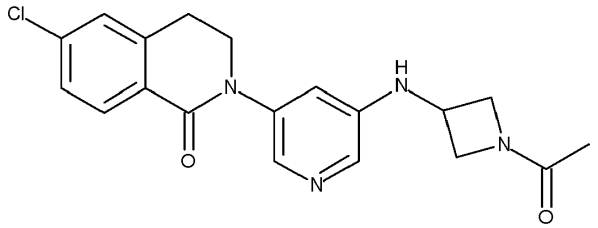
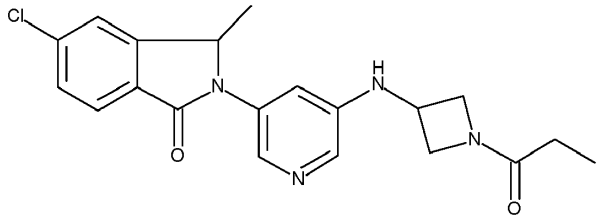
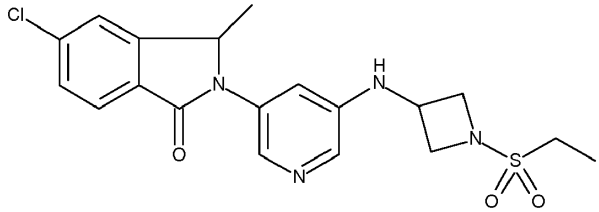
7	5-Cloro-2-[5-[(1-etilsulfonilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona  435,1 Ejemplo 1	Éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piridin-3-ilamino]azetidin-1-carboxílico (intermedio A-7) y cloruro de etanosulfonilo
8	5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-[(1-metilsulfonilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona  421,1 Ejemplo 1	Éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piridin-3-ilamino]azetidin-1-carboxílico (intermedio A-7) y cloruro de metanosulfonilo
9	5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-[(1-propanoilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona  399,1 Ejemplo 1	Éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piridin-3-ilamino]azetidin-1-carboxílico (intermedio A-7) y cloruro de propilo
10	5-Cloro-2-[5-[(1-etilsulfonilazetidin-3-il)metilamino]piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona  449,1 Ejemplo 2	2-[5-(Azetidin-3-il-metilamino)piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (ejemplo 2 [B]) y cloruro de etanosulfonilo
11	5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-[metil-(1-metilsulfonilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona  435,1 Ejemplo 2	2-[5-(Azetidin-3-il-metilamino)piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (ejemplo 2 [B]) y cloruro de metanosulfonilo

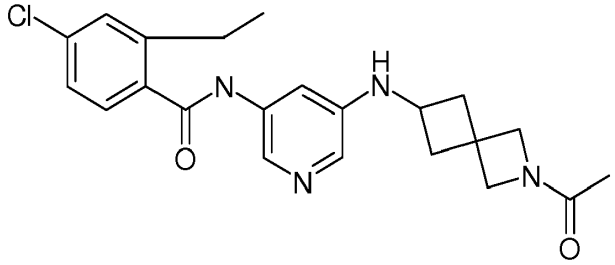
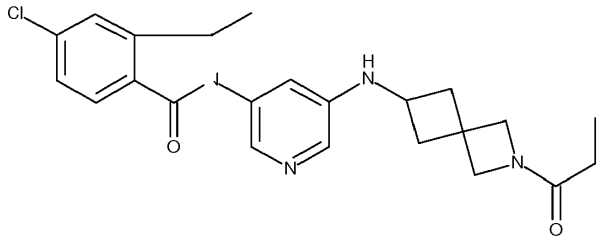
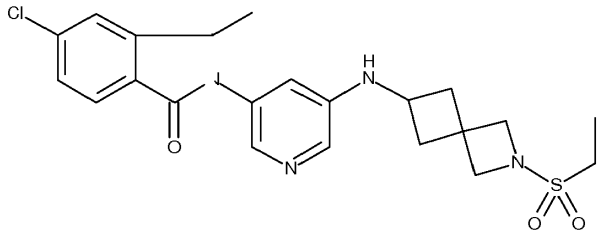
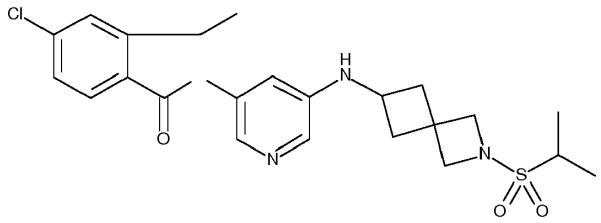
12	5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-[metil-(1-propanoilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona  413,1 Ejemplo 2	2-[5-(Azetidin-3-il-metilamino)piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (ejemplo 2 [B]) y cloruro de propanoílo
13	5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-[metil-(1-propan-2-ilsulfonilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona  463,1 Ejemplo 2	2-[5-(Azetidin-3-il-metilamino)piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (ejemplo 2 [B]) y cloruro de propano-2-sulfonilo
14	5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-[metil-(1-propilsulfonilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona  463,1 Ejemplo 2	2-[5-(Azetidin-3-il-metilamino)piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (ejemplo 2 [B]) y cloruro de propano-1-sulfonilo
15	(-)-5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-[metil-[(3*S* o 3*R*)-1-propan-2-ilsulfonilpirrolidin-3-il]amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona  477,1 Ejemplo 3 y separación quiral	5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-(metil-pirrolidin-3-il-amino)piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (ejemplo 3 [B]) y cloruro de propano-2-sulfonilo
16	(+)-5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-[metil-[(3*R* o 3*S*)-1-propan-2-ilsulfonilpirrolidin-3-il]amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona  477,1 Ejemplo 3 y separación quiral	5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-(metil-pirrolidin-3-il-amino)piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (ejemplo 3 [B]) y cloruro de propano-2-sulfonilo

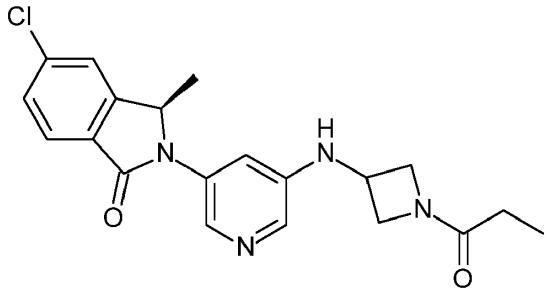
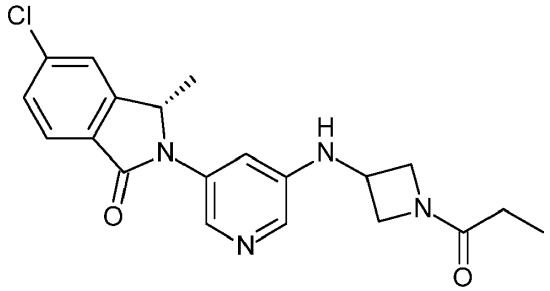
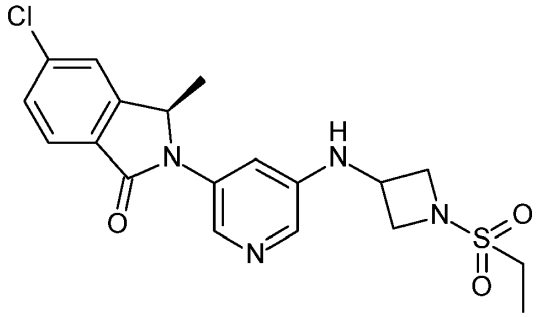
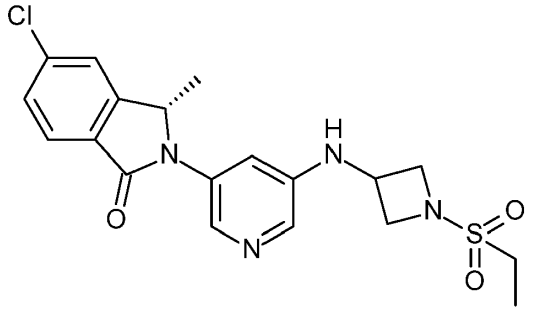
17	(-)-5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-[metil-[(3*S* o 3*R*)-1-propilsulfonilpirrolidin-3-il]amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona  477,1 Ejemplo 3 y separación quiral	5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-(metil-pirrolidin-3-il-amino)piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (ejemplo 3 [B]) y cloruro de propano-1-sulfonilo
18	(+)-5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-[metil-[(3*R* o 3*S*)-1-propilsulfonilpirrolidin-3-il]amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona  477,1 Ejemplo 3 y separación quiral	5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-(metil-pirrolidin-3-il-amino)piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (ejemplo 3 [B]) y cloruro de propano-1-sulfonilo
19	5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-[metil-(1-propanoilpiperidin-4-il)amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona  441,1 Ejemplo 2	5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-(metil-piperidin-4-il-amino)piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y cloruro de propionilo
20	5-Cloro-2-[5-[(1-etilsulfonilpiperidin-4-il)metilamino]piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona  477,1 Ejemplo 2	5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-(metil-piperidin-4-il-amino)piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y cloruro de etanosulfonilo
21	5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-[metil-(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona  463,1 Ejemplo 2	5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-(metil-piperidin-4-il-amino)piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y cloruro de metanosulfonilo

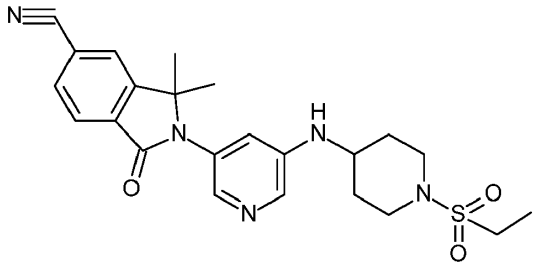
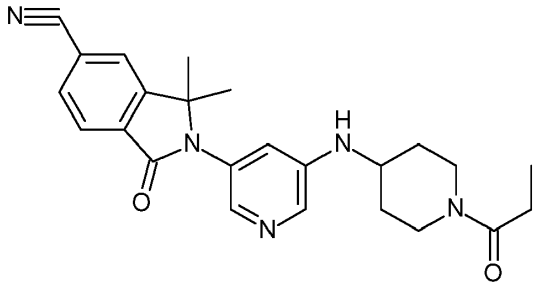
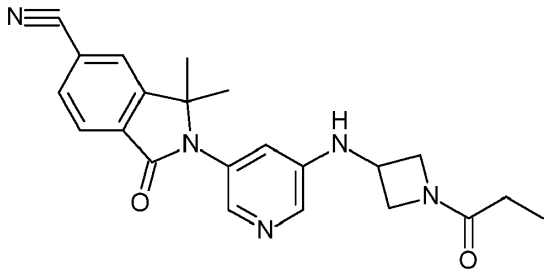
22	(+)-5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-[[(3*R* o 3*S*)-1-metilsulfonilpiperidin-3-il]amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona  449,1 Ejemplo 1 y separación quiral	Éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piridin-3-ilamino]piperidin-1-carboxílico (intermedio A-13) y cloruro de metanosulfonilo
23	(-)-5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-[[(3*S* o 3*R*)-1-metilsulfonilpiperidin-3-il]amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona  449,1 Ejemplo 1 y separación quiral	Éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piridin-3-ilamino]piperidin-1-carboxílico (intermedio A-13) y cloruro de metanosulfonilo
24	(+)-5-Cloro-2-[5-[[(3*R* o 3*S*)-1-etilsulfonilpiperidin-3-il]amino]piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona  463,1 Ejemplo 1 y separación quiral	Éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piridin-3-ilamino]piperidin-1-carboxílico (intermedio A-13) y cloruro de etanosulfonilo
25	(-)-5-Cloro-2-[5-[[(3*S* o 3*R*)-1-etilsulfonilpiperidin-3-il]amino]piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona  463,1 Ejemplo 1 y separación quiral	Éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piridin-3-ilamino]piperidin-1-carboxílico (intermedio A-13) y cloruro de etanosulfonilo

26	(+)-5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-[[(3*R* o 3*S*)-1-propan-2-ilsulfonilpiperidin-3-il]amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona  477,1 Ejemplo 1 y separación quiral	Éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piridin-3-ilamino]piperidin-1-carboxílico (intermedio A-13) y cloruro de isopropilsulfonilo
27	(-)-5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-[[(3*S* o 3*R*)-1-propan-2-ilsulfonilpiperidin-3-il]amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona  477,1 Ejemplo 1 y separación quiral	Éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piridin-3-ilamino]piperidin-1-carboxílico (intermedio A-13) y cloruro de isopropilsulfonilo
28	5-Cloro-2-[5-[(1-propanoilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]-3*H*-isoindol-1-ona  371,1 Ejemplo 1	Éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piridin-3-ilamino]-azetidin-1-carboxílico (intermedio A-8) y cloruro de propionilo
29	6-Cloro-2-[5-[(1-propanoilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona  385,1 Ejemplo 1	Éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)piridin-3-ilamino]azetidin-1-carboxílico (intermedio A-10) y cloruro de propionilo

30	6-Cloro-2-[5-[(1-etilsulfonilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona  421,1 Ejemplo 1	Éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)piridin-3-ilamino]azetidin-1-carboxílico (intermedio A-10) y cloruro de etanosulfonilo
31	6-Cloro-2-[5-[(1-propan-2-ilsulfonilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona  435,1 Ejemplo 1	Éster terc-butílico del ácido 3-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)piridin-3-ilamino]azetidin-1-carboxílico (intermedio A-10) y cloruro de isopropilsulfonilo
32	2-[5-[(1-Acetilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona  371,1 Ejemplo 1	Éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)piridin-3-ilamino]azetidin-1-carboxílico (intermedio A-10) y cloruro de acetilo
33	5-Cloro-3-metil-2-[5-[(1-propanoilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]-3*H*-isoindol-1-ona  385,1 Ejemplo 1	Éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piridin-3-ilamino]-azetidin-1-carboxílico (intermedio A-9) y cloruro de propionilo
34	5-Cloro-2-[5-[(1-etilsulfonilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]-3-metil-3*H*-isoindol-1-ona  421,1 Ejemplo 1	Éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piridin-3-ilamino]azetidin-1-carboxílico (intermedio A-9) y cloruro de etanosulfonilo

35	2-[5-[(2-Acetil-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)amino]piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetilisoindol-1-ona  425,1 Ejemplo 1	Éster *terc*-butílico del ácido 6-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piridin-3-ilamino]-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxílico (intermedio A-14) y cloruro de acetilo
36	5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-[(2-propanoil-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona  439,1 Ejemplo 1	Éster *terc*-butílico del ácido 6-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piridin-3-ilamino]-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxílico (intermedio A-14) y cloruro de propionilo
37	5-Cloro-2-[5-[(2-etilsulfonil-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)amino]piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona  475,1 Ejemplo 1	Éster *terc*-butílico del ácido 6-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piridin-3-ilamino]-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxílico (intermedio A-14) y cloruro de etanosulfonilo
38	5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-[(2-propan-2-ilsulfonil-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona  489,1 Ejemplo 1	Éster *terc*-butílico del ácido 6-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piridin-3-ilamino]-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxílico (intermedio A-14) y cloruro de isopropilsulfonilo

39	(3*R* o 3*S*)-5-Cloro-3-metil-2-[5-[(1-propanoilazetidin-3-il)amino]-3-piridil]isoindolin-1-ona  385,1 Ejemplo 1 y separación quiral	Éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piridin-3-ilamino]-azetidin-1-carboxílico (intermedio A-9) y cloruro de propionilo
40	(3*S* o 3*R*)-5-Cloro-3-metil-2-[5-[(1-propanoilazetidin-3-il)amino]-3-piridil]isoindolin-1-ona  385,1 Ejemplo 1 y separación quiral	Éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piridin-3-ilamino]-azetidin-1-carboxílico (intermedio A-9) y cloruro de propionilo
41	(3*R* o 3*S*)-5-Cloro-2-[5-[(1-etilsulfonilazetidin-3-il)amino]-3-piridil]-3-metil-isoindolin-1-ona  421,1 Ejemplo 1 y separación quiral	Éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piridin-3-ilamino]azetidin-1-carboxílico (intermedio A-9) y cloruro de etanosulfonilo
42	(3*S* o 3*R*)-5-Cloro-2-[5-[(1-etilsulfonilazetidin-3-il)amino]-3-piridil]-3-metil-isoindolin-1-ona  421,1 Ejemplo 1 y separación quiral	Éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piridin-3-ilamino]azetidin-1-carboxílico (intermedio A-9) y cloruro de etanosulfonilo

43	2-[5-[(1-Etilsulfonil-4-piperidil)amino]-3-piridil]-3,3-dimetil-1-oxo-isoindolin-5-carbonitrilo  454,1 Ejemplo 1	4-[[5-(6-Ciano-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolin-2-il)-3-piridil]amino]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (intermedio A-16) y cloruro de etanosulfonilo
44	3,3-Dimetil-1-oxo-2-[5-[(1-propanoil-4-piperidil)amino]-3-piridil]isoindolin-5-carbonitrilo  418,1 Ejemplo 1	4-[[5-(6-Ciano-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolin-2-il)-3-piridil]amino]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (intermedio A-16) y cloruro de propionilo
45	3,3-Dimetil-1-oxo-2-[5-[(1-propanoilazetidin-3-il)amino]-3-piridil]isoindolin-5-carbonitrilo  390,1 Ejemplo 1	3-[[5-(6-Ciano-1,1-dimetil-3-oxo-isoindolin-2-il)-3-piridil]amino]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (intermedio A-15) y cloruro de propionilo

Ejemplo A

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

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

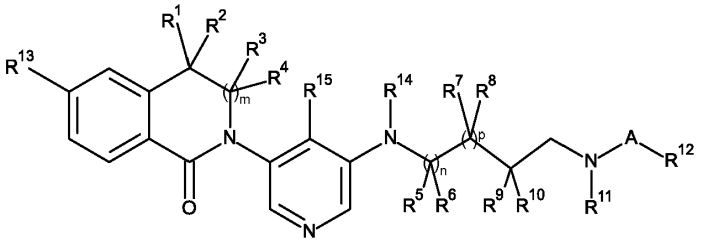
Ejemplo B

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

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

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que

R^1 y R^2 son alquilo;

R^7 y R^9 son H;

R^8 y R^{11} forman juntos $-CH_2-CH_2-$;

R^{10} es H;

A es $-S(O)_2-$;

R^{12} es alquilo;

R^{13} es cloro;

R^{14} es H;

R^{15} es H;

m y n son cero;

p es 1;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R^1 y R^2 son metilo;

R^7 y R^9 son H;

R^8 y R^{11} forman juntos $-CH_2-CH_2-$;

R^{10} es H;

A es $-S(O)_2-$;

R^{12} es etilo;

R^{13} es cloro;

R^{14} es H o alquilo;

R^{15} es H;

m y n son cero;

p es 1;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^{12} es metilo, etilo, propilo o isopropilo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^{12} es etilo, propilo o isopropilo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^{12} es etilo.

7. Un compuesto seleccionado de

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

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

5-cloro-2-[5-[[(3*R* o 3*S*)-1-etilsulfonilpirrolidin-3-il]metilamino]piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-[[(3*S* o 3*R*)-1-etilsulfonilpirrolidin-3-il]metilamino]piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona;

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

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

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

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

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

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

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[metil-(1-metilsulfonilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[metil-(1-propanoilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[metil-(1-propan-2-ilsulfonilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[metil-(1-propilsulfonilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[metil-[(3*S* o 3*R*)-1-propan-2-ilsulfonilpirrolidin-3-il]amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[metil-[(3*R* o 3*S*)-1-propan-2-ilsulfonilpirrolidin-3-il]amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[metil-[(3*S* o 3*R*)-1-propilsulfonilpirrolidin-3-il]amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[metil-[(3*R* o 3*S*)-1-propilsulfonilpirrolidin-3-il]amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona;

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

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

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

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[[(3*R* o 3*S*)-1-metilsulfonilpiperidin-3-il]amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[[(3*S* o 3*R*)-1-metilsulfonilpiperidin-3-il]amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-[[(3*R* o 3*S*)-1-etilsulfonilpiperidin-3-il]amino]piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-[[(3*S* o 3*R*)-1-etilsulfonilpiperidin-3-il]amino]piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[[(3*R* o 3*S*)-1-propan-2-ilsulfonilpiperidin-3-il]amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[[(3*S* o 3*R*)-1-propan-2-ilsulfonilpiperidin-3-il]amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-[(1-propanoilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]-3*H*-isoindol-1-ona;

6-cloro-2-[5-[(1-propanoilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-[(1-etilsulfonilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-[(1-propan-2-ilsulfonilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;

2-[5-[(1-acetilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;

5-cloro-3-metil-2-[5-[(1-propanoilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]-3*H*-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-[(1-etilsulfonilazetidin-3-il)amino]piridin-3-il]-3-metil-3*H*-isoindol-1-ona;

2-[5-[(2-acetil-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)amino]piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetilisoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[(2-propanoil-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-[(2-etilsulfonil-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)amino]piridin-3-il]-3,3-dimetilisoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[(2-propan-2-ilsulfonil-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona;

(3*R* o 3*S*)-5-cloro-3-metil-2-[5-[(1-propanoilazetidin-3-il)amino]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

(3*S* o 3*R*)-5-cloro-3-metil-2-[5-[(1-propanoilazetidin-3-il)amino]-3-piridil]isoindolin-1-ona;

(3*R* o 3*S*)-5-cloro-2-[5-[(1-etilsulfonilazetidin-3-il)amino]-3-piridil]-3-metil-isoindolin-1-ona;

(3*S* o 3*R*)-5-cloro-2-[5-[(1-etilsulfonilazetidin-3-il)amino]-3-piridil]-3-metil-isoindolin-1-ona;

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

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

3,3-dimetil-1-oxo-2-[5-[(1-propanoilazetidin-3-il)amino]-3-piridil]isoindolin-5-carbonitrilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. Un compuesto seleccionado de

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

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

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

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[metil-[(3*S* o 3*R*)-1-propan-2-ilsulfonilpirrolidin-3-il]amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[metil-[(3*R* o 3*S*)-1-propan-2-ilsulfonilpirrolidin-3-il]amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[metil-[(3*R* o 3*S*)-1-propilsulfonilpirrolidin-3-il]amino]piridin-3-il]isoindol-1-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

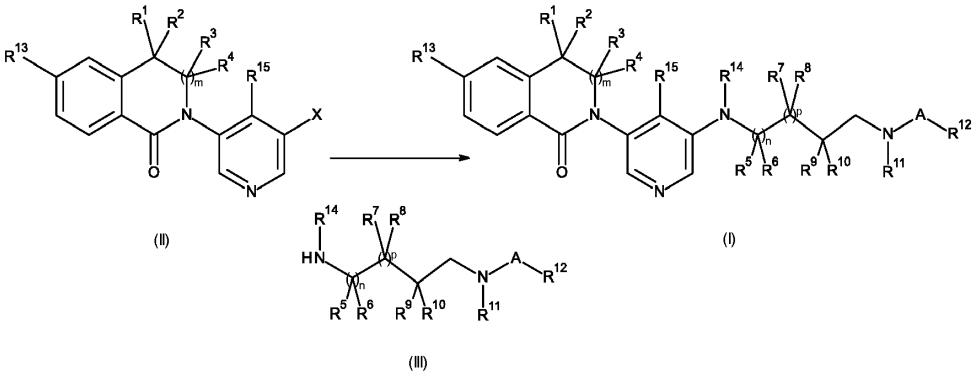
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el compuesto es

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

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

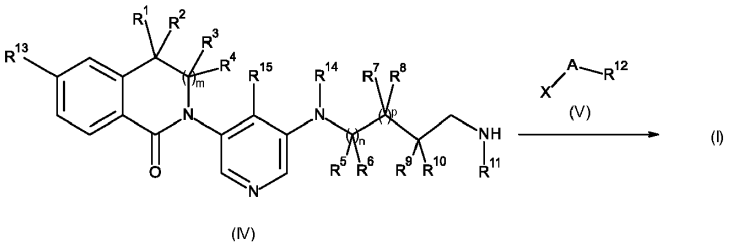
10. Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende

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



o

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



en las que R^1, R^2, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, A, m, n y p son como se definen en la reivindicación 1 y X en la etapa a) es halógeno o triflato y en la etapa b) es halógeno.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un vehículo terapéuticamente inerte.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento o la profilaxis de insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing.